

LETTRE DE MISSION 1	1
RAPPORT d'ETAPE	4
LETTRE DE MISSION 2	14
RAPPORT DE MISSION Pr. Didier RAOULT	16
INTRODUCTION	17
ETAT DES LIEUX	25
1. BIOTERRORISME	26
1 - Introduction.....	26
2 - Les voies du bioterrorisme	30
3 - Les agents du bioterrorisme.....	30
3.1 - <i>Le Charbon</i>	31
3.2 - <i>La Variole</i>	32
3.3 - <i>Le Botulisme</i>	32
3.4 - <i>La Tularémie</i>	33
3.5 - <i>La Peste</i>	33
3.6 - <i>Les Autres Agents</i>	34
4 - L'eau.....	34
5 - Risques de bioterrorisme dans le monde agricole.....	34
6 - L'O.M.S.	36
7 - Les menaces actuelles sur le plan alimentaire.....	36
8 - L'INRA	37
9 - Conclusions.....	38
RECOMMANDATIONS	38
2. LES ANTIBIOTIQUES	40
1 - Introduction.....	40
2 - Le contrôle hospitalier.....	42
3 - La recherche clinique	43
4 - Les génériques.....	44
5 - Les recommandations thérapeutiques.....	45
6 - Les conflits d'intérêt.....	46
7 - Les antibiotiques et l'agriculture	47
8 - La surveillance des résistances.....	48
RECOMMANDATIONS	48
3. LES NOUVELLES MALADIES CONTAGIEUSES	50
RECOMMANDATIONS	53
4. LE PARADIGME DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B	55
RECOMMANDATIONS	60

5. <u>MISSION AUX ETATS UNIS</u>	61
1 - Le CDC	62
2 - Le diagnostic	65
3 - L'intervention.....	66
4 - Le NIH.....	67
RECOMMANDATIONS	73
6 - <u>L'EXPERTISE</u>	74
1 - Introduction.....	74
2 - Définition de l'expert.....	75
3 - Sélection des experts	76
RECOMMANDATIONS	78
7 - <u>DROIT ET SANTE</u>	80
RECOMMANDATIONS	82
<u>REPONSES AUX OBJECTIFS SANTE</u>	83
1 - <u>ORGANISATION HOSPITALIERE DANS LA DEFENSE CONTRE LES MALADIES</u> <u>INFECTIEUSES</u>	84
1 - Etat des lieux.....	84
2 - Stratégie générale.....	86
RECOMMANDATIONS	90
2 - <u>STRUCTURATION MEDICALE DANS LA REPONSE AU BIOTERRORISME</u>	92
1 - Formation des praticiens.....	93
2 - Organisation du secteur hospitalier de soin	93
3 - Les niveaux des laboratoires.....	94
4 - La formation pour les personnels des laboratoires.....	97
5- Problèmes spécifiques à régler pour les laboratoires.....	97
RECOMMANDATIONS	99
3 - <u>STRATEGIE DE PREVENTION DE LA VARIOLE</u>	101
1 - La vaccine.....	101
2 - Les autres vaccins.....	103
3 - Le traitement.....	104
4 - Stratégie de prévention.....	105
RECOMMANDATIONS	107
4 - <u>LES VACCINATIONS</u>	108
1 - Introduction.....	108
2 - Vaccin et Industrie	108
3 - Le problème du remboursement.....	110
4 - Le rapport coût-bénéfice.....	111
5 - Les effets secondaires des vaccins.....	112
6 - La Vaccinogilance.....	114
RECOMMANDATIONS	116

5 - <u>LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE</u>	117
1 - Introduction.....	117
2 - Les éléments de surveillance.....	118
3 - Les structures.....	121
4 - Propositions d'organisation.....	125
RECOMMANDATIONS	128
EN MATIERE DE RECHERCHE	130
1 - <u>LA RECHERCHE EN MICROBIOLOGIE, MALADIES INFECTIEUSES ET BIOTERRORISME</u> <u>EN FRANCE</u>	131
1 - Le financement de la recherche en microbiologie et pathologies infectieuses.....	133
2 - Evaluation scientifique.....	134
3 - La recherche fondamentale et la recherche appliquée.....	135
4 - Les performances de la microbiologie française dans le panorama de la science mondiale.....	137
5 - Recherche en pathologie infectieuse dans les institutions.....	141
6 - La répartition géographique de la recherche dans le domaine microbiologique français	142
7 - Représentation de la performance des chercheurs français en microbiologie basée sur les citations.....	146
8 - Le séquençage en microbiologie.....	148
9 - L'évaluation du potentiel scientifique français par thèmes et par sites	149
10 - La production scientifique dans le domaine du bioterrorisme.....	154
11 - Conclusions.....	157
RECOMMANDATIONS	157
2 - <u>RAPPORT SUR LE P4 FRANCAIS</u>	159
1 - Intérêt pour la France de financer un P4.....	160
2 - Organisation.....	162
2.1. - <i>La sécurité</i>	162
2.2. - <i>L'éducation</i>	162
3 - Les expériences scientifiques.....	163
4 - La gestion.....	164
RECOMMANDATIONS	165
3 - <u>RENFORCER LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DU BIOTERRORISME</u>	166
1 - Les objectifs structuraux.....	166
2 - Infrastructures.....	167
3 - Les objectifs fonctionnels - Le diagnostic.....	169
4 - La protéomique.....	170
5 - Développer les outils diagnostiques.....	170
6 - Objectifs thérapeutiques.....	171
7 - Prévenir par le vaccin ou le renforcement de l'immunité naturelle.....	172
8 - Organisation.....	172
RECOMMANDATIONS	173
LES INFECTIOPOLES	175
1 - <u>PARIS</u>	176
1 - Le Site Necker - Institut Pasteur.....	176
2 - Le Site HEGP.....	177

3 - Les relations Necker-Pasteur.....	177
4 - L'IFR Necker.....	177
Bibliographie Necker	179
Bibliographie Institut Pasteur.....	182
2 - MARSEILLE	199
Bibliographie Marseille.....	204
3 - LYON	213
Bibliographie Lyon.....	220
4 - BORDEAUX	226
Bibliographie Bordeaux.....	233
5 - LILLE	238
Bibliographie Lille.....	242
6 - TOULOUSE	246
Bibliographie Toulouse.....	249
7 - MONTPELLIER	253
Bibliographie Montpellier	258
CONCLUSIONS	262
RECOMMANDATIONS	270
<i>Bioterrorisme</i>	273
<i>Les antibiotiques</i>	273
<i>Nouvelles maladies contagieuses</i>	274
<i>Vaccination hépatite B</i>	275
<i>Mission USA</i>	275
<i>Expertise</i>	275
<i>Droit et santé</i>	276
<i>Organisation hospitalière</i>	276
<i>Structuration médicale</i>	276
<i>Stratégie et Prévention</i>	277
<i>Vaccination</i>	277
<i>Surveillance</i>	278
<i>La recherche</i>	279
<i>P4 français</i>	280
<i>Renforcer l'axe bioterrorisme</i>	280
<i>Infectiopôles</i>	281
LES PERSONNES CONSULTÉES & BIBLIOGRAPHIE	283
Personnes consultées.....	284
Bibliographie	293
ANNEXES	299
Réponses aux Objectifs de Santé	300
Annexe 1	301
Annexe 2	328
Mission aux Etats-Unis.....	332
Annexe 3	333
Annexe 4	347
Rapport sur le P4 français.....	359
Annexe 5	360
Annexe 6	369

Infectiopôles	371
Annexe 7	372

LETTRE DE MISSION 1

République Française

*La Ministre déléguée
à la Recherche et aux Nouvelles Technologies*

*Le Ministre de la Santé,
de la Famille et des Personnes Handicapées*

GB/sg

Paris, le 28 AOUT 2002

Monsieur le Professeur,

Le bio-terrorisme, qui représentait déjà une menace latente pour la population, a manifesté toute sa capacité de nuisance à la suite des dramatiques événements qui se sont déroulés sur le territoire américain à compter du 11 septembre 2001 et qui ont notamment mis en lumière la possibilité d'employer le bacille du charbon comme arme bactériologique.

La lutte contre le bio-terrorisme est une préoccupation majeure des pouvoirs publics qui ont décidé la mise en place au cours des derniers mois, sous l'égide du SGDN, d'une organisation impliquant de nombreux départements ministériels.

Au sein de cette organisation, le ministère chargé de la santé exerce une responsabilité importante dans le cadre de la préparation et de la mise en œuvre du plan Biotox. Celui-ci est destiné à parer l'utilisation dans l'eau ou dans l'air des agents responsables des maladies infectieuses, des micro-organismes pathogènes et des toxines, en renforçant la protection des sites sensibles. La sécurisation des circuits concerne les produits biologiques à risques et l'efficacité des dispositifs de surveillance et d'alerte. Ce plan crée, en outre, des capacités d'intervention en cas de crise, notamment par la mobilisation du système hospitalier et le recours à des mesures d'information et de communication.

La lutte contre le bio-terrorisme se développe également à l'échelle de l'Europe sous l'égide du Comité de sécurité sanitaire créé en 2001 par la Commission. Un réseau sécurisé à fonction d'alerte entre les divers ministères chargés de la santé, la diffusion d'informations croisées sur les stocks de vaccins disponibles et les capacités de production des laboratoires, l'établissement d'une cartographie européenne des laboratoires de référence ou encore la réévaluation de la liste des maladies faisant l'objet d'une surveillance européenne sont au nombre des mesures prises.

Monsieur le Professeur Didier RAOULT
27, boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE

La lutte contre le bio-terrorisme suppose en amont des recherches sur les méthodes de détection précoce, applicables pour les agents infectieux ou les toxines. Les traitements préventifs, reposant sur des vaccins ou d'autres approches, doivent aussi être améliorés pour réduire la vulnérabilité des personnels civils ou militaires particulièrement exposés, voire de l'ensemble d'une population. Enfin les recherches sur les traitements curatifs contre certaines infections ou l'action de certaines toxines doivent être spécifiquement développées. L'ensemble de ces actions, où le ministère de la recherche exerce un rôle important de financement, d'incitation et de coordination repose sur la communauté scientifique des microbiologistes et des toxicologues. Là où cela apparaît nécessaire des enseignements ciblés doivent être mis en place pour enrichir cette communauté de nouvelles compétences.

Toutes les initiatives existant en France et en Europe sont d'une grande complexité et d'une extrême diversité. Dans ce contexte, nous souhaitons engager une réflexion générale au sein de nos départements ministériels portant tant sur les actions en cours que sur celles à venir. C'est pourquoi nous vous demandons d'établir, en étroite concertation avec les Hauts Fonctionnaires de Défense du ministère chargé de la santé et du ministère chargé de la recherche, un état des lieux de l'ensemble des mesures de santé publique et des actions de recherche prévues dans le dispositif français et européen de lutte contre le bio-terrorisme.

Nous vous demandons également d'évaluer les dispositifs de santé publique existant actuellement en matière de prévention et de lutte contre les menaces infectieuses. Vous voudrez bien nous présenter des propositions pour améliorer tant la surveillance épidémiologique que la prise en charge par les laboratoires français et européens des agents responsables des maladies contagieuses non curables. Nous souhaitons enfin que votre réflexion dans ce cadre nous suggère des initiatives concernant la recherche sur les maladies infectieuses et leur enseignement.

Vous rédigerez une note d'étape pour la fin du mois de septembre 2002 et nous ferez parvenir sous 9 mois votre rapport définitif. Les services du ministère chargé de la santé et du ministère chargé de la recherche prêteront leur complet concours à votre mission.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, à notre considération distinguée.



Claudie HAIGNERÉ



Jean-François MATTÉI

RAPPORT D'ETAPE

Marseille, le 03 Septembre 2002

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Monsieur le Ministre François MATTEI

Cabinet du Ministre

8, avenue de Ségur

75007 PARI S

Monsieur le Ministre,

Concernant le **bioterrorisme**, le problème a été clairement identifié autour de la fin des années 80, après l'effondrement des pays communistes et à la suite de la guerre du golfe. Il a été constaté, dès cette époque, que le traité de non-prolifération de 1972 n'avait absolument pas été respecté dans les pays du bloc de l'Est (*un accident lié à la manipulation de la bactérie du charbon dans un laboratoire militaire avait tué une centaine de personnes en Russie et, en 1979, en Irak des silos, contenant des doses considérables de toxines botuliniques et de bactéries du charbon, ont pu être identifiés*). Par ailleurs, on sait que l'URSS a préparé des quantités considérables de virus de la variole et il est possible qu'un certain nombre des lots aient été dispersés. Dans ces conditions, depuis plus de 10 ans, trois risques majeurs ont été identifiés, les toxines botuliques, les spores de charbon et le virus de la variole. A la suite des événements du 11 Septembre 2001, les structures en place ont pu réagir, dans l'urgence, au problème du bioterrorisme mais depuis, **plusieurs problèmes de fond** ont pu être mis en évidence:

- Premièrement, **les infrastructures sont inadaptées** à la manipulation des agents pathogènes. En effet, il n'existe aucun laboratoire de type P3 utilisable pour la culture

des bactéries dangereuses dans 3 des 4 plus grandes villes de France : Paris, Lyon et Lille. Quand les structures existent, comme à Paris, il y a une appropriation des moyens par certains chefs de service (*les professeurs de Virologie interdisent aux bactériologistes de manipuler dans le P3, ce qui n'a pas de fondement scientifique*). Enfin, la seule structure qui ait été construite pour répondre à ce besoin évident a été construite par la Fondation Mérieux, à Lyon, (*qui a construit un P4 sur des fonds entièrement privés*). Dans le même temps, aucun investissement spécifique d'Etat n'a été réalisé. A côté de ce manque d'investissement, on constate une disparition de l'autorité de l'Etat, qui n'a pu mobiliser les moyens existants en priorité dans une situation de guerre. Ceci témoigne d'une absence de hiérarchie des priorités dans les hôpitaux en temps de crise majeure.

- Deuxièmement, le Ministère a fait appel, a pris dans l'urgence un certain nombre de décisions, dont plusieurs paraissent scientifiquement contestables, qui n'ont pas été corrigées depuis. Ainsi, *Brucella* a été rangée au 1^{er} rang parmi les agents de bioterrorisme, ce qui ne paraît pas réaliste d'un point de vue médical et ce qui n'a été retenu par aucune autre nation. Un investissement massif a été fait dans les quinolones pour le traitement du charbon (*alors que le traitement - référence de la maladie est la doxycycline qui est entre 20 et 40 fois moins cher et qu'il n'y a pas plus de chance que la bactérie soit résistante à la doxycycline qu'aux quinolones*). Enfin, les choix d'équipements hospitaliers qui ont été faits, pour une somme totale vraisemblablement proche de 20 millions de francs, sont disproportionnés et inadaptés et ils sont programmés, (*dans des sites dont certains n'ont aucune expérience de biologie moléculaire*), pour traiter jusqu'à 400 prélèvements par jour. Il est bon de rappeler que nous avons eu le recours, à Marseille, pour le traitement de 600 poudres, sur toute la période de crise, à 36 identifications moléculaires, et qu'aux Etats-Unis, sur les écouvillonnages nasaux réalisés à Washington, seulement 6 souches (*obtenues à partir de 4000 prélèvements*) sont fait l'objet d'une identification moléculaire.

La raison de ces choix est en fait liée à des prises de décision basées sur des rumeurs ou sur des expertises contestables et non sur des faits. En effet, le choix des experts, et ceci devrait être un élément essentiel de la réflexion du Ministère (y

compris hors de cette mission) paraissent partiellement aléatoires ou basés sur des réseaux. Il n'y aucune vérification de la compétence des experts. *(Par exemple, j'ai vérifié l'activité pratique et la production scientifique d'un des experts mandatés par la DGS et j'ai pu constater que son activité quotidienne n'était absolument pas en rapport avec la mission qu'on lui avait confiée, et que son activité de recherche consistait en tout et pour tout, depuis 5 ans, en une revue générale dans un journal de niveau modeste. Par ailleurs, certains des experts contactés sont de réels experts tel le Professeur DORMONT).* Cet élément est crucial car il justifie les décisions qui engagent le Ministre. La définition et le choix des experts me semblent devoir faire l'objet d'une nouvelle culture à développer dans ce Ministère où elle n'est pas encore particulièrement développée.

- Troisièmement, il existe une absence complète de coordination entre les différents services et des conflits récurrents, parfois même les différents interlocuteurs des services ne se parlent même pas. Il apparaît aussi que, dans les réunions interministérielles, l'ensemble des services soient représentés ce qui nuit à la cohérence des projets d'ensemble.

Je vous propose plusieurs pistes pour pouvoir faire évoluer la situation d'une manière raisonnable dans ce domaine. Certaines sont des pistes plus générales et certaines comportent des propositions pratiques à mettre en œuvre rapidement:

- Premièrement, il faut créer une culture de l'intérêt général et capitaliser l'expérience passée. Ceci ne peut pas concerner que le bioterrorisme, mais celui-ci a été le révélateur d'un éparpillement des responsabilités et de l'absence de prise de conscience des enjeux. L'expérience mise en place à cette occasion doit être pérennisée, évaluée, remise en forme de manière à pouvoir servir ultérieurement quand le besoin s'en fera sentir. Il importe de réintroduire l'idée qu'il existe des intérêts collectifs qui dépassent les intérêts individuels. A cet égard, l'obligation de soins des sujets contagieux et la mise à la disposition de l'Etat des moyens existants sont une priorité.

- Deuxièmement, il faut renforcer la compétence générale qui, seule, permet de faire face à des situations inattendues, en déterminant :

1- *A priori*, les critères de compétence des experts. Il est extrêmement facile, sur chaque sujet, de faire une interrogation bibliographique sur PubMed ou Medline (en mettant le mot-clé "France") pour identifier rapidement les 10 personnes qui ont la compétence scientifique la plus grande sur le domaine. Par ailleurs, quand les questions sont d'ordre pratique, on peut identifier ceux qui en ont l'expérience réelle. Il est inutile de demander un avis sur la biologie moléculaire à des «experts» qui n'en font pas, ni leur avis sur des techniques de diagnostic quand leur métier n'est pas d'en faire. Ces éléments de base devraient permettre d'assurer le Ministre que les experts sont des experts authentiques. Il est souhaitable de poser des questions très précises par écrit en demandant des réponses par écrit, sans multiplier les réunions consommatrices de temps, d'énergie et souvent très peu productrices d'avis officiels et signés. La synthèse des avis peut être réalisée par un des experts ou un des membres des services de l'Etat. Ceci doit amener à des choix basés sur des faits (des évidences) et diminuer la part accordée aux rumeurs et à l'anxiété.

2 - Il est souhaitable de faire des appels d'offre de recherche appliquée sur le thème du bioterrorisme en se coordonnant avec les Ministères de la Recherche et de la Défense, (*mais aussi probablement en proposant, dès le prochain PHRC, qu'une ligne soit réservée à ce domaine*). Cette stratégie a toujours été extrêmement efficace pour amener les scientifiques à recentrer leur recherche sur un domaine d'intérêt national.

3 - Il faut créer des travaux pratiques, financés par le Ministère, organisés conjointement, par l'Institut Pasteur et le Service Santé des Armées sur l'identification et éventuellement la manipulation des pathogènes très dangereux dont ceux du bioterrorisme et sur la détection des toxines.

4 - Sur le plan de l'enseignement et de la coordination, il est souhaitable de regrouper les équipes en charge localement du bioterrorisme avec l'Hygiène Hospitalière et les Comités de Lutte contre l'Infection Nosocomiale. En effet, ces

équipes regroupent les mêmes intervenants (réanimateurs, infectiologues, microbiologistes) et ceci permettrait d'inclure la biodéfense et le bioterrorisme à l'intérieur des formations pour les médecins hygiénistes. Ainsi, il pourrait être suggéré que, pour les DU d'Hygiène et de Lutte contre l'Infection Nosocomiale (souvent aussi ouverts aux paramédicaux), l'enseignement du bioterrorisme soit inclus. Ceci peut faire l'objet d'une discussion avec la conférence des Doyens de Faculté de Médecine.

5 - Les autres types de diffusion de l'information peuvent se faire à travers des congrès. Il serait utile de coordonner, avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, la Société Française de Microbiologie et l'Institut National de Veille Sanitaire, un congrès d'une journée sur le Bioterrorisme, un numéro spécial d'un journal pouvant reprendre les différentes recommandations (Médecine et Maladies Infectieuses ou la Lettre de l'Infectiologue).

6 - Enfin, il faudrait désigner des centres de veille scientifique et technologique pour chacun des dangers identifiés avec la mise en place d'un site internet, régulièrement actualisé, regroupé sur le site du Ministère (*incluant AFSAPS et Institut de Veille Sanitaire*).

- Troisièmement, il faut proposer des modifications structurelles pouvant bénéficier à l'ensemble des problèmes liés aux maladies transmissibles. Il est indispensable de mailler le territoire en infrastructures adéquates. Les premières cibles pourraient être les CHU qui sont structures désignées (*augmentés vraisemblablement de la ville de Toulouse qui présente un potentiel considérable qu'il serait déraisonnable de négliger*). Il serait utile de créer un statut spécifique pour ces CHU associés. Chacun de ces centres devraient donc être équipés **d'un laboratoire de sécurité NSB3** (*ces laboratoires doivent comporter deux entités distinctes pour pouvoir être fonctionnels toute l'année*) et posséder au moins deux chambres d'isolement pour malades contagieux (*avec dans un premier temps, au moins à Paris, Lyon et Marseille, qui sont les trois agglomérations les plus exposées pour des raisons de desserte territoriale et de taille, des chambres mises en dépression de type P3*). Ces sites, de même que l'ensemble des urgences françaises, pourraient être équipés, à faible coût, d'appareils photos

numériques qui permettraient la photographie (*et la télé-transmission*) de photos d'éruption suspectes de variole. Chacun de ces hôpitaux devraient être équipés en chantier de décontamination et ils devraient acquérir des moyens modulaires de transport de malades contagieux. Chacun de ces sites devraient faire l'objet d'une enveloppe budgétaire spécifique et pérenne destinés à faire face à ces situations.

Sur le plan de l'identification des agents chimiques ou biologiques, chacun de ces CHU devraient se soumettre, tous les trois mois, à un contrôle de qualité réalisé sur une analyse de poudre ou de prélèvements suspects. (*Pour des poudres suspectes, il est souhaitable de faire réaliser l'analyse par ces CHU quand il s'agit d'enveloppes ou de colis ouverts auxquels les patients ont été exposés car ceci réalise une veille technique et scientifique indispensable au maintien d'une compétence*).

Il faut revoir les priorités gouvernementales en terme de bioterrorisme. Il est légitime de se poser la question de savoir si le pays peut réellement avoir une approche différente de celle des autres pays, en particulier de celle des Etats-Unis. Le choix actuel de trois niveaux de risque paraît le plus rationnel. Dans ces conditions, la Brucellose passerait au deuxième niveau de danger. En revanche, il serait raisonnable d'inclure, dans les systèmes de déclarations obligatoires, tous les agents de niveau I et II, ce qui nécessitera quelques réajustements.

- Quatrièmement, la coordination est un élément essentiel de ce type de situation. Il faut réaliser celle-ci à l'intérieur même du Ministère en trouvant un élément modérateur susceptible de faire la synthèse entre les points de vue des différents services.

Sur le plan interministériel, il est nécessaire de coordonner, avec les autres ministères, les décisions dans ce domaine :

Avec la recherche, (*en particulier ses aspects plus fondamentaux*), avec l'enseignement supérieur, (*pour intégrer dans le cursus des études médicales, des connaissances nécessaires pour les médecins*) ; avec le Ministère de la Défense pour des raisons évidentes, avec le Ministère de l'Agriculture (*car les données environnementales joueront un rôle important*) ; avec le Ministère de l'Intérieur mais aussi celui des

Affaires Etrangères, celui en charge de l'Europe et celui de la Justice (*par exemple, les possibilités de contraintes légales d'un sujet terroriste ou simplement récalcitrant porteur d'une maladie contagieuse ne sont pas parfaitement claires et il importe de les clarifier avant que la question ne se pose*).

Enfin sur le plan international, il apparaît essentiel de se coordonner avec les Etats-Unis d'une part en terme de choix de vaccin pour diminuer les coûts des études chez l'homme ; d'autre part, en terme de recherche. Enfin, il est souhaitable de se coordonner avec l'Europe, et il importe très rapidement, peut être par le truchement du Ministère de la recherche, de demander que le bioterrorisme fasse partie du programme du 6^{ème} PCRD qui est en cours d'élaboration.

Quelques propositions pratiques rapides

Parmi les propositions dont je pense qu'il faut les mettre en œuvre relativement rapidement :

Je suggère, sur le plan des traitements, la stratégie essentielle mise en place a été de constituer des stocks de quinolones. Ceci n'est pas particulièrement justifié. Il importe de jouer sur les 4 antibiotiques susceptibles d'être efficaces : quinolones, doxycycline, ampiciline et gentamicine. Les quinolones sont celles qui coûtent le plus cher et il n'y a pas de raison, *a priori*, pour qu'elles soient plus efficaces que les autres.

Il importe d'essayer de trouver, dans tous les cas, des anticorps anti-vaccin, peut-être en accord avec le gouvernement américain, pour pouvoir les avoir à disposition pour les premiers vaccinés. (*Il faut vraisemblablement commencer à tester et à réaliser des stocks d'antiviraux, qui sont potentiellement efficaces du types Cifodovir et Rybavirine*).

Pour le circuit du traitement des poudres, dans tous les cas, il faut probablement réaliser un pré-tri par les autorités de façon à ne pas tester l'ensemble des poudres car peu représentent un danger plausible. Les poudres ouvertes seront traitées dans les centres hospitaliers référents, les poudres fermées hors du circuit médical.

Pour le vaccin, il apparaît clair, dans tous les cas, qu'il nous faudra avoir une dose par patient, c'est à dire 60 millions de doses vaccinales. Il n'apparaît pas rationnel, si nous devons développer un vaccin, d'avoir une stratégie purement française. Le coût d'évaluation des nouveaux vaccins est considérable et le choix d'une souche spécifique ou d'une technique spécifique aurait un surcoût que ne justifierait pas la situation. Dans ces conditions, il apparaît réellement légitime de tenter de coordonner nos efforts avec ceux des Etats-Unis. Le choix actuel aux Etats-Unis est de constituer, pour les 2 ans à venir, un stock de vaccination individuelle basée sur la culture cellulaire de la souche «New-York». Ce choix m'apparaît, dans l'état des connaissances, comme étant le plus judicieux. La vaccination des équipes dédiées pouvait se faire avec le vaccin actuel.

Il est souhaitable d'afficher, dès maintenant, pour le PHRC 2003, la recherche sur le bioterrorisme comme un des axes prioritaires.

Il est souhaitable, d'ores et déjà, de confier aux différents CLIN la mission locale de coordination sur le bioterrorisme.

Enfin, il faut réajuster la liste des agents de bioterrorisme de manière à la rendre conforme à la connaissance actuelle médicale et scientifique.

Il faut rendre la déclaration obligatoire des agents primaires ou secondaires potentiels de guerre biologique ou de bioterrorisme et enfin, il faut évaluer les aspects juridiques permettant l'isolement par contrainte de malades présentant des maladies très hautement contagieuses dont la variole.

Je vous remettrai ultérieurement un rapport plus complet et, en particulier, intégrant les autres maladies contagieuses et leur prévention. Les éléments de base de cette réflexion en cours sont la possibilité de développer de véritables pôles (infectiopôles) de compétences dans plusieurs villes du pays, regroupant autour d'un thème d'intérêt public des équipes multi-disciplinaires (épidémiologie, soins, recherche fondamentale, diagnostic) afin de mettre en place de véritables sources d'information et de compétence qui permettront au pays de faire face aux risques infectieux à venir.

J'insisterai sur les mécanismes qui doivent pouvoir permettre d'obtenir des experts, alliant une compétence et une neutralité, qui permettront d'orienter le Ministère vers les décisions les plus cohérentes. Enfin, il faudra étudier les moyens pour relancer une politique vaccinale, qui est actuellement très sous-développée.

Je vous prie de croire, Monsieur le Ministre, en l'assurance de ma haute considération.

Professeur Didier RAOULT

LETTRE DE MISSION 2

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA
FAMILLE ET DES PERSONNES
HANDICAPEES

MINISTERE DELEGUE A LA RECHERCHE ET
AUX NOUVELLES TECHNOLOGIES

SP/WD/ScopD02014603

- 6 NOV. 2002

Monsieur le Professeur,

Nous vous remercions pour votre courrier du 20 septembre 2002 par lequel vous nous avez transmis un premier rapport d'étape de votre mission sur les maladies infectieuses et le bioterrorisme.

Vos constats sur les faiblesses actuelles de notre préparation à la prise en charge d'une attaque biologique ont tout particulièrement retenu notre attention. Nous partageons votre avis que la lutte contre le bioterrorisme et ses impacts représente une rupture qui requiert un véritable changement de culture. Il nous paraît dans cette perspective particulièrement important que vous approfondissiez deux de vos recommandations afin que nous puissions en analyser toutes les dimensions de leur faisabilité.

D'une part, nous avons besoin de mieux cerner la notion et l'organisation des infectiopôles en liaison avec un nécessaire maillage de laboratoires d'analyse et une adaptation du fonctionnement des établissements hospitaliers.

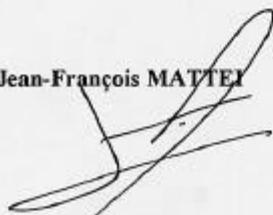
D'autre part, nous partageons votre avis sur l'impulsion qu'il faut donner à la recherche scientifique dans les différentes disciplines concernées et en articulant bien les différents acteurs impliqués y compris le ministère de la Défense. Il serait important de préciser sans tarder quelles sont les actions concrètes de recherche qui doivent être lancées dès le début de l'année 2003.

D'ores et déjà, certaines de vos recommandations pour le court terme sont en cours de traitement comme par exemple le plan de traitement de la maladie du charbon, la stratégie de vaccination anti-variologique ou les aspects juridiques entourant la survenue des maladies contagieuses.

Nous vous invitons donc à poursuivre votre mission dans les directions ébauchées dans ce rapport d'étape. Nos cabinets et nos administrations continueront de vous apporter le support nécessaire.

En vous remerciant pour votre engagement énergique dans la réalisation de votre mission, nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, à notre considération distinguée.

Jean-François MATTEI



Monsieur le Professeur Didier RAOULT
16, rue de Lorraine
13008 - MARSEILLE

Claudie HAIGNERE



INTRODUCTION

Les maladies infectieuses et les épidémies ont joué jusqu'au 20^{ème} siècle un rôle majeur dans l'histoire humaine représentant la plus **grande cause de mortalité** et occasionnant des épidémies qui ont **changé le cours de l'histoire**, depuis la peste d'Athènes qui a décimé la population athénienne pendant la guerre du Péloponèse, la grande peste noire qui, au 15^{ème} siècle, a tué 30% de la population européenne, puis le typhus pendant la campagne de Russie napoléonienne qui a été responsable d'environ la moitié des morts de la retraite de Russie, la grippe espagnole qui, en 1918, a tué autant que la première guerre mondiale (20 millions de morts), jusqu'aux maladies transmises par les poux qui, pendant la guerre puis la révolution bolchévique en Russie, ont été à l'origine de 3 millions de morts.

A côté de ces grandes épidémies, les maladies infectieuses ont trouvé de nouvelles opportunités dans les changements de notre écosystème et se sont particulièrement développées **dans les hôpitaux** sous la forme d'infections nosocomiales. L'hygiène, l'augmentation du niveau de vie dans les pays les plus développés, associées à la vaccination puis, à partir de la 2^{ème} guerre mondiale, à l'usage des anti-infectieux, ont **fait reculer** les maladies infectieuses et ont été corrélées à une augmentation spectaculaire de l'espérance de vie. Les maladies infectieuses en 1995 n'étaient plus responsables que de 30% de la mortalité globale dans le monde. Toutefois, ce chiffre cache en réalité qu'elles restent la première cause de raccourcissement de vie car elles frappent indistinctement les sujets jeunes et les sujets âgés, à la différence du cancer ou des infections cardiovasculaires.

L'effacement des grandes maladies infectieuses identifiées dans le courant du 20^{ème} siècle (recul de la tuberculose, disparition de la variole, quasi disparition de la polyomyélite, de la diphtérie) a pu laisser penser que le problème était résiduel. Or, les épidémies sont des **phénomènes chaotiques**, mal prévisibles et mal contrôlables. Un changement radical s'est fait dans l'esprit de la population avec l'apparition du SIDA dans les années 1980 où on a vu apparaître une maladie dont l'ampleur ne cesse d'augmenter, qui s'est propagée extrêmement rapidement dans le monde entier et qui a constitué le paradigme de l'épidémie nouvelle totalement imprévue. Depuis cette époque, et grâce à l'intervention aux Etats Unis de l'Institute of Medicine, qui a défini le

concept de **maladies émergentes** en 1992, une mobilisation de la communauté scientifique, essentiellement américaine mais aussi internationale, s'est faite autour du problème des maladies infectieuses émergentes qui a permis en une vingtaine d'années l'identification de 200 microorganismes pathogènes nouveaux, ceux-ci étant soit anciens, mais identifiés de façon récente grâce au progrès technique, soit entièrement nouveaux. Cinq problèmes majeurs ont pu être identifiés.

1° - Les **grandes épidémies** que l'on croyait oubliées réapparaissent au cours des désastres sociaux, en particulier des guerres civiles, survenant dans le monde. Ainsi, dans les 10 dernières années du 20ème siècle, l'incidence mondiale de la **peste** a augmenté (singulièrement à Madagascar) ; le **choléra** qui avait été pendant longtemps limité à l'Asie et à l'Europe, s'est maintenant étendu au continent africain dans les années 1970 et au continent américain dans les années 1990 avec un nombre toujours croissant de cas et de morts. La **diphtérie** (pourtant bien contrôlée par la vaccination) a explosé dans les années 1990 dans l'ex-URSS après la baisse de la vaccination de même qu'en Algérie. Enfin, les maladies transmissibles par les poux sont réapparues ; la plus grande épidémie de **Typhus** depuis la deuxième guerre mondiale a commencé au Burundi, au Rwanda et au Congo et continue d'évoluer et la **fièvre des tranchées** s'est installée en zone urbaine dans les pays développés, y compris en France (Paris, Lyon et Marseille). Ainsi, on a pu constater le retour des grandes maladies infectieuses, témoignant d'une baisse du contrôle social et d'une baisse de la vigilance vis-à-vis de ces pathogènes. Les moyens de contrôle de ces maladies sont pourtant extrêmement simples, basés sur la qualité des services sociaux, la vaccination et la politique de gestion nationale de l'hygiène.

2° - Les **infections nosocomiales** se développent dans l'écosystème hospitalier. Dans ce domaine, la France se situe à une place particulièrement mauvaise, comparée aux autres grandes nations. On estime que 500.000 personnes souffrent d'infections nosocomiales par an dont 10.000 meurent.

3° - L'explosion des **résistances** des microorganismes aux antimicrobiens est préoccupante. Ainsi, des résistances sont apparues, y compris pour des microorganismes extrêmement banals, avec une **course** entre l'ingéniosité

pharmaceutique humaine et les microorganismes qui n'a pas laissé de vainqueur définitif. Le **staphylocoque** est devenu au fur et à mesure des découvertes de l'industrie pharmaceutique successivement résistant aux Sulfamides, à la Pénicilline, aux Tétracyclines, aux Pénicillines antistaphylococciques et maintenant à la Vancomycine. Les **bacilles pyocyaniques** sont aussi devenus résistants dans un certain nombre de cas à tous les antibiotiques, à l'exclusion de la Colimycine. Les **pneumocoques** deviennent résistants aux antibiotiques de 1^{ère} ligne, Pénicilline et Macrolides. Ces microorganismes sont des agents banals d'infections qui étaient entièrement contrôlés ces dernières années. Enfin, le bacille tuberculeux présente un niveau de résistance croissant dans les pays de l'Est européen. L'augmentation rapide des résistances pose des problèmes très inquiétants. Elle résulte d'un **équilibre** entre microorganismes et prescription des antibiotiques. Celle-ci constitue incontestablement une pression de sélection qui favorise l'émergence de microorganismes résistants. Ces microorganismes sont ensuite éventuellement transmis de patient à patient de façon épidémique, soit directement soit, comme dans le cas du staphylocoque doré, par le truchement des soignants. La France est le pays où l'on prescrit le **plus d'antibiotiques** et où les **niveaux de résistance** aux antibiotiques sont **les plus élevés**.

4° - Le quatrième problème est celui de l'utilisation des microorganismes comme agent de **bio-terrorisme**. La première utilisation des microorganismes comme agent de guerre est extrêmement ancienne puisqu'elle remonte à l'utilisation en 1347 à Caffa par les Mongols de cadavres pestiférés, jetés par dessus les murailles, pour infecter la population défendant la ville assiégée. Depuis, de nombreux microorganismes ont pu être proposés et ont bénéficié d'un début d'utilisation comme arme biologique. Ceci inclut, entre autres, les bactéries du typhus, de la brucellose, de la tularémie, du charbon et de la peste. Le traité de non prolifération de 1972, signé par l'ensemble des pays, pouvait laisser espérer une disparition de l'usage de ces microorganismes comme arme de guerre. En réalité, il a été constaté en 1979 que les Russes avaient poursuivi leurs études sur le charbon à l'occasion d'une épidémie de charbon en Russie ayant entraîné une centaine de morts dans une ville qui comprenait un laboratoire militaire. Les autopsies de ces patients morts dans des tableaux de

pneumonie, avec hémorragie cérébrale ont permis de mettre en évidence le bacille du charbon et le fait a été reconnu par Boris Eltsine en 1992. Par ailleurs, quelques cas de variole sont survenus chez les croisiéristes en déplacement sur la mer d'Aral, en face d'un laboratoire militaire russe. Ces cas de varioles étaient extrêmement graves, hémorragiques, et ont entraîné la mort de sujets vaccinés, sans que ces patients aient eu des contacts directs avec un sujet varioleux. Ceci laisse penser qu'ils ont été victimes d'un aérosol émanant du laboratoire militaire en question et que ce virus varioleux était particulièrement virulent. Ultérieurement, le bio-terrorisme a pris naissance avec la secte Aum au Japon. Celle-ci a utilisé le gaz sarin dans le métro et fait des tentatives d'utilisation du charbon, de la fièvre Q et de la toxine botulique. La guerre du Golfe a permis d'identifier des stocks de bacilles du charbon en Irak. Les informations récentes ont pu montrer que le réseau terroriste Al Qaïda proposait d'utiliser un certain nombre d'agents infectieux comme source de terrorisme. Enfin, quelques cas de charbon qui ont succédé à des envois postaux sont survenus aux Etats-Unis en 2001 et la découverte d'un stock de la toxine du ricin en Angleterre en 2003 ont concrétisé ce risque. La menace d'utilisation des agents bio-terroristes est plausible du fait que le **coût** de production des armes biologiques est de 2000 fois inférieur à celui des armes conventionnelles à efficacité comparable.

5° - La cinquième menace est celle de **virus émergents**. Les années 1970 ont permis de voir apparaître les virus des **fièvres hémorragiques** en Afrique et en Amérique du Sud (Lassa, Ebola, Machupo). Les épidémies ont été pour l'instant limitées, mais ont posé le problème de la manipulation d'agents extrêmement pathogènes, éventuellement contaminants par aérosols au laboratoire et qui, avec une mortalité brutale et fréquente, constitueraient une menace équivalente à celle de la grande peste du Moyen-Age si la transmission interhumaine par aérosol devenait naturelle. Les années 1980 ont été celles du **Sida** et les années 1990 celles de **l'hépatite C**. Le risque actuel d'apparition de mutants de virus respiratoires, en particulier de **la grippe**, est le phénomène le plus redoutable. Un nouveau mutant grippal est apparu en 1999 à Hong-Kong. Ce virus d'origine aviaire, fréquemment mortel, a rapidement pu être contrôlé mais le prochain mutant grippal pourrait ne pas l'être. Le risque épidémique par les maladies

transmises par voie respiratoire est extrêmement important, du fait de la densification de la population humaine. Actuellement, plus d'un milliard 600 millions d'hommes vivent dans des villes dont 24 mégapoles de plus de 10 millions d'habitants, la plupart se trouvant maintenant dans des pays de faible niveau économique. Entre 500 millions et 1 milliard de voyages par avion se dérouleront dans tous les coins de la planète au cours de l'année 2003, et la mutualisation d'un virus transmissible par voie respiratoire sera extrêmement rapide. Ce type d'événement, la mutation brutale puis l'introduction d'un virus d'origine animale dans le monde humain, sont des événements rares, chaotiques mais qui peuvent avoir des conséquences extrêmement rapides et extrêmement dangereuses. Seule l'implantation durable de centres de recherche et de **surveillance en pays tropical** permettra la détection précoce de ces nouveaux agents.

Notre **préparation face à ces événements chaotiques** est faible ; ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, parce que l'époque ne prête pas à la prévision d'événements catastrophistes (Cassandre est toujours ridicule !). Les besoins sociaux relayés par la presse sont des besoins immédiats ; ils répondent à des peurs spontanées qui sont rapidement chassées par d'autres peurs ou inquiétudes. Dans ces conditions, mettre en place un système qui permette d'éviter les conséquences dramatiques d'événements improbables et à long terme est extrêmement difficile. Il est même vraisemblable que cela soulèverait dans la presse des commentaires extrêmement négatifs dénonçant le catastrophisme, la paranoïa, voire le gaspillage. Pourtant, le coût des réactions en urgence est bien supérieur à celui de la prévention. Pour exemple, le coût généré par la prévention de l'infection par le nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob (maladie de la vache folle) dans les hôpitaux, par rapport au bénéfice en terme de santé publique, est invraisemblablement élevé. Ainsi donc, une politique de surveillance à long terme nécessite le courage politique d'investir dans des phénomènes qui ne sont pas médiatiquement intéressants, qui sont parfois même **inquiétants** pour la population (construction de P4, de P3) et qui nécessitent un peu de pérennité dans les choix.

Par ailleurs, les maladies contagieuses contredisent **l'évolution individualiste** spectaculaire de notre société ces dernières années. En effet, la gestion des maladies

infectieuses peut amener à remettre en cause la liberté individuelle. C'est le cas de **l'isolement** nécessaire pour éviter la contamination lorsque les patients sont contagieux, c'est le cas de la **déclaration obligatoire** des maladies et c'est le cas de la **vaccination obligatoire** dans le cadre des maladies contagieuses. Ce peut être aussi la justification de **l'obligation de soins** pour d'autres maladies contagieuses. Les hommes constituant une espèce unique, le comportement individuel des humains peut avoir une conséquence sur la santé de l'ensemble de la population. C'est ainsi que l'on a pu identifier un étudiant guinéen qui a importé le choléra en Afrique noire à partir d'URSS et qui a causé secondairement des millions de morts. Ainsi donc, la liberté individuelle de chacun et les choix personnels peuvent contredire les besoins de la société d'une manière très tangible.

La différence de développement qui est en train de se creuser entre les pays les plus riches et les pays les plus pauvres laisse espérer pour les plus riches que les maladies des plus pauvres resteront cantonnées dans le tiers monde. S'agissant des maladies contagieuses, ceci n'est pas vraisemblable. L'espèce humaine est unique, les microorganismes se déplacent et toute émergence d'un nouveau pathogène dans n'importe quel pays du monde lui permettra une rapide extension sans qu'aucun contrôle ne soit réalisable aux frontières. Ceci signifie que les pays les plus riches (y compris dans le cadre du plus parfait égoïsme) doivent se préoccuper d'une manière très attentive de la santé en terme de maladies contagieuses des **pays les plus pauvres**. Ceci est d'autant plus vrai que la constitution progressive de mégapoles, quand elles ne sont pas associées au développement sanitaire permettant un minimum d'hygiène, va donner, par l'augmentation de la population et la promiscuité, l'opportunité pour de nouveaux pathogènes de se développer extrêmement rapidement. Les conditions dans ces mégapoles sont réunies pour permettre l'apparition de microorganismes extrêmement dangereux.

Dans la perspective de la lutte anti-infectieuse, un phénomène très inquiétant se fait jour : **l'industrie** investie dans la lutte des maladies infectieuses est en train de se dégager très rapidement. En effet, sur le plan international, des compagnies telles que Novartis, Glaxo, Smith-Kline, Bristol Meyers Squibb, Eli-Lilly et Laroche-Hoffman

sont en train de diminuer leur investissement ou de sortir carrément du champ des antibiotiques. La même situation peut être observée au niveau des vaccinations. Le nombre d'opérateurs susceptibles de créer des vaccins est devenu actuellement extrêmement faible. Il est vraisemblable que nous allons bientôt arriver au paradoxe que la Science proposera des stratégies vaccinales thérapeutiques originales qui ne pourront pas être commercialisées faute d'opérateurs. Ceci est lié au coût de développement de plus en plus spectaculaire qui ne permet pas de retour sur investissement satisfaisant. **L'Etat** aura donc un rôle considérable à l'avenir car le marché est en train de se désengager de la bataille contre les maladies infectieuses.

1. BIOTERRORISME

1 - Introduction

Le Bioterrorisme est un véritable danger et ne relève pas de craintes paranoïaques aiguës ou excessives. En effet, l'arme biologique a un rapport coût/efficacité particulièrement remarquable. Ainsi a-t-on pu évaluer que, pour 50% des habitants d'une surface d'un kilomètre carré, il en coûtait 2000 dollars pour les armes traditionnelles, 800 dollars pour l'arme nucléaire et 1 dollar pour les armes biologiques. Par ailleurs, les groupes terroristes se sont déjà emparés des armes biologiques. Ceux qui ont le plus développé, dans l'état de notre connaissance, cette stratégie sont les membres de la secte Aum au Japon, qui ont expérimenté différents agents biologiques parmi lesquels la toxine botulique (par aérosol), la bactérie du charbon, le choléra et la fièvre Q. On sait que, finalement, l'attaque qu'ils ont utilisée et qui a été efficace dans le métro japonais, était celle qui utilisait le gaz sarin.

Par ailleurs, l'accident survenu en 1979 dans la ville de Sverdlovsk, actuellement nommée Ekaterinburg, en Russie, a révélé au monde que l'URSS continuait à produire massivement des agents biologiques de guerre, en dépit de la signature du traité de non-prolifération de 1972. Il est estimé que plus de 50.000 personnes travaillaient à fabriquer des armes biologiques, en particulier dans le complexe « Biopreparat ». Les Etats-Unis ont récemment officiellement accusé l'Irak, la Corée du Nord, l'Iran, la Lybie, la Syrie et le Soudan de posséder des armes biologiques en violation du traité de non-prolifération.

Le bioterrorisme peut avoir des actions qui peuvent se résumer en quatre chapitres : biologique, chimique, pyrotechnique explosif et nucléaire. Ces risques sont de natures différentes. Les risques chimiques, nucléaires et explosifs ne posent pas en général de problème de diagnostic mais d'organisation de la sécurité et des secours, puis des traitements. Dans ce sens, les travaux scientifiques réalisés, l'ont été essentiellement dans le cadre des recherches militaires et l'organisation de la lutte contre un tel risque est essentiellement de nature organisationnelle. Le risque biologique est d'une nature différente, en effet trois particularités peuvent y être notées :

- d'une part, le **diagnostic étiologique** doit être réalisé car il n'est pas évident (la plupart des effets redoutés se présenteront sous la forme de pneumonie, éruption ou atteintes neurologiques) et le diagnostic se posera en deux étapes :

1° - l'identification de l'agent en cause,

2° - l'imputation à une action criminelle (quand le diagnostic aura été fait chez un patient).

- le deuxième problème particulier aux agents biologiques est qu'une fois identifié il peut être nécessaire d'évaluer la **sensibilité** aux agents anti-infectieux (en particulier pour les bactéries car celles-ci sont susceptibles d'être manipulées génétiquement afin de devenir résistantes aux antibiotiques utilisés en première intention).

- troisièmement, un certain nombre de pathogènes suspects (dont la peste et la variole) peuvent se révéler **contagieux** et ceci nécessite de mettre en place une stratégie pour isoler les patients suspects et, *a fortiori*, les patients infectés.

Ainsi, les éléments du bioterrorisme basés sur des agents biologiques sont plus liés aux civils, ce dont témoigne le fait que la plupart des travaux réalisés dans le monde sur ces domaines ont été réalisés dans ce cadre. Par ailleurs, les agents biologiques sont ceux pour lesquels il faut une éducation médicale pour reconnaître le plus tôt possible les cas suspects et un niveau de connaissance suffisant pour pouvoir mettre en place les mesures d'isolement et les techniques de diagnostic. Il en va autrement pour les autres types de risques puisque leur thérapeutique est assez bien codifiée. Les agents de bioterrorisme reconnus comme tels ont été identifiés depuis plusieurs années sur différents paramètres et ont abouti à la création d'une liste aux **Centers for Diseases Control** aux Etats Unis où la préoccupation bioterroriste existe depuis longtemps. Il n'y a pas de raison pour l'instant de choisir des cibles différentes ; au contraire, nous avons intérêt à nous harmoniser et c'est la conclusion qui avait été donnée dans la réunion européenne organisée avec l'AFSSAPS qui proposait en février 2002 de rétrograder la brucellose (comme les autres nations) au niveau du rang B des pathogènes utilisables. Parmi les éléments qui ont présidé à ces choix, la dangerosité, l'absence de traitement, la contagiosité, l'utilisation éventuelle par aérosol ont été des éléments déterminants.

Par ailleurs, quand il a été question d'envisager l'ajout d'un nouvel agent ou la progression d'agents de catégorie B à la catégorie A, un nouvel élément a été pris en compte, qui est l'efficacité thérapeutique des stratégies utilisables pour les agents de rang A. Quand celles-ci permettaient aussi le traitement des agents de rang B, ceux-ci peuvent être considérés comme étant des problèmes réglés. Par ailleurs, dans le cadre d'un syndrome épidémique ou massif, l'identification d'un cas (le cas index) suffira à valider l'existence de l'épidémie. Les objectifs doivent donc être de se mettre en capacité dans le plus grand nombre d'endroits possibles, de diagnostiquer un cas afin d'identifier le plus tôt possible la présence d'un agent bioterroriste. Il importe de créer des CNR pour chacun des risques identifiés.

Liste CDC des principaux agents du bioterrorisme.

<i>Classe A</i>
Variola major
<i>Bacillus anthracis</i> (Anthrax)
<i>Clostridium botulinum</i> toxin (Botulism)
<i>Yersinia pestis</i> (Plague)
Virus des fièvres hémorragiques Marburg-Lassa-Ebola
<i>Classe B</i>
<i>Brucella</i> species (Brucellosis)
<i>Burkholderia mallei</i> et <i>B. pseudomallei</i>
<i>Chlamydia psittacii</i>
<i>Clostridium perfringens</i> toxin
<i>Salmonella</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Shigella</i>
<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever)
Ricin toxin
<i>Rickettsia</i> (Typhus fever), <i>R. prowazekii</i> et <i>R. rickettsii</i>
Viral encephalitis viruses
Water safety threats (e.g. <i>Vibrio Cholerae</i>)
<i>Classe C</i>
Emerging infectious diseases (e.g., Hantavirus)

2 - Les voies du bioterrorisme

Les agents de bioterrorisme peuvent être utilisés par différentes voies :

1° - Par aérosol : diffusés soit à travers les climatiseurs, soit par épandage par avion ou hélicoptère, soit par une dispersion après une bombe. Ceci comporte des agents infectieux par voie respiratoire et, vraisemblablement, un certain nombre de toxines. Le charbon, la tularémie, la fièvre Q, le typhus, la variole, la peste sont tous susceptibles d'être utilisées par voie respiratoire. Par ailleurs, le gaz sarin et peut-être la toxine botulinique sont susceptibles d'être utilisés par la même voie.

2° - la voie par l'eau et les aliments : ceci comprend les toxines, en particulier la toxine du ricin et la toxine botulinique qui, mélangées à des grands containers de boissons consommables, pourraient entraîner des conséquences catastrophiques. C'est aussi le cas d'un grand nombre de bactéries alimentaires : *Escherichia coli* et tous les agents de toxi-infections alimentaires.

3° - la voie cutanée peut être la source de l'infection pour le charbon (comme ceci a été vu récemment aux Etats-Unis), pour la tularémie et pour la variole. En terme de contagion interhumaine, le seul agent dont on soit certain qu'il puisse réellement se diffuser est la variole qui constitue donc le danger le plus important avec les agents des fièvres hémorragiques virales dont **le risque est plus un risque naturel que lié au bioterrorisme.**

3 - Les agents du bioterrorisme

Le CDC aux Etats-Unis est la structure qui travaille depuis le plus longtemps sur la classification et la hiérarchisation des risques d'agents de bioterrorisme. La classification (voir tableau) comporte 3 niveaux A, B ou C.

- **La catégorie A** qui représente la plus haute priorité comprend les microorganismes qui posent les problèmes majeurs du fait qu'ils peuvent être disséminés facilement ou transmis entre patients ; par ailleurs, ils déterminent une mortalité élevée ou ont un potentiel en terme de santé publique important ; enfin, ils sont susceptibles de causer des réactions de

panique et nécessitent une attention ou une préparation particulière pour pouvoir faire face au problème. Ceci comprend la variole, le charbon, la peste, la toxine **botulinique**, **l'agent de la tularémie** et des **filovirus et les arenavirus** (Ebola, Marburg, Lassa, Machupo, Crimée-Congo).

- **La catégorie B** inclut des microorganismes plus difficiles à disséminer qui déterminent des maladies moins graves avec une mortalité plus faible ou des conditions de culture plus complexes mais qui nécessitent une surveillance et une capacité diagnostique spécifiques. Ceci inclut la fièvre Q, les Rickettsioses, la Brucellose, la Mélioidose, les toxines du ricin, de *Clostridium perfringens* et du staphylocoque (enterotoxine B), plus un certain nombre de pathogènes alimentaires et les virus d'encéphalite.

3.1- Le Charbon

Il est au premier plan des préoccupations car il est très facile de se procurer et de cultiver *Bacillus anthracis*. La forme respiratoire peut être acquise par l'inhalation de 10 à 50.000 spores. L'OMS a estimé que 50 kg de spores d'anthrax, répandues sur une surface de 2 km² sur une grande ville, pourraient entraîner 100 000 morts. Toutefois, les techniques d'aérosolisation des spores, qui en font une arme redoutable, ne sont pas divulguées. Il existe un vaccin qui toutefois n'a pas d'AMM et qui peut être utilisé chez les personnels exposés, en particulier les militaires. Le traitement n'est efficace que lorsqu'il est prescrit dans les 48 heures qui suivent le début de la maladie. Les médicaments efficaces dépendent de la sensibilité de la souche. Parmi les souches sensibles, les Bétalactamines (Amoxicilline), la Doxycycline, les Quinolones et les Aminosides sont efficaces. Le diagnostic se fait essentiellement par culture. Dans l'attente des résultats d'une culture chez des cas très suspects de charbon, il est conseillé d'utiliser une association d'antibiotiques. La confirmation du diagnostic par la culture peut se faire par diagnostic moléculaire. Plusieurs gènes sont utilisables. La détection dans les poudres suspectes peut être faite par culture ou éventuellement par biologie moléculaire ou détection de spores. Ces deux techniques n'ont pas été évaluées réellement et la technique de référence reste pour l'instant la culture.

3.2 - La Variole

La variole est considérée comme étant le plus grand danger mondial si elle fait l'objet d'une attaque bioterroriste. On suspecte qu'un marché noir des agents bioterroristes a pu se dérouler dans le courant des années 1990 à partir de laboratoires russes. Plusieurs éléments laissaient penser que l'Irak, en particulier, pourrait détenir des stocks de variole. Les suspicions sont nées du fait qu'il a pu être détecté des anticorps contre la vaccine témoignant d'une vaccination récente depuis moins de 5 ans chez les officiers irakiens testés après la guerre du Golfe. Par ailleurs, parmi les sites visités en Irak en 1995 à la recherche d'agents biologiques, il a été trouvé un congélateur sur lequel était inscrit le mot « smallpox » qui signifie variole en anglais. La maladie est terriblement contagieuse, difficile à contrôler et la dernière épidémie européenne en Yougoslavie en 1972 a montré que, en dépit d'une vaccination de routine, chaque individu infecté, infectait lui-même entre 11 et 13 personnes de son environnement. Les médecins en général ne sont pas du tout préparés au diagnostic de la variole. Dans un exercice réalisé aux Etats-Unis, il a été démontré que les médecins ne reconnaissaient pas la variole. Les diagnostics évoqués au départ étaient ceux de grippe puis de varicelle. La mortalité est de l'ordre de 30%. Un film a été tourné par l'Ecole de Santé Publique de John Hopkins (qui s'appelle « Dark winter ») qui évaluait les scénarios et postulait que 6 mois après l'introduction de la variole aux Etats-Unis, un million de personnes étaient mortes. Le traitement de la variole est pour l'instant inconnu et la lutte repose sur la vaccination.

En France, nous avons poursuivi la vaccination plus longtemps que les autres pays jusqu'aux années 80 et donc les médecins ou patients déjà vaccinés, qui pourraient bénéficier d'une revaccination *a priori* moins dangereuse, sont plus nombreux qu'ailleurs.

3.3 - Le Botulisme

Il est la conséquence de la sécrétion d'une toxine par une bactérie extrêmement facile à cultiver, comme le montre l'existence de cas sporadiques de botulisme lors de la réalisation de conserves familiales encore présentes dans notre pays. La secte Aum a tenté à plusieurs reprises d'utiliser de la toxine botulique par aérosol sans grand succès. On estime que la toxine est efficace à 0,01 µg par kg de

pois pour la toxine de sérotype A, soit 15.000 fois plus efficace que la neurotoxine VX et 100.000 fois plus efficace que le sarin. Le botulisme se traduit par une paralysie toxique des nerfs périphériques. Il entraîne une insuffisance respiratoire qui est souvent la cause de la mort. Une attaque de botulisme nécessiterait des capacités en réanimations respiratoires considérables et il est vraisemblable que de nombreux patients mourraient du fait de l'incapacité de les ventiler. Chez ceux qui bénéficient de la réanimation, la mortalité est inférieure à 5%. Le traitement spécifique du botulisme est l'utilisation d'anticorps anti-toxines botuliques. Pour pouvoir utiliser ces anticorps, il est nécessaire d'avoir une production assez large et contre la plupart des sérotypes toxiques connus. Ceci nécessite une démarche industrielle qui pourrait faire l'objet d'un développement français.

3.4 - La Tularémie

Apparemment, des tonnes de bactéries de l'espèce *Francisella tularensis*, l'agent de la tularémie, ont été produites en Union Soviétique. Cette maladie est susceptible d'être transmise par voie respiratoire. Elle peut être rapidement fatale, avec une mortalité (chez les patients non traités) de 1/3. Le diagnostic par culture et PCR pour l'instant est difficile et il est surtout fait rétrospectivement et tardivement par sérologie. Le traitement repose essentiellement sur la Doxycycline qui est le traitement de référence avec la Gentamicine.

3.5 - La Peste

La Peste est l'agent de bioterrorisme de rang A le moins utilisable par aérosol. La bactérie est capable de donner des pneumopathies pour des inoculums importants. Là encore, on a des évidences de production de ce bacille dans des quantités considérables dans l'ex-Union Soviétique. Il existe au moins un bon exemple documenté de contagion interhumaine de peste pulmonaire (toutefois dans des conditions de promiscuité et d'hygiène extrêmement défavorables). Le traitement de la peste repose sur la Doxycycline et les Aminosides, avec toutefois l'apparition récente de mutants résistants à Madagascar qui compliquent considérablement le traitement de cette maladie.

3.6 - Les Autres Agents

Ils peuvent et ont parfois été utilisés. Enfin, à l'avenir, la possibilité de manipuler génétiquement les microorganismes à des fins militaires ou terroristes existe. Dans ce sens, seule une recherche dynamique développée dans les pays démocratiques permettra de conserver les capacités d'anticipation et de réaction adaptées face à des menaces imprécises.

4. L'eau

A côté des risques concernant directement l'homme, deux risques majeurs concernent l'environnement. Il s'agit, d'une part, des tentatives d'intoxication des aliments et de l'eau potable et, d'autre part, le risque du développement d'épidémie dans le bétail voire chez les végétaux. Pour ce qui concerne l'intoxication des eaux, les risques les mieux identifiés sont les toxines botuliques, la ricine, la saritoxine, le thallium. Les risques microbiologiques constitués par les spores de charbon ou *Francisella tularensis* apparaissent moins vraisemblables. Ces risques doivent pouvoir être contrôlés par le **traitement des eaux**, ce qui est fait généralement sur le plan industriel. Toutefois, les réservoirs non contrôlés sont susceptibles de présenter un danger. A la différence de ce qui existe pour les maladies microbiennes, il n'existe pas de **centre de référence** identifié dans le civil pour ces différents risques. Il devrait y avoir une réflexion au niveau du ministère de la santé pour identifier, y compris en dehors du milieu médical, des centres de référence pour chacun de ces risques spécifiques toxiques en charge de développer une veille technologique et scientifique, une mise au point des outils de détection et de prévention, voire le développement de travaux de recherche sur les thérapeutiques les plus adaptées. Par ailleurs, il est nécessaire de faire le point sur les antidotes existants à l'heure actuelle.

5. Risques de bioterrorisme dans le monde agricole

Dans le domaine agricole, nous avons pris récemment conscience de la vulnérabilité du territoire face au terrorisme. En effet, 25% des aliments consommés en France sont importés. Dans ces conditions, le risque d'importer des agents infectieux

liés aux aliments est grand. Par ailleurs, la porosité des frontières rend possible un type d'action terroriste sur le plan alimentaire qui aurait un coût financier considérable en terme d'affolement de la population. Il est clair que, par exemple, l'épisode de fièvre aphteuse en Angleterre a eu un coût énorme. Il ne s'agissait pas d'un acte de bioterrorisme mais on peut très bien imaginer un acte équivalent dans ses conséquences. Il est à noter que ce sont celles intéressant directement les humains qui ont eu le coût le plus important, car l'interdiction de circuler dans les territoires infectés a affecté le tourisme de manière considérable.

Les Etats-Unis ont constaté que la majorité de leurs sites agricoles étaient extrêmement vulnérables.

Il existe des éléments démontrant que les Etats ont utilisé dans le passé ou tenté de mettre en place des structures d'attaque biologique. Ainsi, dans le passé, *Burkholderia mallei* a pu être préparé par l'armée allemande pour être utilisé contre les chevaux, de la même manière que *Vibrio cholerae* contre les hommes pendant la première guerre mondiale. L'Allemagne, pendant la deuxième guerre mondiale, avait prévu l'utilisation de doryphores afin de détruire la production agricole, de même que des travaux étaient en cours pour la production de Mildiou, ainsi que la production de charançon (qui est un insecte nuisible). Le Japon avait aussi constitué des stocks de spores de rouille des céréales. Quant à la Grande-Bretagne, elle a utilisé des herbicides, de même que les Etats-Unis ont utilisé des agents défoliants dans la guerre du Vietnam. Il apparaît que les efforts les plus grands ont été réalisés par l'ex- Union Soviétique. On estime que jusqu'à 60.000 personnes travaillaient dans le domaine de la recherche de la guerre biologique, dont 10.000 consacrées à la recherche dans l'agriculture. En Irak aussi, la commission spéciale des Nations Unies sur l'Irak a mis en évidence les éléments de recherche sur les agents pathogènes des plantes, en particulier, le charbon du blé.

Des actions terroristes ont eu lieu depuis les années 1970 et ont consisté à altérer des aliments comme les agrumes en provenance d'Israël, à l'aide de mercure (commando de l'armée révolutionnaire palestinienne), les feuilles de thé en provenance du Sri-Lanka par du cyanure en 1985, et de raisin chilien en 1989.

6. L'O.M.S.

L'OMS a autorisé la mise au point de programme de lutte biologique développé par des programmes de destruction ciblée sur les cultures de plantes destinées à la production de drogue. Ceci était mis en place pour la cocaïne, en utilisant un champignon particulièrement redoutable pour cette espèce uniquement. Par ailleurs, des propositions de pulvérisations sur les cultures de Cannabis, par un champignon spécifiquement actif, ont aussi été proposées de même que pour les cultures d'opiacées. Un programme de recherche russe a permis de trouver dans ce cadre un champignon, particulièrement actif. La poursuite ou non de ces recherches de guerre biologique dans cet intérêt nécessite une réflexion dans le cadre international.

7. Les menaces actuelles sur le plan alimentaire

Les enjeux concernent, en premier lieu, les cultures de blé et de riz. Il est à noter que ceci aurait des conséquences considérables car on sait que la population est extrêmement attentive aux risques liés à l'alimentation en particulier en France, que chaque suspicion portant sur les aliments a été accompagnée d'une baisse très significative de la consommation, avec des conséquences économiques considérables. Dans ces conditions, il est essentiel de créer une chaîne de surveillance efficace en se coordonnant avec les autres pays occidentaux concernés. La mise en place d'un système de surveillance international dans ce domaine serait utile. Sur le plan européen, il existe un réseau de surveillance épidémiologique de lutte contre les maladies transmissibles intégrant les problèmes infectieux de l'épidémiologie végétale. Il serait utile de créer un groupe de maladies infectieuses animales et végétales, associé à la création de 2 centres nationaux de référence (peut-être par le ministère de l'agriculture) et un observatoire. Il est essentiel, dans le cadre de la recherche dans le domaine du bioterrorisme, d'intégrer dans la réflexion l'AFSA, l'INRA et l'IRD dans l'appel d'offre.

8. L'INRA

L'INRA a commencé une réflexion dans ce domaine. Il est à noter que le niveau d'équipement de l'INRA actuellement est plutôt supérieur à ce que l'on voit dans les autres unités de recherche, en terme de laboratoires de sécurité. Le projet de développement d'une **très grande animalerie** A3 pour grands animaux, à Tours, jouera un rôle essentiel dans le paysage scientifique français. Il serait intéressant de demander à l'INRA une mutualisation de ce laboratoire et une ouverture sur l'extérieur pour permettre des expérimentations sur gros animaux pour l'ensemble de la communauté nationale. La constitution d'un conseil scientifique multivalent serait utile. Il serait particulièrement important d'y développer les modèles **d'infections respiratoires** par aérosols qui posent un problème partout dans le monde et qui jouent, là aussi, un rôle essentiel en terme de pathologie humaine comme animale, en particulier, dans le domaine du bioterrorisme. L'INRA est particulièrement bien implanté dans un certain nombre de sites, dont 3 où une articulation dans le cadre des infectiopôles pourrait se faire, à Montpellier, à Bordeaux et à Toulouse. Dans ces 3 villes, et plus particulièrement à Toulouse, où existe aussi une école vétérinaire, une véritable synergie pourrait se mettre en place entre pathologie humaine et vétérinaire.

L'INRA a développé un plan d'action en 4 phases qui paraît parfaitement rationnel. Dans un premier temps, constituer un **groupe d'experts** afin d'**identifier** les différents bio-agresseurs et les problèmes sanitaires des différents types de culture. Une deuxième étape, une fois identifié les bio-agresseur, consisterait à la rédaction de monographies complétées sur chacun des bio-agresseurs potentiels. Dans une troisième étape, l'instance réglementaire chargée de la **surveillance** des territoires pourrait être saisie afin d'établir les mesures d'épidémiologie, de surveillance à mettre en œuvre. Dans ce cadre, il serait probablement raisonnable de définir l'équivalent de ce qui existe pour les besoins médicaux en terme de **centres nationaux de référence**. Dans un certain nombre de cas, les centres nationaux de référence pourraient être combinés entre le monde agricole et le monde humain, comme pour les brucelloses, par exemple. Enfin, l'identification des bio-agresseurs et de l'état de la connaissance permettraient

dans la quatrième phase de déterminer **les recherches nécessaires** à court terme pour développer les outils indispensables.

9. Conclusions

Les agents du bioterrorisme doivent faire l'objet d'une analyse prudente. Dans l'état actuel, il est facile et peu coûteux, avec des bases scientifiques faibles, de produire des spores de charbon et de la toxine botulique. Il n'est pas beaucoup plus compliqué de produire *Yersinia pestis*, Tularémie, *Coxiella burnetii* (sur animal) *Chlamydia psittaci*, *Brucella*, Vibriion cholérique et toxine de ricin. Les capacités de culture et de manipulation des pays non contrôlables sont inconnues. Il n'est pas possible d'empêcher l'accès à la biologie du futur terroriste (l'expérience a montré que certains étaient de nationalité française ou américaine). Seule la course scientifique en avant permettra aux états démocratiques de conserver un **avantage technique** associé à une surveillance des sites suspects, mais le risque de développement de ces armes ira croissant.

Au total, encore une fois, il serait utile d'avoir une réflexion de coordination entre les différents aspects du bioterrorisme incluant les aspects toxiques et infectieux et les aspects vétérinaires, végétaux et humains. La mise en place d'une cellule de coordination interministérielle (incluant recherche, santé et agriculture) permettra de faire face aux exigences actuelles de sécurité.

Recommandations

- ❖ Mettre en place la déclaration obligatoire de tous les agents A et B de bioterrorisme (ajouter *C. burnetii*, *Chlamydia psittacii* et *Burkholderia mallei*).
- ❖ Adopter la classification (A et B) du CDC des agents de bioterrorisme
- ❖ Créer des centres nationaux de référence médicaux pour **les toxines** (sarin, ricine, thallium) et les **pathogènes orphelins** (*Burkholderia*).
- ❖ Créer des centres nationaux de référence pour les **agents d'épidémies animales et végétales**.

- ❖ Créer un **appel d'offre commun**, incluant l'INRA et la pathologie vétérinaire dans le cadre d'un appel plus large sur la microbiologie et la pathologie humaine.
- ❖ Mettre en place une animalerie commune gros animaux, d'intérêt national, permettant l'expérimentation pour les **aérosols infectieux**.
- ❖ Faire entrer les centres **INRA** concernés par la microbiologie dans les **infectiopôles**, partout où cela est réalisable (Bordeaux, Montpellier, Toulouse).
- ❖ **Développer la recherche** en microbiologie sur les agents pathogènes pour l'homme, les plantes et les animaux.

2. LES ANTIBIOTIQUES

1. Introduction

Les anti-infectieux, et plus particulièrement les antibiotiques, ont montré qu'ils étaient des thérapeutiques d'une nature différente de celle des autres médicaments. En effet, à la différence de toutes les autres molécules, ils font l'objet de **réactions de défense** des microorganismes sur lesquels ces molécules sont actives et, par ailleurs, entrent dans un **écosystème** qu'elles modifient par leur introduction. Ceci entraîne une évolution permanente, ce qui signifie que le problème des antibiotiques n'est pas seulement le **coût immédiat pour la société** et ne concerne pas seulement l'individu et le prescripteur mais aussi **l'ensemble de la population** et éventuellement **sa descendance**. Par ailleurs, les antibiotiques qui ont le plus large spectre ont des cibles qui correspondent à des gènes extrêmement conservés et ce nombre de gènes est particulièrement limité. Le nombre de gènes communs à l'ensemble des bactéries a pu être récemment évalué à 71 parmi lesquelles de nombreux gènes de petites protéines ribosomiques et d'autres qui sont déjà les cibles d'antibiotiques. Ceci signifie que la capacité à découvrir des antibiotiques à large spectre, efficaces sur toutes les bactéries, est très limitée. Ceci souligne **la valeur patrimoniale** des antibiotiques. En effet, le nombre de familles d'antibiotiques est limité naturellement et notre capacité à l'enrichir est faible sauf à trouver une approche scientifique et intellectuelle radicalement différente de celles qui ont été utilisées à ce jour.

Dans l'équilibre prescription d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques, la France se trouve dans une situation **critique** (Figure 1). En effet, la prescription d'antibiotiques y est la plus massive en Europe, et ceci est associé au plus haut niveau de résistance. Ainsi, des travaux récents ont montré une corrélation, pour un agent infectieux aussi banal que le pneumocoque, entre le niveau de prescription et le niveau de résistance, en comparant des pays comme la France et l'Allemagne. A cet égard, dans la littérature internationale, la France est toujours prise comme contre exemple dans le domaine de la prescription des antibiotiques. Plus encore, de part et d'autre de la frontière (Belge, Suisse, Allemagne), les taux de résistance s'effondrent démontrant

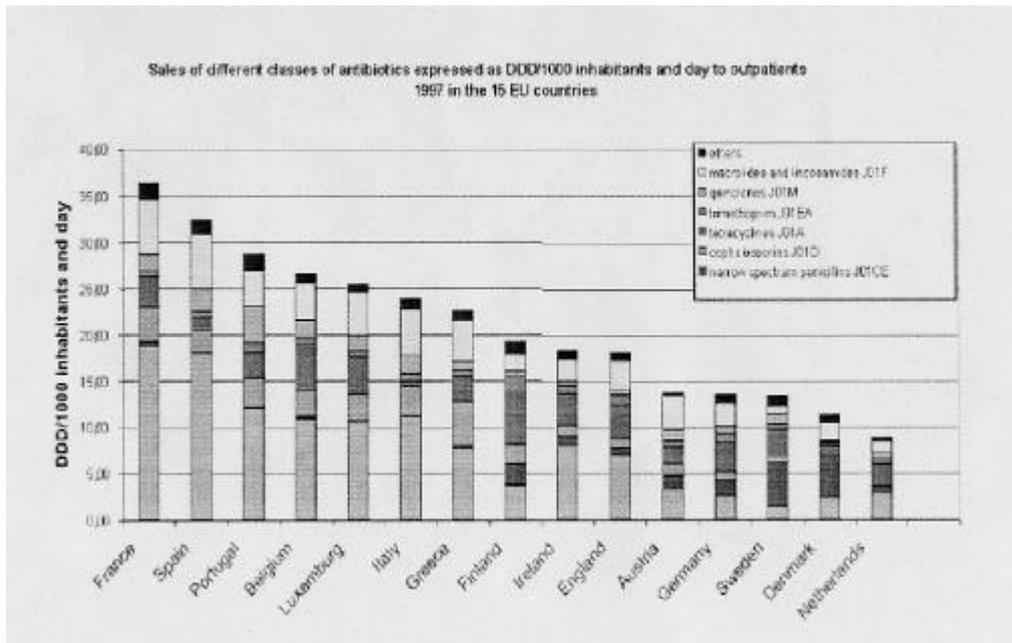


Figure 1: ventes des différentes classes d'antibiotiques, exprimées en dose (DDD)/1000 habitants et par jour aux patients non hospitalisés, en 1997 dans les 15 pays de l'UE.

que c'est la politique française qui est en cause. Il est à noter que **les médicaments y sont moins remboursés** que dans d'autres pays.

Enfin, il n'existe **pas de travaux**, ou extrêmement peu, financés dans le domaine des antibiotiques par les structures neutres, n'incluant pas directement l'industrie pharmaceutique, ce qui entraîne incontestablement un biais (de telles études ne sont, par exemple, plus publiables dans le New England Journal of Medicine) et, d'autre part, empêche des comparaisons rationnelles contre des médicaments moins coûteux et fait que l'ensemble des médicaments génériques ne sont plus du tout testés ni évalués de façon comparative. Il est à noter que le problème ne vient pas d'une méconnaissance scientifique car, au contraire, depuis de nombreuses années, la recherche française dans le domaine de la résistance aux antibiotiques est d'une grande qualité de même que la recherche clinique sur le Sida est très compétente.

Le problème n'est pas passé inaperçu ces dernières années. Bernard KOUCHNER, Ministre Délégué à la Santé, a présenté le 20 novembre 2001 un Plan National pour préserver l'activité des antibiotiques, qui comporte un grand nombre de points positifs, parmi lesquels est en train de se mettre en place le recrutement de **référénts antibiotiques** dans l'ensemble des hôpitaux. Toutefois, ces propositions sont

essentiellement incitatives et laissent de côté un certain nombre de problèmes de fonds sur lequel le rapporteur compte donner plusieurs pistes.

2. Le contrôle hospitalier

Le pays est dans une mauvaise situation sur le plan hospitalier où les niveaux de résistance sont souvent pris comme contre-exemples sur le plan international. Il faut fixer par établissement des **objectifs** en terme de **consommation** et de **résistance** aux antibiotiques. La lutte contre la résistance aux antibiotiques se fera par l'isolement des malades porteurs de germes multirésistants et par la baisse de la pression de sélection. Ceci doit être traité comme une priorité nationale. La diminution de la consommation d'antibiotiques et la baisse de la résistance devraient être un des objectifs prioritaires dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Il n'existe pas de politique **coercitive**. L'ensemble des travaux réalisés dans le monde a montré que c'était un élément essentiel de la politique de gestion des antibiotiques que de limiter leur diffusion en empêchant le libre choix.

Il n'existe pas actuellement de plan d'ensemble de la gestion des antibiotiques dans les hôpitaux. Ceci entraîne un surcoût considérable et un risque épidémiologique non négligeable. Lorsqu'un médicament est entré dans les hôpitaux, dans la plupart des cas sa position n'est plus remise en cause, sauf s'il présente une nouvelle forme thérapeutique. Il n'y a pas de remise en cause régulière des stratégies thérapeutiques. Il existe dans de nombreux pays étrangers de véritables **appels d'offre** réalisés pour toutes les molécules. Une demande est formalisée et les molécules ne sont acceptées que pour une période de 3 ans. Sur le cahier des charges, on peut mettre **le volume** à dispenser et la **qualité de la visite** médicale considérée comme un service après vente. Par ailleurs, ceci permet de sélectionner une molécule par classe thérapeutique et d'éviter les surenchères des laboratoires d'industrie pharmaceutique à l'intérieur des hôpitaux. J'ai eu l'occasion de voir fonctionner ce système à Bâle, où il existait une seule céphalosporine de 3^{ème} génération à spectre élargi et une seule pénicilline à spectre élargi, 2 aminosides et une seule quinolone injectable. Ceci a non seulement un **intérêt économique** mais, par ailleurs, diminue la **pression** des antibiotiques et permet une

meilleure formation des médecins et des étudiants car le nombre de molécules à retenir est beaucoup plus raisonnable. Le cahier des charges devra être établi avec soin pour pouvoir conserver une palette thérapeutique suffisante. Par ailleurs, ceci n'empêche pas de conserver, à titre exceptionnel, un certain nombre de molécules. La mise en cause tous les 3 ans permet un toilettage permanent de l'arsenal thérapeutique.

Par ailleurs, la seule manière d'obtenir une gestion rationnelle des antibiotiques dans les hôpitaux est d'avoir une directive de la DHOS qui enjoigne les directions d'hôpital de faire remonter annuellement un **plan d'utilisation des anti-infectieux** avec ces objectifs clairement établis.

3. La recherche clinique

A la **différence de l'évaluation des traitements** pour d'autres spécialités, **l'évidence basée sur les faits** (Evidence Based Medicine) ne peut pas être considérée, en maladies infectieuses, comme étant définitive, ni transportable. Du fait des variations épidémiologiques dans la prévalence des agents pathogènes et des niveaux de résistance, une étude qui montrait une grande efficacité d'un traitement au Canada en 1990 ne peut pas nécessairement être exportée à la France en 2002. Devant la même symptomatologie (les pneumonies sont un bon exemple), des microorganismes peuvent être différents et leur niveau de résistance varier considérablement d'un endroit à l'autre. Ceci signifie que, concernant les antibiotiques, **il faut régulièrement refaire des évaluations** qui ne sont financées que par l'industrie pharmaceutique.

Les financements publics destinés à ces études sont relativement plus faciles en médecine de ville (par la CNAM) que dans les hôpitaux où le PHRC pourrait privilégier ce travail. Pour pouvoir avoir une surveillance correcte de la qualité de prescription, plusieurs éléments sont à prendre en compte :

- 1° - L'évaluation des pratiques (domaine difficile à évaluer),
- 2° - Les molécules prescrites (pour ceci la CNAM est parfaitement à même d'avoir les informations en ville et les pharmaciens dans les hôpitaux),

3° - Le niveau de résistance (peut être obtenu par des laboratoires microbiologiques de référence),

4° - Le nombre d'infections invasives sur des microorganismes particuliers qui peuvent être obtenus auprès des DIM.

L'absence de fonds destinés à l'évaluation de la qualité des antibiotiques à travers des appels d'offre clairs justifie qu'actuellement l'ensemble des **recherches soit financé par l'industrie pharmaceutique**. C'est le cas, par exemple, de l'observatoire de la résistance des pneumocoques en France. C'est le cas de multiples études réalisées aussi bien sur les niveaux de résistance que l'éventuelle évaluation de nouvelles molécules. Autant il est légitime que, dans les phases 3 et 4, l'industrie finance ses propres projets, autant il est nécessaire que se mette en place, gérée par l'AFSSAPS, l'évaluation des stratégies thérapeutiques sur les molécules anciennes.

4. Les génériques

Les médicaments ont profondément évolué au cours des 50 dernières années. La médecine scientifique a amené à faire proposer des thérapeutiques dont l'efficacité est vérifiée et évaluée, de même que l'innocuité. Le coût de la recherche de molécules plus performantes ainsi que leur évaluation a augmenté de façon considérable. Ce coût est couvert par l'octroi d'un monopole d'utilisation qui s'étend pendant 20 ans. Au terme de ce monopole d'exploitation, la molécule tombe dans le domaine public et devient un **générique** et le jeu de la concurrence doit pouvoir permettre d'obtenir des prix plus bas, les frais de recherche ayant été amortis. Le rôle de l'Etat, dans ces conditions, est d'obtenir le maximum de prestations pour un financement identique et donc de promouvoir l'utilisation des médicaments les moins coûteux à activité égale. Il est, par ailleurs, d'usage dans le domaine de l'argent public de prendre le moins-disant pour des offres de qualité égale, et il est légitime que ceci se passe aussi pour les génériques. Toutefois, quand les médicaments sont tombés dans le domaine public, il y a un danger de voir disparaître leur prescription en dépit d'une efficacité persistante du fait de l'absence de **promotion** de ces médicaments, **d'actualisation** des travaux cliniques et éventuellement de l'absence de production. Seule la mise en place de telles **études**

permettra de répondre aux questions précises posées par l'utilisation des antibiotiques dans les circonstances actuelles et dans notre pays.

Un exemple particulier est celui de la **Doxycycline**. Cet antibiotique a une activité parfaitement conservée. Il est recommandé en première ligne par l'association des médecins pneumologues comme traitement des **pneumopathies** aux Etats-Unis de manière comparable à celui de médicaments dont le coût est de 20 à 100 fois plus important. La forme injectable de ce médicament a disparu, aussi bien aux Etats-Unis qu'en France. Ceci vient poser un problème particulier puisque, dans le cadre du **bioterrorisme**, il s'agit de la seule molécule de premier rang qui traite les trois infections bactériennes les plus redoutées. L'Etat est donc obligé, de façon conjoncturelle, de passer des commandes aux laboratoires pharmaceutiques pour pouvoir avoir une production spécifique dans le cadre du Bioterrorisme. Ceci est inquiétant en terme de politique de santé et pose la question de la **gestion des médicaments génériques**. Il faudra lancer une réflexion sur ce domaine de façon à ce que le faible coût et le faible bénéfice espéré sur les molécules génériques n'amènent pas à la disparition des molécules par **manque de rentabilité**. Peut-être faudra-t-il, pour ces molécules, généraliser le processus de commande *a priori*. La réalisation d'études faites pour les médicaments génériques est aussi indispensable pour la **Colimycine**, seul antibiotique efficace sur le bacille pyocyanique (médicament oublié depuis une trentaine d'années) et le **Cotrimoxazole**.

5. Les recommandations thérapeutiques

Il existe une **discordance majeure** entre les sources d'indication des différentes recommandations pour les traitements. Dans ces conditions, il devient extrêmement difficile d'identifier la bonne prescription. Par exemple, les **AMM** autorisent des thérapeutiques dans certaines indications qui, peuvent être, au contraire, considérées comme inappropriées par les **références médicales opposables** ou les **conférences de consensus**. Enfin, les différentes **guides de recommandations** édités par des experts ou par des institutions proposeront parfois d'autres recommandations. Au niveau national, il serait utile que l'AFFSAPS coordonne avec la CNAM des

recommandations qui engagent à la fois l'AMM, les RMO et financent les conférences de consensus organisées avec les praticiens. L'homogénéisation des recommandations permettrait de clarifier les indications des antibiotiques.

6. Les conflits d'intérêt

Les rapports entre l'industrie pharmaceutique et les praticiens en France, bien qu'ils se soient modifiés, restent peu clairs. Ceci se traduit par le fait que le nombre de médecins invités par l'industrie dans les grands **congrès** internationaux (dont l'ICAAC qui est le plus grand congrès américain des antibiotiques) est plus important pour le contingent français que pour tout autre pays. Le niveau de perception des médecins avertis sur la création d'un lien **anormal** avec l'industrie est très faible. J'ai eu personnellement l'occasion de discuter de ce point avec des responsables experts de l'AMM, invités par les compagnies, qui ne voyaient aucun conflit d'intérêt dans cette situation, ce qui montre que le niveau de maturité n'a pas atteint celui recommandé dans la littérature internationale.

L'industrie est indispensable au développement thérapeutique. Son objectif, toutefois, est de gagner de l'argent avec des molécules. L'industrie ne devrait pas être en charge de la **recherche médicale**, ni de **l'enseignement post-universitaire**. Il faut noter que l'Etat ne prend pas en charge les nécessaires recherches thérapeutiques incluant, en particulier, des médicaments anciens ou non rentables, en dehors du problème spécifique du Sida. Par ailleurs, dans les hôpitaux, la prise en charge de la **formation continue** des médecins, à la différence de tous les autres personnels hospitaliers, est quasiment absente. L'industrie a trouvé là à organiser la réponse à des besoins, par ailleurs indispensables, négligés par l'Etat. Ceci amène au fait qu'il est impossible pour l'ensemble des acteurs d'éviter les conflits d'intérêt dans le domaine du médicament.

Actuellement, pour rédiger un article dans une revue internationale, ou pour donner un cours, ou faire une conférence utilisable dans le domaine de la formation continue dans les pays anglo-saxons, il faut déclarer tous les rapports que l'on a eus au cours des dernières années avec l'industrie incluant les déplacements dans des congrès,

les repas payés par l'industrie, afin que les éventuels conflits d'intérêt apparaissent d'une manière **transparente** à tout un chacun. Le même niveau d'exigence est théoriquement fait en France pour les membres des comités de l'AMM, de l'AFFSAPS, ou dans la commission des médicaments. Il est à remarquer que, dans la plupart des cas, ces formulaires ne sont **pas remplis**, ce qui peut laisser l'impression qu'il n'existe pas de conflit d'intérêt dans ce pays.

La gestion des conflits d'intérêt ne sera possible que quand l'Etat prendra en charge ce qui lui revient. La gestion de la politique de **formation continue** passe aussi par les congrès, et ceci pourrait être géré au niveau hospitalier. Eventuellement, le fonds de formation continue pour les hospitaliers et hospitalo-universitaires pourrait être abondé par l'AFFSAPS ou par l'industrie, mais avec une gestion par la commission médicale d'établissement, dans des thèmes éventuellement fixés en commun avec les sponsors. Il y aurait une disparition du lien direct entre l'industrie et le prescripteur.

Dans le domaine de la **recherche**, un certain nombre de recherches essentielles doivent être financées par le pays, par le truchement du PHRC ou par celui de l'AFSSAPS, pour faire en sorte que les besoins de **surveillance** de la résistance aux antibiotiques et **l'évaluation des soins** ne soient pas systématiquement financés par l'industrie. En effet, ceci comporte le problème des conflits d'intérêt et l'absence de sélection par la qualité et amène à financer des études dont le niveau scientifique n'est pas satisfaisant.

7. Les antibiotiques et l'agriculture

Pendant longtemps, la pression de sélection antibiotique a été évaluée dans un rapport naïf entre prescription d'antibiotiques pour les humains et résistance des bactéries d'origine humaine. En réalité, on a pu rapidement constater que la pression de sélection sur les microorganismes, exercée dans le monde agricole, jouait un rôle dans la résistance de bactéries susceptibles d'infecter l'homme. Le niveau de résistance des Salmonelles d'origine animale (en particulier celles issues de la filière aviaire) ont un niveau de résistance supérieur à celui des Salmonelles d'origine humaine. Par ailleurs, l'utilisation de l'Avoparcine, analogue d'un antibiotique humain, la Vancomycine, a permis

la sélection de bactéries du genre Entérocoque, d'origine aviaire, résistantes à ces antibiotiques en pathologie humaine. L'évaluation de la proportion des antibiotiques utilisés dans le monde agricole comparé à celui de la pathologie humaine est difficile à faire. Les études qui ont été faites aux Etats-Unis montrent qu'entre 50 et 90% des molécules antibiotiques utilisées le sont dans le monde agricole. Cette ambiguïté vient du fait qu'un certain nombre de molécules à activité antibiotique ne sont pas classées dans des agents thérapeutiques à activité antibiotique, mais ont néanmoins une telle activité. Le débat est difficile et fait appel à des intérêts multiples. Il serait toutefois essentiel d'évaluer en rapport avec l'INRA l'impact de la prescription des substances à activité antibiotique dans le monde agricole, sur la résistance des bactéries pathogènes pour l'homme.

8. La surveillance des résistances

Celle-ci est sporadique, souvent financée par l'industrie. Il est souhaitable que l'Etat crée des observatoires de résistances par germe avec les moyens appropriés afin d'obtenir un suivi national des résistances. La DHOS pourrait exiger un rapport annuel par CHU sur l'état des résistances des pathogènes les plus dangereux en terme de santé publique (Staphylocoque, Pyocyanique, Klebsiella).

Recommandations

- ❖ Mettre en place avec la CNAM, l'AFFSAPS et l'industrie une **incitation à la commercialisation** des génériques d'usage indispensable (Colimycine, Doxycycline, Cotrimoxazole) pour permettre le maintien de cet usage.
- ❖ Organiser un **financement public de l'évaluation** de l'efficacité des médicaments anciens (en particulier génériques), des niveaux de résistance, et des conférences de consensus.
- ❖ **Faire homogénéiser les recommandations thérapeutiques** AMM, RMO, conférence de consensus (AFFSAPS, CNAM, SPI LF, industries) par un groupe incluant des représentants du Ministère et de la CNAM.

- ❖ Déclencher une **campagne d'information** sur les risques écologiques de l'abus d'antibiotiques.
- ❖ Créer des **observatoires de résistances** pour les pathogènes à risque.
- ❖ Evaluer avec l'INRA l'impact de **l'usage des anti-infectieux animaux** sur la santé humaine.
- ❖ Renforcer l'information sur les **conflits d'intérêt**, éventuellement sanctionner les manquements à la transparence dans ce domaine par une exclusion des structures en cause (AMM, comité du médicament).
- ❖ Prendre en charge la **formation continue** des hospitalo-universitaires par les établissements.
- ❖ Demander aux CHU un **rapport annuel** sur la résistance des principaux pathogènes.

3. LES NOUVELLES MALADIES CONTAGIEUSES

L'apparition de nouvelles maladies contagieuses rapidement mortelles a été observée dans les années 1970 avec l'apparition des **virus des fièvres hémorragiques**, en provenance d'Afrique (Ebola, Lassa). L'émotion suscitée à l'époque, qui avait justifié la réalisation de quelques **chambres en dépression**, est rapidement retombée et le problème reste négligé.

Il y a toujours un risque considérable d'apparition de nouveaux pathogènes qui, compte tenu de la fréquence des voyages et de la globalisation, seraient rapidement mutualisés dans le monde entier. Les zones de prédilection, dans lesquelles on peut redouter l'apparition de ces infections, sont les zones très denses en population, en particulier les mégapôles du Tiers Monde en Afrique, en Amérique du Sud et surtout en Asie. Ainsi, la mise en place d'**observatoires** permettant de collecter les données dans les différents coins du monde, par les pays développés devient-elle un élément essentiel de la Santé Publique : c'est un des éléments recommandés par l'OMS et c'est ce que font les Etats-Unis à Lima, au Caire, à Nairobi et à Bangkok. Parmi les pays **francophones**, il existe peu ou pas d'implantations et ce rôle nous échoit historiquement. Cette surveillance est de moins en **moins assumée** du fait de la dispersion des moyens des acteurs principaux (Service de Santé des Armées, ANRS, IRD et Institut Pasteur) et du fait que le Service de Santé des Armées est actuellement en **repli considérable** du fait de la professionnalisation de l'armée.

Il y a un danger incontestable de voir apparaître un nouveau virus ou un mutant grippal équivalent à celui de la grippe espagnole transmissible par aérosol, qui se répandrait extrêmement rapidement par les voyages et serait susceptible d'entraîner une épidémie aux conséquences incalculables de plusieurs millions de morts. Les épisodes viraux respiratoires récents ont avortés (Nipah virus, Paramyxovirus equin, nouveau mutant grippal aviaire de Hong Kong). Toutefois, le risque de diffusion mondiale est toujours grand. La préparation à une telle hypothèse doit être renforcée.

Premièrement, les **capacités de déplacement sécurisé** en avion sont faibles voire inexistantes pour à peu près l'ensemble des pays. La décision prise face à une telle situation serait probablement de ne plus transporter les patients et de laisser le traitement se faire sur place. Ceci repose la question de la constitution d'hôpitaux sur place en coopération, ayant un niveau technique et scientifique suffisamment élevé pour pouvoir au traitement sur place de nos ressortissants, y compris éventuellement des militaires. Le système de veille **aéroportuaire** doit être développé. Une infirmerie permettant l'isolement doit être mise en place dans les aéroports internationaux. Des **ambulances** spécialisées pour l'isolement et le transport des malades contagieux doivent être équipées dans les grands aéroports internationaux.

Une fois arrivés, les patients suspects doivent être mis en **quarantaine** ; l'arsenal **législatif** du pays ne la permet pas actuellement, pas plus d'ailleurs que pour quelqu'un qui se serait autoinoculé la variole. Elle ne le permet qu'avec l'accord du patient. Ce problème doit faire l'objet d'un profond débat en France pour permettre, quand quelqu'un met en **péril la population**, de le contraindre à l'isolement et aux soins.

Une fois arrivés dans les hôpitaux, la situation doit être planifiée. En effet, il faut d'abord pouvoir, dans l'ensemble des services d'urgence, **reconnaître** les malades suspects puis les orienter vers des services dans lesquels on puisse les prendre en charge. Le port de **gants** et de **masques** pour les soignants et les malades présentant une grave pneumopathie doit se généraliser. Pour pouvoir prendre en charge un malade extrêmement contagieux dans un service, il faut **l'isoler**, il faut avoir les équipements pour le personnel médical permettant d'éviter la contagion (combinaison, masque) et il faut pouvoir hospitaliser le malade dans une **chambre à dépression**. Dans de telles chambres, l'air est capté à l'intérieur de la chambre par un système de flux allant de l'extérieur vers l'intérieur ; ce qui ressort de la chambre est filtré, en filtre absolu, pour éviter la contamination environnante (P2 ou P3). Pour les malades les plus graves, il faut avoir quelques lits en **soins intensifs**. Le problème des circuits de prélèvements et des examens paracliniques se pose aussi. Pour les examens paracliniques, il faut disposer au moins d'un **appareil de radio** transportable de qualité, qui sera laissé dans le service en question. Il faut, par ailleurs, pouvoir traiter les **examens biologiques** et, d'abord,

ceux destinés à permettre la recherche de **microorganismes pathogènes** en P3. Avant d'avoir identifié le microorganisme en cause, on ne sait pas s'il est nécessaire de le cultiver en P4 et donc il faut utiliser des P3 jusqu'à apparition d'un effet atypique. Les **centres référents** biotox associés dans les villes à risques doivent être associés à la stratégie d'isolement initial. Les virus suspects doivent être envoyés au P4 lyonnais.

Par ailleurs, il faut pouvoir traiter les **prélèvements de base** (formule de numération, ionogramme) dans des **conditions de sécurité**, et on ne peut pas injecter les prélèvements d'un patient suspect dans le circuit général. Ceci signifie qu'il faut organiser, à l'intérieur du laboratoire P3, les moyens de faire les évaluations minimales pour les constantes vitales sur des appareils de faible volume (hémogramme, coagulation, ionogramme).

Il n'existe qu'une **chambre en dépression**, en France, à l'heure actuelle, à l'hôpital de Lyon et aucun service en dépression. Les demandes d'équipement de la Pitié (Professeur BRI CAIRE) sont restées lettre morte jusqu'en 2003. La seule chambre de Bichat n'est plus fonctionnelle. Des **projets sont en cours**, en particulier à Montpellier. La mise en place d'un éventuel traitement des prélèvements se fait à Lyon dans un laboratoire P2. C'est la seule équipe qui ait une expérience en France de ce niveau. Il est frappant de constater l'expérience des autres pays alentour. Récemment, j'ai eu l'occasion de visiter la structure *ad hoc* à Milan, dans l'hôpital STACCO. Le département de Maladies Infectieuses comporte 3 services de 100 lits chacun, où **chacune des chambres** est en dépression et permet instantanément de travailler sur 100 malades contagieux. Par ailleurs, un bâtiment est en construction, dont le financement a été décidé en 2002 dans le cadre spécifique du Bioterrorisme (pour lequel il y aura 2 pôles, à Rome et à Milan), qui comportera 10 à 20 chambres dans un ensemble complet de niveau P3 comportant, par ailleurs, un laboratoire, un bloc et une morgue pour pouvoir faire les prélèvements histologiques. Ce type d'aménagement permettra de faire face éventuellement à une situation catastrophique d'épidémie extrêmement contagieuse en mettant à l'abri la population et les soignants.

Au total, le risque d'apparition d'un nouveau pathogène extrêmement contagieux, en particulier par voie respiratoire, est clair ; c'est un événement rare et chaotique, il

est indispensable de s'y préparer à l'avance pour tenter d'éviter une **diffusion massive** qui pourrait avoir des conséquences considérables. L'exemple de la peste noire au Moyen Age, qui a détruit le tiers de la population européenne et qui a tué à Marseille en 1720 la moitié de la population, ou de la grippe espagnole qui a tué plus de 20 millions de personnes en 1918 doivent rester présents à l'esprit. Pour **organiser** les choses, il faut mettre en place sur Paris, Lyon et Marseille, pour commencer, des services entiers susceptibles d'être transformés en service d'accueil des malades extrêmement contagieux. Ces services doivent être constitués d'une vingtaine de lits, comporter des chambres qui seront toutes susceptibles d'être passées en dépression. Ce service doit être associé à un laboratoire qui pourrait être sur un site différent, dans la même ville, de type P3, dans lequel peuvent être réalisés les examens biologiques courants et les examens microbiologiques. Enfin, des capacités de radiologie et probablement un mini bloc opératoire doivent aussi être mis en place dans cette structure de manière à pouvoir vivre en autarcie sur le plan médical.

Recommandations

- ❖ Equiper les laboratoires P3 des laboratoires associés dans le cadre de biotox à Paris, Lyon et Marseille de **mini automates** pour réaliser la biologie courante en P3 pour les malades suspects d'être extrêmement contagieux.
- ❖ Désigner **3 centres de référence**, pour l'isolement et la caractérisation des pathogènes extrêmement infectieux, Paris, Lyon et Marseille.
- ❖ Prévoir la **construction** à Paris, Lyon et Marseille, pour commencer, de **services complets** de Maladies Infectieuses entièrement en P3, comportant quelques lits de soins intensifs, un mini bloc opératoire, des capacités radiologiques et permettant d'isoler entièrement le service sur le plan des risques infectieux.
- ❖ Equiper les **aéroports** internationaux d'infirmiers permettant l'isolement de patients suspects (en dépression).

- ❖ Préparer un **circuit d'isolement** allant des aéroports et des gares jusqu'à un des 3 centres identifiés (Paris, Lyon, Marseille) dans des conditions permettant d'éviter la diffusion des microorganismes, ceci à l'aide d'**ambulances** spécialisées.
- ❖ Mettre en place les circuits d'envois de prélèvements suspects.
- ❖ Réaliser des **exercices** et des simulations.
- ❖ Développer l'usage des **masques** pour les soignants et les patients atteints de pneumopathie grave.

4. LE PARADIGME DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

La vaccination contre l'hépatite B représente un modèle de réflexion sur les vaccinations en général. Elle montre jusqu'à quel point le pouvoir politique et le public peuvent être déconnectés de l'expertise scientifique au plus haut niveau. En effet, la vaccination contre l'hépatite B est un des domaines dans lequel la France a acquis grâce aux travaux du Professeur MAUPAS, une expertise internationale incontestée. Les premiers essais vaccinaux ont été réalisés par les Français en Afrique (Professeur François DENIS). Jacques DRUCKER, qui allait devenir le directeur du réseau national de Santé Publique puis de l'Institut National de Veille Sanitaire, a initié ses premiers travaux scientifiques dans ce domaine. Christian BRECHOT, le directeur actuel de l'INSERM, est aussi un grand spécialiste de ce domaine de même que Christian TREPO à Lyon.

La crise de la vaccination, déclenchée à partir de 1994 à partir d'une étude de mauvaise qualité réalisée dans le service d'un médecin, par ailleurs devenu conseiller du Premier Ministre en 1997 (Professeur LYON-CAEN), a jeté dans la presse l'opprobre sur ce vaccin en liant vaccination et sclérose en plaques. Il est vrai que la prescription vaccinale a dépassé sa cible et que le nombre incroyable de doses injectées (87 millions) va multiplier le risque de coïncidences suspectes. La tension va monter dans la presse et poser le problème de la fiabilité de l'information des médias. En effet, les vaccins sont contestés, depuis leur origine, par une frange de la population (qui va en augmentant, au moins en relais médiatiques) qui s'oppose à toute forme d'immunisation non naturelle. Au plus fort de la crise, en 1998, le Directeur Général de la Santé de l'époque, Joël MENARD fera une analyse exhaustive des données disponibles. Il contacte les meilleurs experts et le CTV constate qu'aucun élément nouveau et convaincant ne vient remettre en cause le bien fondé de la politique vaccinale et fait des recommandations en conséquence. En dépit de ces arguments, le Secrétaire d'Etat de la Santé prendra une position ambiguë en arrêtant la vaccination dans les écoles. Cette attitude est immédiatement condamnée par l'OMS qui considérera qu'il y a un très grand danger à

jeter l'opprobre sur un vaccin sans se fonder sur des arguments scientifiques. On sait, en effet, que les vaccins sont tous accusés, tour à tour, de l'ensemble des maux inexplicables de la population, du fait de la résistance idéologique d'une fraction de la population. La position du Secrétaire d'Etat à la Santé enflammera les opposants car les études réalisées ne peuvent jamais éliminer un risque infime. Sa position confirmera, pour un certain nombre de juges et pour les médias, l'existence d'un lien entre vaccination et sclérose en plaques. L'attaque directe de l'ancien Secrétaire d'état à la Santé dans la presse, sur la poursuite d'une politique vaccinale jusqu'en 1998, lui fera défendre *a posteriori* en 2002 le vaccin contre l'hépatite B et affirmer son innocuité totale !

Il y a peu de domaines dans lesquels autant d'études, autant de rapports et autant de conclusions aient été aussi convergents. Tous démontrent l'absence de lien entre sclérose en plaques et hépatite B. Dix études ont été réalisées, 4 ont été publiées dans les meilleurs journaux du monde ; deux dans le *New England Journal of Medicine*, une dans le *Lancet*, une dans *Nature Medicine*. Ces trois journaux de médecine sont les premiers en terme de diffusion et de qualité au monde. Aucune n'a montré une différence significative entre les patients vaccinés et non vaccinés pour l'incidence de la sclérose en plaque. L'ensemble des organismes et des institutions consultées ont toutes conclu à l'innocuité du vaccin. L'Académie de Médecine, le comité technique des vaccinations et une commission *ad hoc* (rapport Dartigues) constitué par le Ministère ont eu les mêmes conclusions. L'«*Institute of Medicine*» aux Etats-Unis a fait un rapport en mai 2002 concluant qu'il n'y avait aucun rapport entre sclérose en plaques et hépatite B. Une conférence de consensus de l'OMS a donné des indications, proposant en septembre 2002 la généralisation de la vaccination contre l'hépatite B dans le monde, compte tenu de son innocuité. Il n'existe plus personne actuellement dans le monde, et pas même en France, qui ait des arguments justifiés et scientifiques pour établir un quelconque rapport entre sclérose en plaques et hépatite B.

En dépit de ceci, la presse et la justice continuent de véhiculer l'idée que le vaccin contre l'hépatite B est nocif. La conséquence en est que, y compris dans les milieux médicaux, la prescription de la vaccination contre l'hépatite B a fait un recul

spectaculaire. Le niveau de couverture vaccinale du pays, actuellement, est celui des pays du Tiers-Monde.

L'hépatite B est un modèle remarquable pour tenter de comprendre comment, avec autant d'arguments scientifiques dans le pays dans lequel les experts sont les plus nombreux, les décisions prises au niveau politique et judiciaire sont tellement distantes du point de vue des experts. La mise en cause de l'objectivité des experts scientifiques a été faite par la presse du fait de leurs relations avec l'industrie (or il est impossible de travailler sur les vaccinations sans avoir de rapport avec l'industrie du vaccin). Dans ces conditions, tous les spécialistes du vaccin ont été exclus de principe des réflexions puisque suspects d'être achetés par l'industrie. Cette vision manichéenne est imposée par les groupuscules anti-vaccinaux qui amènent à penser que l'on ne peut être que contre les vaccins ou achetés par l'industrie vaccinale. Le Ministère de la Santé n'a pas eu, après la crise de 1998, une attitude pragmatique et rationnelle. En effet, les propositions qui avaient été faites par Joël MENARD de poursuivre la vaccination et d'installer une surveillance des accidents vaccinaux et de l'incidence des hépatites n'ont pas été suivies (il préconisait la déclaration obligatoire des hépatites B aiguës et des scléroses en plaques), ce qui fait qu'en 2003 nous ne connaissons pas l'incidence de l'hépatite B. De ce fait, les discussions restent très profondément marquées par l'absence de données pratiques actualisées. La première dérive (d'un début de reconnaissance d'une implication de l'hépatite B dans la sclérose en plaques) a été rapidement suivie d'une seconde. La décision a été prise par la DGS d'indemniser les cas de sclérose en plaques survenus dans le personnel de santé vacciné de façon obligatoire, du fait d'un doute raisonnable. Cette décision prise «pour que le doute bénéficie au patient» est apparue comme une reconnaissance de fait du lien vaccin-sclérose en plaques et a entraîné incontestablement une injustice pour ceux qui s'étaient vaccinés volontairement et qui n'étaient pas indemnisés. En effet, la situation sur le plan judiciaire est devenue intenable. Quand un expert ne reconnaît pas de liens entre sclérose en plaques et vaccination (basés sur l'ensemble de la littérature médicale), il lui est opposé par les avocats du patient que ce lien a été reconnu à la Direction Générale de la Santé puisque l'on indemnise les patients ayant une sclérose en plaques et ayant

subi une vaccination (dans ce cas, en fait, l'absence de lien est à démontrer pour l'employeur).

J'ai fait réaliser sur Marseille, dans mon laboratoire, une étude sur l'incidence de nouveaux cas diagnostiqués d'hépatite B. Nous avons pu diagnostiquer 155 nouveaux cas dans le courant de l'année 2001 et nous avons évalué que le nombre de cas testés dans mon laboratoire représentaient 5% des tests réalisés dans la région PACA-CORSE. Bien entendu, l'incidence de l'hépatite B dans la région marseillaise n'est pas typique de l'incidence nationale, mais ce travail, sans prétention, montre que la maladie n'est absolument pas contrôlée dans le pays et reste un problème de santé publique, au moins dans certaines zones.

L'histoire du vaccin contre l'hépatite B n'est pas terminée. Comme il sera soupçonné, à chaque fois qu'une étiologie est inconnue, d'être la cause de la pathologie observée, il a depuis été considéré comme étant éventuellement responsable d'une nouvelle pathologie qui s'appelle la myofasciite à macrophages qui serait lié à l'hydroxyde d'alumine présent dans le vaccin. L'existence de cette nouvelle entité n'est actuellement pas démontrée et le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et cette anomalie n'est pas démontrée non plus. Par ailleurs, en 2002, un poster a été publié en Californie, rapportant que le vaccin contre l'hépatite B pouvait jouer un rôle dans la genèse de leucémies chez l'enfant. Ce poster représente des données non vérifiées (n'importe quelle communication peut être envoyée dans n'importe quel endroit dans le monde et publiée comme poster), n'a pas de validité scientifique et n'a pas une signification supérieure à celle d'une rumeur. Ce simple poster a empêché la relance de la vaccination contre l'hépatite B dans notre pays. La prise de décisions, sur des arguments aussi futiles, apparaît ridicule n'importe où et témoigne de la charge conflictuelle qui est générée par le vaccin contre l'hépatite B. Au cours de ma mission, j'ai eu l'occasion de l'expérimenter car dès que l'on reprend les arguments scientifiques et tangibles concernant la vaccination contre l'hépatite B, on est immédiatement classé dans le camp des gens qui sont partisans eux-mêmes (et non pas en observateur de données scientifiques), perdant ainsi toute validité pour discuter de ce problème. L'hépatite B m'a permis en tant que rapporteur de constater que la chasse aux sorcières existait

dans un domaine où devraient prévaloir les connaissances scientifiques, et ceci a été une expérience extrêmement enrichissante.

Au total, la réflexion sur l'hépatite B montre que cette affaire a été gérée avec un manque total de rigueur scientifique et de sérénité. Pour un problème de Santé Publique dont les choix doivent dériver d'une appréciation rationnelle, l'irrationnel a prévalu. Des extrémistes se sont emparés de ce dossier. Une confusion s'est installée entre la notion d'experts judiciaires et experts scientifiques, qui ne sont pas de même nature, pour arriver à une situation particulièrement singulière. En effet, personne dans le monde n'a pris une décision comparable à celle de la France en terme de vaccination contre l'hépatite B. Personne, dans le monde scientifique, ne considère qu'il existe un lien entre la sclérose en plaques et l'hépatite B. Cet épisode n'a déclenché aucune démarche rationnelle dans une évaluation dédramatisée de la politique vaccinale et la demande de Joël MENARD en 1998 d'une déclaration obligatoire des hépatites B aiguës et des scléroses en plaques est restée lettre morte.

Au total, dans cette affaire, le Secrétaire d'Etat à la Santé en 1998 a préféré utiliser son intuition plutôt que de suivre les experts scientifiques et de mettre en place pragmatiquement les éléments de surveillance permettant d'évaluer le risque de ne pas être vacciné et celui de l'être. Cette décision est à mettre en perspective, avec la frayeur de risques *a posteriori*, d'être attaqué par la justice et la presse sur des décisions ou des choix qui étaient susceptibles de mettre en danger la santé de la population. Il est clair que cette crainte est dérivée des conséquences du procès du sang contaminé par le virus du SIDA et que l'absence de mise en place d'une structure scientifique crédible comparable à celle de "l'Institute of Medicine" aux Etats-Unis, capable de donner des avis scientifiques indépendants et incontestés, continuera à entretenir les craintes des uns et des autres et les débats irrationnels. Par ailleurs, le poids d'une instance institutionnelle (et non de comité *ad hoc* nommé par le Ministre et pour l'occasion) serait considérable et mettrait le Ministre à l'abri de décisions injustifiées.

Recommandations

- ❖ **Relancer** la politique de vaccination contre l'hépatite B dans la population cible,
- ❖ Faire une information nationale sur l'**innocuité** du vaccin,
- ❖ **Revenir sur la décision** d'indemniser les SEP après vaccins obligatoires (car le doute est infirmé).

5. MISSION AUX ETATS-UNIS

Dans le cadre de cette mission, un **déplacement aux Etats-Unis** de 4 jours a été organisé afin de confronter les expériences françaises et américaines dans le domaine de la surveillance médicale dont l'agence responsable est les CDC (Centers for Disease Control à Atlanta) et dans le domaine de la recherche dont l'agence responsable est le National Institute of Health (NIH) et plus particulièrement le NIAID pour les maladies infectieuses. L'objectif était la confrontation des stratégies et des expériences, la recherche de domaines de coopération envisageables. Le séjour s'est déroulé du 17 au 21 novembre 2002 en présence de Jacques DRUCKER, ancien directeur de l'InVS, actuellement à l'ambassade à Washington, de Laurent GUTMANN représentant l'INSERM, de Christian DEVAUX et de Bernard PAU représentant le CNRS. Un rapport a été rédigé par le représentant de l'INSERM et par les représentants du CNRS qui sont donnés en annexe de ce chapitre.

Le point le plus remarquable est le **niveau d'engagement** des Etats-Unis dans la lutte contre le bioterrorisme. Au moment où nous étions en séjour sur place, le Président BUSH était en train de faire adopter par le congrès une loi restructurant l'ensemble des forces du pays dans le domaine de la surveillance, en regroupant en particulier toutes les agences (CDC et NIH compris) sous un chapeau unique (Homeland Security Department) afin qu'il n'y ait pas de risque de divergence entre les différentes agences et qu'elles comportent toutes un supérieur hiérarchique unique. Par ailleurs, le Président est très directement engagé dans la lutte contre le bioterrorisme et a annoncé lui-même ultérieurement les mesures qu'il considère comme étant essentielles pour la protection du pays. **L'effort financier** dans le domaine de la recherche contre les maladies infectieuses est de 4 Milliards de dollars (presque autant que pour le cancer), celle pour le bioterrorisme est considérable (de 1,3 milliards de dollars pour 2003), hors de toute mesure de ce qui est envisagé et envisageable en France et même en Europe. Incontestablement, la prise en compte du bioterrorisme fait l'objet d'une attention au niveau même de la présidence, avec une stratégie réellement dictée par le pouvoir politique.

Au total, en 2002, pour le simple financement de la Santé Publique en Maladies Infectieuses (surveillance, diagnostic), hors toute recherche et hors institutions, les Etats-Unis ont dépensé 300 millions de dollars, 50% ont été affectés à la réalisation de projets spécifiques, 10% au paiement des personnels, 10% à la rénovation des laboratoires de sécurité, 10% à l'achat d'équipements et d'instruments et 20% à la création de nouveaux laboratoires. Rapporté à l'échelle de la France, ceci représente 70 millions d'Euros de contribution supplémentaire pour une seule année simplement dans le domaine de la Santé Publique.

En terme d'équipement de laboratoire, il existe actuellement un P4 au CDC, un à Fort Detrick, deux sont en construction, un à Los Alamos et l'autre à Galveston. Deux sont programmés par le NIH, un dans le Montana, un dans le Maryland. Qui plus est, il y aura un appel d'offres pour la création de deux à trois P4 supplémentaires payés par le NIH. L'objectif est d'arriver à avoir entre sept et neuf P4 pour l'ensemble des Etats-Unis. Les derniers P4 auront la possibilité d'avoir un fonctionnement alternatif en P3 ou en P4, compte tenu du fait que l'utilisation P4 est limitée dans le temps. Par ailleurs, le pays a eu un investissement massif dans la création de laboratoires P3 dans le pays (en particulier de grands P3 utilisables pour les modèles expérimentaux animaux). Ceci s'est fait d'une part sur les laboratoires d'état, d'autre part, dans les laboratoires de microbiologie clinique, financés par le truchement de l'état. Il existe actuellement sur le pays plus de 120 laboratoires P3 de type diagnostique, ce qui correspond, pour un pays comme la France, à 30 laboratoires P3, soit l'équivalent de la création d'un laboratoire P3 dans tous les CHU.

Au total, l'effort financier consacré aux Etats-Unis pour ce problème est considérable. Il est à noter que l'ensemble des interlocuteurs considère que cet investissement doit servir à l'ensemble de la surveillance **des maladies transmissibles**.

1 - Le CDC

On peut schématiser le rôle du CDC en 4 domaines qui sont l'information, la surveillance, le diagnostic et l'intervention.

L'information est un des éléments majeurs de la Santé Publique aux Etats-Unis avec l'approche pédagogique qui est omniprésente. Le CDC fournit sur son site l'ensemble des recommandations qui sont en permanence mises à jour. Le CDC a créé un journal il y a quelques années, qui s'appelle Emerging Infectious Disease, qui est envoyé gratuitement et dont l'accès est libre sur Internet. Ce journal, qui n'a pas de copyright, met à la disposition de l'ensemble des investigateurs en maladies infectieuses les éléments qu'il a en sa possession. Il est une réussite spectaculaire dans le sens où il est devenu, en l'espace de 6 ans, le deuxième journal en terme d'impact, en maladies infectieuses. Il met sérieusement en cause la réflexion du tout libéral sur le monde de l'édition en montrant qu'un journal entièrement subventionné par l'état américain a réussi à avoir une qualité et un impact extrêmement important en utilisant les techniques les plus modernes de l'édition. La possibilité de charger à terme sur **agenda électronique** (Palm Pilot) les informations présentes sur le site est en cours. Information et simplification sont 2 éléments clés de l'approche de santé publique du CDC.

La surveillance du Center for Disease Control est ce qui a fait sa renommée. En effet, la découverte de la maladie du légionnaire, du SIDA, sont liées à la surveillance et à la découverte de phénomènes anormaux. La **pharmacosurveillance** est la collecte systématique de la consommation de molécules à activité anti-infectieuse de l'ensemble des états. Ceci est important, sur le plan économique et sur le plan épidémiologique, car quand des molécules d'usage restreint commencent à être utilisées d'une manière intensive dans une zone donnée, ceci doit déclencher une investigation. C'est ainsi que les premiers cas de SIDA ont été découverts en Californie. La surveillance épidémiologique basée sur les **déclarations obligatoires** et la **mortalité brute**, comparée aux statistiques habituelles, a permis la découverte de l'épidémie de légionellose à Philadelphie en 1976. Il existe actuellement une remise en forme de la surveillance, extrêmement rapide et importante. En effet, les déclarations, du fait du bio-terrorisme, sont devenues beaucoup plus respectées et tous les microorganismes de type A et B sont à déclaration obligatoire. Par ailleurs, beaucoup d'Etats ont dressé à l'heure actuelle une liste de situations cliniques justifiant une **déclaration par**

syndromes qui permettent de repérer les phénomènes anormaux. Par exemple, l'Arizona demande la déclaration des :

1. infections respiratoires avec fièvre,
2. diarrhées, gastro-entérites,
3. fièvres éruptives,
4. infections ou chocs non traumatiques,
5. méningites et méningoencéphalites,
6. syndromes ressemblant au Botulisme,
7. fièvres inexplicables, mortelles,
8. fièvres avec lymphadénite,
9. lésions cutanées localisées, avec éruption maculo-papuleuse, prurigineuse, ou un ulcère, ou une escarre,
10. les myalgies avec fièvre et frissons/ou frissons et malaises.

L'ensemble de ces déclarations permet de découvrir des syndromes inhabituels, des cas groupés et permet ainsi de repérer les événements anormaux. La détection précoce **d'événements anormaux** (early aberrations reporting system) permet d'identifier les risques. Ceci a été mis au point pour le bioterrorisme. Ce système est basé sur un report sur Internet, exploitant au jour le jour les données obtenues par des déclarations par syndromes. Ceci est l'un des deux modes de surveillance qui a permis de découvrir des maladies nouvelles avec la surveillance pharmacologique.

Le troisième type de surveillance est **biologique**, basé sur la surveillance d'un certain nombre de pathogènes. Un exemple qui apparaît fonctionnel, est l'étude de *Listeria monocytogenes*, par l'électrophorèse en champ pulsé qui permet de déterminer un pulsotype pouvant être faxé et comparé. Quand plusieurs pulsotypes sont trouvés dans des zones différentes, on peut tenter de tracer une épidémie grâce à l'identification d'une souche unique. Un réseau équivalent à celui-ci existe en France. Dans l'ensemble, le système de surveillance du CDC est extrêmement impressionnant et a permis des contributions incontestables à la connaissance des maladies infectieuses ces dernières années. Un certain nombre des éléments mis en place depuis longtemps

aux Etats-Unis pourrait être utilisé dans le pays assez facilement, tels que la pharmacovigilance, l'actualisation des maladies à déclaration obligatoire ou les déclarations par syndrome.

2.- Le diagnostic

Sur le plan du diagnostic, le CDC bénéficie de moyens assez importants puisque les équipements en laboratoires de sécurité sont présents (un P4, plusieurs P3, et un P4 en construction) et plusieurs équipes sont spécialisées dans les techniques de diagnostic. Comparé aux performances des autres laboratoires américains, le CDC n'est pas particulièrement remarquable en terme de capacité diagnostique, hormis dans les domaines du bioterrorisme et des maladies émergentes (où il n'y avait que peu de compétition et une tentation hégémonique), ainsi qu'en témoigne la reconnaissance dans les journaux de diagnostic ou dans la production scientifique écrite. Le problème est probablement structurel car il existe une très grande compétition aux Etats-Unis pour recruter les gens susceptibles de faire du diagnostic dans les grandes universités et dans le monde industriel, ce qui fait que les plus performants du domaine sont souvent en dehors des structures fédérales. Quoiqu'il en soit, les stratégies de diagnostic mises en place ne sont pas particulièrement pertinentes ; *a contrario* l'impression du rapporteur sur l'identification moléculaire est que la révolution liée à la séquence n'a pas encore été parfaitement digérée au CDC. C'est ainsi que la **mutation majeure** dans le diagnostic microbiologique de ces dernières années est liée à la reconnaissance des microorganismes basée sur la **séquence** et que cette stratégie remet en cause toutes les stratégies diagnostiques antérieures. En effet, l'identification au niveau de la séquence permet de n'utiliser que le résultat final qui n'est pas dépendant des techniques utilisées. Ceci est profondément distinct des techniques de diagnostic antérieures où la signification d'une positivité dépendait des réactifs, des témoins et de la qualité du laboratoire. Ainsi, le CDC a dû, pendant des années, tenter d'aider à gérer l'absence de reproductibilité entre les laboratoires liée à ces variations. En revanche, le problème de la séquence est d'obtenir une séquence réelle. Une fois celle-ci obtenue, on la compare *in silico* aux banques de données. Par ailleurs, le choix des séquences à utiliser pour

identifier un microorganisme n'est absolument pas affaire de spécialiste microbiologiste. N'importe quel bio-informaticien, n'importe quel étudiant travaillant sur la génétique est capable d'identifier une séquence spécifique d'un microorganisme. Ceci met en cause l'homogénéisation des stratégies en terme de réactifs, qui n'a pas de raison d'être pour l'identification par séquençage moléculaire. Les discussions sur ce domaine ont montré que l'approche du CDC dans le diagnostic moléculaire n'a pas atteint la maturité que l'on retrouve par exemple chez les industriels du diagnostic sur le continent Nord Américain.

3 - L'intervention

L'intervention épidémiologique est faite en envoyant sur les sites suspects de jeunes stagiaires issus des corps de santé chargés de réaliser une enquête. Ceux-ci sont inexpérimentés et susceptibles d'intervenir dans les différents points du pays. Je n'ai pas été personnellement convaincu par l'efficacité de ce type d'intervention et la littérature ne regorge pas d'observations démontrant incontestablement la valeur de cette stratégie. Une leçon extrêmement intéressante est à tirer de l'épidémie de cas de charbons intentionnels de la fin de l'année 2001 pour laquelle **le CDC a été extrêmement critiqué** aux Etats-Unis. Le 11 septembre, une équipe d'investigateurs de plusieurs dizaines de personnes s'était déplacée à New-York. En effet, dès ce jour, une attaque bioterroriste était redoutée. Les investigateurs ont été envoyés par couples dans tous les hôpitaux New-Yorkais en cachant les causes de leur séjour sur place afin de ne pas affoler la population. Cette absence de coopération a été très mal vécue par le personnel soignant sur place. Cette investigation a été extrêmement coûteuse, puisque, rapidement, 70 personnes sont intervenues, et ceci n'a permis de faire aucun diagnostic. Cependant, *a posteriori*, on a su que des cas de charbon dès le mois d'octobre avaient été présents à New-York et n'avaient pas été diagnostiqués par la stratégie d'investigation mise en place. En revanche, le premier cas diagnostiqué qui a permis l'identification du charbon aux Etats-Unis a été identifié par un médecin qui a reconnu un bacille à Gram positif dans le liquide céphalo-rachidien d'un patient hospitalisé en Floride. C'est ce cas index qui a permis de diagnostiquer les épisodes de charbon. Cet exemple montre que la capacité d'investigation du CDC, dans cette occasion, a été peu

utile. Une stratégie basée sur **l'information généralisée** des médecins plutôt que sur une méthode de commando faite avec des jeunes gens inexpérimentés eût probablement fait gagner quelque temps dans le diagnostic des cas de charbon. La question de l'importation d'une telle formation en France peut être posée. La stratégie mise en place depuis plusieurs années en coordination avec la Fondation Mérieux qui aboutit à l'InVS à la première génération d'investigateurs en épidémiologie paraît raisonnable et les résultats de l'investigation au CDC ne paraissent pas suffisamment enthousiasmants pour chercher un développement strictement parallèle.

En conclusion, le CDC a un système de surveillance et d'information de qualité. Ceci est associé à **une habitude de publication** dans les journaux scientifiques qui permet aux intervenants de rester dans le monde scientifique. Il est indispensable de développer la même culture en France et que les intervenants de l'épidémiologie soient incités à publier leurs résultats dans les meilleures revues internationales, ce qui est le seul garant de développement de la compétence (*a contrario*, l'IGAS a récemment exprimé l'opinion contraire auprès des praticiens de l'InVS).

4 - Le NIH

La visite du NIH a permis de discuter très précisément des stratégies mises en place aux Etats-Unis pour la recherche sur le bioterrorisme. Un élément clé est que le NIH a l'intention, dans ce cadre, de mettre **l'efficacité** en première priorité dans le tri des dossiers à financer. Il nous avait clairement été dit que le premier critère de tri était **auparavant** l'intelligence du projet. Ceci est inversé au profit de la réalisation d'un produit (**Product Versus Cleaver**). Ainsi, les dossiers financés seront ceux dont la finalité est la réalisation d'un produit diagnostique thérapeutique ou préventif et pas une simple augmentation de la connaissance. La liste des thèmes retenue est jointe (tableau 1).

Globalement, sur 1,36 milliards de dollars en 2003, le NIH compte dépenser 190 millions pour développer **8 nouveaux laboratoires** régionaux et nationaux de sécurité (P3 et P4) et développer 4 nouveaux **centres régionaux d'excellence** (Infectiopôle). La

priorité sera donnée à la **séquence** de nouveaux microorganismes, au développement de **modèles animaux** d'infections et de **l'immunité naturelle**.

Tableau 1

**OBJECTIFS COMMUNS DE RECHERCHE
(France-NIH)**

OBJECTIFS STRUCTURAUX

OBJECTIFS FONCTIONNELS

- **Diagnostic**

- 1- Développer des centres régionaux d'excellence
- 2- Augmenter la capacité de recherche par la construction et la prise en charge de P3 et du P4
- 3- Augmenter la capacité de manipulation animale, en particulier de primates pour les essais vaccinaux.
- 4- Développer et associer des collections de souches et prélèvements humains concernant les agents de bioterrorisme.
- 5- Attirer les chercheurs vers les maladies infectieuses
- 6- Stimuler et co-financer la recherche industrielle dans ce domaine.

- Développer la **génomique** microbienne des agents de bioterrorisme (séquençage)
- Développer la **protéomique** microbienne des agents de bioterrorisme (sérologie)
- **Développer des outils diagnostiques et de détection de la résistance aux antimicrobiens des agents de bioterrorisme.**

- **Thérapeutique**

- Développer la biologie structurale et la bioinformatique pour la recherche de médicaments en particulier **antiviraux**.
- Développer la recherche et la production **d'anticorps monoclonaux** protecteurs
- Développer la recherche sur la **résistance aux antimicrobiens** des agents de bioterrorisme

- **Vaccin/Immunité**

- Développer la recherche sur les adjuvants et le système Toll
- Identifier les éléments de la réponse immune aux agents de bioterrorisme
- Développer les capacités d'évaluation clinique des vaccins
- Développer les vaccins contre les agents de bioterrorisme

Le but du NIH sera de financer les projets aidant au développement de **nouveaux traitements**, de **tests diagnostiques** et de **vaccins**. Il existe un manque de place pour manipuler les agents dangereux et, au cours de notre visite, un appel très clair à pouvoir bénéficier de la structure P4 de LYON, qui actuellement a des vacances, nous a été signifié. Le NIH se pose la question des rapports avec les industries dans le domaine du bioterrorisme, car il s'agit d'un domaine où l'économie de marché ne joue pas puisqu'il ne s'agit pratiquement que de commandes d'états. La réflexion ici doit évoluer car les critères d'affectation, n'étant pas économiques, restent à définir.

En terme d'expertises sur le bioterrorisme, il est des domaines dans lesquels notre expertise est meilleure, c'est le cas du charbon et de la peste à l'Institut Pasteur, des rickettsioses et de la fièvre Q à Marseille. Il est d'autres domaines dans lesquels nous représentons une contribution très significative, tels que les fièvres hémorragiques à Lyon et à Marseille. Par ailleurs, le NIH constate que, dans d'autres domaines il existe une faiblesse mondiale de la recherche et des risques très importants (la tularémie, par exemple). Par ailleurs, nous avons un potentiel du fait de nos collections de souches (qui sont souvent uniques au monde) et de prélèvements de patients infectés (qui permettent de mettre au point les techniques de diagnostic). Le NIH a identifié d'autres faiblesses dans leur dispositif. Outre que très peu d'équipes sont techniquement expertes dans un certain nombre de domaines, leur faible capacité à produire **des anticorps monoclonaux** et leur faiblesse en **modèles expérimentaux** animaux (en particulier, il n'y a pas de modèles d'infection par aérosols) posent un problème considérable, alors que certains de ces modèles existent en France. Le NIH estime que la France pourrait par une recherche *intra muros* aider significativement à la connaissance mondiale dans la lutte contre le bioterrorisme.

Tableau 2

OBJECTIFS SPECIFIQUEMENT FRANÇAIS

<u>GENOMIQUE</u>	Séquences de 2-10 souches des agents mieux étudiés en France (<i>Coxiella</i> , <i>B. anthracis</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Yersinia pestis</i>) (implication CNRG)
<u>COLLECTIONS</u>	Créer des collections sécurisées de souches et de prélèvements des maladies causées par les agents de classe A et B
<u>TRAITEMENT</u>	<ul style="list-style-type: none">• Lancer un programme de développement de médicaments antiviraux (Biologie structurale, bioinformatique, criblage moléculaire)• Lancer un programme de production d'anticorps thérapeutiques en commençant par les toxines botuliques
<u>LABORATOIRE</u>	<ul style="list-style-type: none">• Organiser une gestion collégiale du P4 de Lyon en libre service, ouvert à des programmes internationaux (forte demande américaine)• Faire un bilan exhaustif et un développement des laboratoires NSB3 et développer leur capacité d'accueil en particulier pour l'expérimentation animale incluant l'utilisation d'aérosols.

Trois suggestions ont été faites :

1° - celle de réaliser le **séquençage** de plusieurs microorganismes de la même espèce d'un agent de bio-terrorisme afin d'étudier la variabilité intraspécifique et permettre ainsi la traçabilité des éventuelles souches utilisées dans le bio-terrorisme (ceci pourrait faire l'objet d'une convention avec le Centre national de Séquençage).

2° - un développement industriel pourrait se faire dans le domaine des **anticorps** contre la toxine botulique. Celle-ci est considérée par les acteurs du CDC comme étant le risque majeur pour lequel nous n'avons pas de défense actuellement. En effet, cette toxine est susceptible d'être diluée dans des produits de consommation courante, tels que le jus d'orange ou les aliments et notre niveau de réponse actuellement est faible car nous n'avons pas développé d'anticorps. Il existe une **proposition industrielle** qui a été présentée au Président de la République par le Docteur POULETTY pour un besoin financier global évalué à 60 millions d'Euros, dont 40 millions seraient à fournir par les gouvernements (soit la France, soit l'Europe).

3° - La nécessité du **développement rationnel d'antiviraux** basé sur la cristallographie et le criblage moléculaire. Là, une association INSERM-CNRS pourrait permettre de cibler un appel d'offres sur ce domaine très précis.

Enfin, les Américains seraient extrêmement touchés par la confirmation que **le P4 de Lyon pourrait être ouvert** à une équipe internationale postulante et singulièrement aux équipes américaines du NIH. Ils sont demandeurs d'une convention générale avec le NIH pour l'utilisation du P4. Plus généralement, à cette occasion, les gens du NIH seraient très intéressés par la réalisation d'un agrément franco-américain dans le domaine de la recherche sur le bioterrorisme qui permettrait de simplifier ultérieurement les différentes propositions de travail en commun. Les équipes françaises sont encouragées, particulièrement dans les domaines dans lesquels la

compétence est insuffisamment développée, à faire des demandes de contrats aux Etats-Unis par la voie habituelle.

Nous avons incontestablement une **compétence thématique** dans des microorganismes pour laquelle l'expertise a quasiment disparu aux Etats-Unis. Nous avons des **compétences techniques** (aérosol, anticorps monoclonaux) et un potentiel en terme d'équipements qui font que nous sommes des partenaires qu'ils ne sous-estiment pas. Une leçon à prendre de l'évolution récente est qu'il faut conserver et développer des domaines de compétence spécifique en dépit des modes, en particulier en microbiologie car, quand des événements inattendus se présentent et la rendent nécessaire, l'expertise disparue est longue à reconstituer.

Recommandations

- ❖ Réaliser **la séquence** de plusieurs souches de bactéries de bioterrorisme pour lesquelles la France est compétente,
- ❖ Développer la recherche industrielle dans l'immunothérapie par **anticorps**,
- ❖ Créer un appel d'offres sur le développement **rationnel d'antiviraux**,
- ❖ Ouvrir le P4 français aux **équipes américaines**,
- ❖ Développer les modèles d'infections par **aérosols**,
- ❖ **Développer l'information** sur le bioterrorisme.

6 - L'EXPERTISE

1. Introduction

L'expert devrait être la clé de voûte des décisions où la connaissance scientifique est déterminante. Le choix actuel des experts scientifiques est basé sur une approche **peu fonctionnelle**. Ainsi, dans la plupart des cas, lorsque le besoin émane au cabinet ministériel ou dans les directions, ce choix passe par une recommandation par quelqu'un qui est censé connaître le milieu, avec éventuellement un coup d'œil sur un curriculum vitae ou un appui politique. Ceci amène à des choix qui sont mauvais pour le pays. **La compétence** des experts ne permet pas toujours de répondre aux questions telles qu'elles ont été posées. Par ailleurs, **leur autorité** est insuffisante. Quand l'expert est la personne la plus compétente dans le pays pour répondre à la question, il n'aura aucun problème pour s'opposer à une décision qu'il considérera comme mauvaise ou dangereuse. Dans ce sens, le fait de n'avoir pas de système pour sélectionner les meilleurs experts pose un problème à la fois sur **la qualité** de la recommandation et sur **sa force**. Le choix d'experts recommandés, et non pas sélectionnés sur leur compétence, permet d'avoir des recommandations plus souples, permet éventuellement de laisser prendre les responsabilités politiques par des pseudo-experts, mais ne met absolument pas à l'abri des risques d'une mauvaise expertise qui se paient plus tard.

Il faut entrer dans une **culture de l'expertise** en amenant à penser qu'il existe deux niveaux distincts dans la décision, un niveau de **réflexion** sur l'état de la connaissance et sur les propositions possibles à partir de cet état de connaissance qui est du domaine de l'expertise, et un niveau de **décision** qui est prise par le politique, en intégrant l'expertise et d'autres éléments, économiques, sociaux, qui fondent la décision finale. Toutefois, l'élément scientifique est celui qui risque ultérieurement de causer le plus de désagrément quand il n'est pas pris en compte, et il ne faut pas choisir les experts pour leur complaisance mais pour leur compétence.

2. Définition de l'expert

La notion d'expertise a perdu de sa clarté au cours des dernières années. Plus encore à l'occasion des différentes affaires (affaire du sang contaminé, maladie de la vache folle), le public et les médias ont montré une **défiante grandissante** vis-à-vis de l'expertise telle qu'elle était organisée. Malheureusement, le niveau de connaissance basique par la population est tellement faible qu'il n'y a pas de possibilité de distinguer entre les différents «experts» proposés à sa réflexion. Il est nécessaire d'introduire dans ce pays et à l'occasion des maladies transmissibles, qui sont parmi celles qui ont donné le plus grand nombre de scandales médiatiques, une véritable expertise. Il convient d'abord de distinguer **l'expertise judiciaire** de **l'expertise scientifique** qui ne sont pas de même nature.

Il convient de définir, *a priori*, ce qu'est un expert. Un expert est quelqu'un **qui pratique** le domaine pour lequel il est interrogé, à un niveau reconnu comme très bon ou exceptionnel dans la communauté dont il est issu. Ce rapport avec la communauté scientifique est essentiel afin de ne pas entériner les certitudes qui ne sont pas acceptées par les autres acteurs du domaine. La validation par **les publications** dans des **revues internationales** permet de maintenir un niveau de connaissance et un niveau de compétence. Les experts professionnels qui perdent leur pratique et consacrent la plus grande partie de leur temps à donner des conseils ou à écrire des rapports (qui ne seront jamais évalués par des gens d'un niveau scientifique équivalent) se médiocrisent et perdent le fil de la connaissance scientifique.

Cette nécessité d'avoir publié pour être considéré comme un expert devrait être généralisée au domaine de la recherche **militaire** (en dehors de ce qui est confidentiel-défense) et à celui de la surveillance **épidémiologique**. En effet, seules les publications permettent de confronter à des chercheurs de niveau équivalent ou **supérieur** les résultats et leur pertinence. Il importe d'inscrire cette activité dans leur mission pour créer un **vivier** d'experts dans ces domaines.

3. Sélection des experts

Il est assez facile de repérer un expert scientifique par ses **publications**. Il devrait être systématique de réaliser une recherche sur PubMed de la production scientifique des experts pressentis pendant les 3 ou 5 dernières années et vérifier si les domaines où l'on compte lui demander son avis font l'objet de ses compétences actuelles. Un secrétariat devrait être dévolu à cette activité exclusive au ministère chargé de la Recherche ou de la Santé. Cet élément objectif met à l'abri des fausses réputations. Par ailleurs, il pare au danger des recommandations faites par des connaissances et des réseaux amenant à recruter des **pseudo-experts**. Le recours systématique à une interrogation dans PubMed est beaucoup plus important que le traditionnel curriculum vitae.

Il est plus difficile de discerner qui est un expert dans le domaine de la **pratique médicale ou biologique**. Toutefois, là encore, il existe des marqueurs d'activité qui doivent pouvoir permettre d'obtenir des avis circonstanciés (basés sur des expériences pratiques).

L'absence de **conflit d'intérêt** doit être clairement notifiée. Il ne faut pas, de mon point de vue, éliminer les contributions des experts ayant éventuellement un conflit d'intérêt mais ceux-ci doivent être **transparents**, de façon à pouvoir limiter la portée et les conséquences des avis donnés sur des domaines sur lesquels l'objectivité ne peut être certaine.

Le choix des experts bute assez rapidement sur leur **disponibilité**. A cet égard, il est souhaitable de réaliser la plus grande partie des demandes **d'expertises par écrit** en utilisant le courrier électronique ; la rédaction de questions précises avec des demandes de réponses simples, circonstanciées et documentées permettra de toucher le maximum d'experts. En effet, autant il est possible de prendre 3 à 4 heures pour répondre à des questions précises dans son bureau, autant faire un déplacement à Paris pour rencontrer une quinzaine de personnes dont chacune se croit obligée de s'exprimer est une perte de temps considérable que ne peuvent pas se permettre les gens qui sont dans la compétition scientifique. La multiplication des commissions et des comités *ad hoc* rend donc mécaniquement la qualité de l'expertise de plus en plus médiocre. Il y a un vrai

danger à la professionnalisation des experts, qui consacrent de plus en plus de temps à faire de l'expertise et de moins en moins de temps à exercer leur métier. De ce fait, ils sont moins compétents dans les expertises en question.

Les **infectiopôles** devraient permettre de devenir un vivier d'experts pour les différents thèmes. L'affichage par le gouvernement et les médias des différents thèmes par pôles pourrait permettre au public de s'adresser à un centre de compétence, dans lequel est entretenue la veille scientifique et où l'on est susceptible de communiquer l'état de la connaissance à un instant donné.

La création d'une entité de conseils pour l'état dans le domaine de la médecine et de la recherche médicale.

Un regard rapide sur les années passées montre que, dans le domaine des maladies infectieuses, les grandes options qui se sont avérées déterminantes ont été prises aux Etats-Unis et grâce à l'aide de l'**Institute of Medicine**. Cet institut est constitué par des médecins qui font partie de l'Académie Nationale des Sciences des Etats-Unis ; il formule des recommandations, édite des livres (qui guident la politique de santé publique du pays), éclaire les domaines de recherche à venir. Une telle entité n'existe pas en France. Pour des raisons historiques, l'**Académie de Médecine** ne joue pas ce rôle. Du fait de son faible taux de renouvellement, il faudrait des années pour changer cet état de chose.

La mise en place d'une telle structure aurait permis d'éviter les **poursuites des ministres** dans l'affaire du sang contaminé, les erreurs dans le domaine des **vaccinations dans l'hépatite B** ou dans celles dans la **maladie de la vache folle**. En effet, il existe toujours un danger à ne pas avoir toute la neutralité nécessaire si la recommandation est faite par des experts *ad hoc*, nommés par le gouvernement (ou par des directeurs) en la circonstance. La création d'une structure scientifique de très haut niveau, **totalelement indépendante**, est un élément essentiel pour gouverner d'une façon sereine.

La mise en place de l'**Institut Universitaire de France**, pour la recherche universitaire en général, a permis de créer un nouveau mode de recrutement, avec des seniors et des juniors, nommés en basant le choix sur des critères de compétence scientifique et de rayonnement international, et ceci pour un temps limité et pendant la

période d'activité scientifique. Ceci a permis de créer incontestablement un vivier scientifique de très grande qualité, qui ne cessera de prendre de l'ampleur.

Il serait utile de réfléchir à un **équivalent médical**, et éventuellement rattaché à l'UF, regroupant de 40 à 60 médecins (40 seniors et 20 juniors par exemple) dans des conditions tout à fait comparables à l'UF, associé à des intéressements significatifs, directs ou indirects, afin de faire candidater les meilleurs, ce qui permettrait de constituer un vivier. Il serait demandé à cet institut, que l'on pourrait appeler **Institut de Médecine Scientifique**, d'écrire un **rapport annuel de prospectives** sur l'état et les besoins de la recherche et de la santé en France. Un tel Institut aurait le mérite de constituer une source d'informations essentielles pour la politique du gouvernement. En effet, les experts ne seraient pas nommés par le gouvernement mais indépendamment, ce qui leur conférerait une **légitimité** auprès des médias. Le ministre éviterait les dangers à venir sur les choix scientifiques qu'il a pu faire en suivant des recommandations faites par les scientifiques nommés au moment de la prise de décision. Par ailleurs, il pourrait être saisi sur des **sujets d'actualité**.

Enfin, il sera indispensable, à cet égard, de lui confier une réflexion institutionnelle sur le **risque zéro** et sur le **principe de précaution** qui ont amené à des dérives actuellement ingérables. En effet, on perçoit des niveaux d'exigences qui sont devenues irréalisables dans certains domaines et d'autres qui sont laissées totalement à l'abandon avec des dangers bien plus considérables pour la santé de la population.

Recommandations

- ❖ Faire une définition sur une **fiche du besoin d'expert** *a priori* avant de l'avoir choisi, avec les compétences requises. **Vérifier systématiquement** la compétence (CV comportant les ITEMS requis et PubMed),
- ❖ Utiliser le plus possible les questions et réponses **écrites** pour l'expertise,
- ❖ Regrouper des commissions et des comités permanents pour en **diminuer** le nombre,
- ❖ Ne créer de commissions *ad hoc* que pour un **temps limité**, défini à l'avance,

- ❖ Demander aux experts une déclaration sur leurs potentiels **conflits d'intérêt** en précisant clairement ce qui en relève (congrès, repas, contrats, consultanat, brevets, etc.),
- ❖ Créer un **vivier d'experts** thématiques dans les infectiopôles,
- ❖ Créer un **Institut Universitaire de Médecine Scientifique**, dans l'Institut Universitaire de France.

7 - Droit et Santé

Au cours des dernières années, s'est développé, de manière spectaculaire, le droit individuel des malades dans le cadre de la santé. On a pu voir se renforcer **la primauté de l'intérêt individuel sur l'intérêt public**. Ainsi, les obligations de soins se trouvent toutes du côté du médecin, et il n'existe pratiquement aucun texte concernant l'obligation de soins pour le malade, hors la vaccination obligatoire qui, elle-même, tombe en désuétude.

Ceci pose un problème pour les **maladies contagieuses** car celles-ci n'engagent pas uniquement le malade lui-même, mais aussi son entourage et éventuellement l'ensemble de la population. Il s'agit de distinguer entre les maladies contagieuses leur potentiel épidémique. Les maladies sexuellement transmises comportent un potentiel épidémique important mais progressif et, par ailleurs, comportent une telle charge émotionnelle qu'il apparaît difficile, dans le contexte actuel, d'envisager une réglementation à cet égard. C'est ainsi que si, en son temps, la syphilis a pu faire l'objet d'une obligation de dépistage prénuptial et si la toxoplasmose, la syphilis et la rubéole ont pu faire l'objet d'une obligation de dépistage anténatal, il n'en a pas été de même pour la sérologie HIV, en dépit de son risque de transmission et du bénéfice escomptable pour le déroulement de la grossesse (on peut, actuellement, grâce au traitement, éviter dans la plupart des cas la transmission de la mère à l'enfant). Ceci témoigne du fait qu'il y a des éléments entrant en jeu, en dehors du risque même de transmission, qui rendent la situation difficile sur le plan de la prévention. Pour d'autres maladies très contagieuses telles que les maladies contagieuses par voie respiratoire ou dans le cadre du bioterrorisme (telle que la variole), la situation est bien plus grave. En effet, les sujets risquent d'être infectés sans avoir de contact et sans avoir donc engagé leur propre responsabilité en ne se protégeant pas ou en ne vérifiant pas la situation sanitaire de leur partenaire, alors que ceci est possible dans le cadre des MST. Ainsi, dans la situation actuelle, si un terroriste auto-inoculé par la variole se présentait dans les multiples aéroports français ou européens, nous n'aurions pas la possibilité, en France, du moins théoriquement, de l'obliger à consulter pour vérifier qu'il s'agit ou non

de la variole et de l'obliger à se traiter et à s'isoler. En pratique, nous n'avons pas la possibilité de mettre **en quarantaine** les sujets supposés contagieux. De la même manière, dans l'affaire des pneumonies en provenance d'Extrême Orient, nous n'avons pas la possibilité **d'examiner** des malades éventuellement suspects, pas plus que nous n'avons de possibilités de leur **imposer des soins**. Ceci peut poser des problèmes, y compris du fait que certains des patients potentiels seront des médecins, qui ne sont pas les plus dociles quant aux obligations de prévention en terme de contagion.

L'absence de lois permettant la prévention de la diffusion des épidémies est en contradiction avec la **constitution de 1946** qui dispose que «la nation garantit à tous la protection de la santé» incluant les maladies contagieuses. Ainsi, en n'assurant pas la protection vis-à-vis des maladies extrêmement contagieuses, l'Etat manque à un rôle pourtant prévu dans le cadre de la constitution. Il apparaît raisonnable de proposer au parlement des lois concernant **l'obligation de soins pour maladies contagieuses**.

Deux éléments, au moins, sont à envisager :

- Premièrement, l'obligation de consultation pour suspicion de maladies contagieuses. Cette obligation pourrait prendre comme modèle l'obligation de 1954 sur les alcootests réalisés d'une façon obligatoire dans l'intérêt de la sécurité publique. Ceci pourrait être utilisé dans les aéroports et par les forces de police en face de sujets manifestement infectés, toussant ou porteurs de lésions cutanées.
- Par la suite, il faut prévoir un deuxième texte sur **l'obligation de soins et d'isolement** chez les patients porteurs de maladies extrêmement contagieuses identifiées, en particulier les maladies contagieuses par voie aérienne ne nécessitant pas de contact volontaire.
- Troisièmement, il faudra réfléchir sur un texte envisageant **la quarantaine** pour les patients et les sujets ayant été en contact avec une maladie extrêmement contagieuse et éventuellement mortelle sans traitement possible, dans le cadre de la variole par exemple.

En conclusion, la population ne bénéficie pas actuellement d'une protection suffisante contre les maladies contagieuses. L'arsenal législatif est insuffisant dans ce domaine.

Recommandations

- ❖ Il faut envisager la mise en place de lois permettant de faire face au risque de maladies contagieuses,
- ❖ Il faut créer un débat en France sur contagion et liberté.

1 - ORGANISATION HOSPITALIERE DANS LA DEFENSE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

1. Etat des lieux

Pour des raisons multiples, on est frappé, dans le domaine des maladies infectieuses, par l'**absence de plans d'ensemble** concernant une lutte raisonnée. Ainsi, il n'y a eu aucun plan d'aménagement national sur la mise en place de **structures de sécurité** telles les chambres d'isolement ou les laboratoires NSB3 ou NSB2. La mise en place de tels laboratoires s'est faite sur des initiatives personnelles de microbiologistes, ce qui a des effets profondément pervers. Ainsi, le virologue qui a arraché la construction d'un P3 pour pouvoir cultiver le virus HIV, aura-t-il des difficultés à mutualiser avec les autres microbiologistes ce laboratoire qu'il aura parfois cofinancé avec des fonds extérieurs à l'établissement. L'expérience a montré, au moment de l'épisode du bioterrorisme, que la **carte des laboratoires** de sécurité n'était pas faite et que la plupart des établissements n'étaient **pas en conformité avec la loi** pour manipuler quotidiennement les microorganismes pathogènes (dont le bacille tuberculeux), y compris dans les CHU parisiens. Il est à noter que le Centre National de Référence des mycobactéries aux antituberculeux, situé à la Pitié Salpêtrière, ne bénéficie pas d'un P2 (les BK multirésistant devraient être manipulés en P4) et que le Centre de Référence des *Chlamydia* (dont *Chlamydia psittaci*) ne possède pas de P3 ! Ces 2 centres ne peuvent donc pas assurer leur mission officielle. La raison est que ce type d'équipement n'est pas exigé au niveau national mais fait l'objet de plan d'établissement et, que pour le domaine de la microbiologie comme pour d'autres, les décisions sont prises par les forces en présence, la microbiologie n'étant pas fréquemment dans les priorités essentielles.

Le deuxième élément qui montre l'absence de politique d'ensemble est le manque de directives claires sur la **gestion des anti-infectieux**. Aucun contrat d'objectifs n'est fixé avec les établissements en dépit de leur coût (20% des dépenses de médicaments) et de leur influence directe sur la **résistance microbienne**. Il en ressort que, dans la

plupart des cas, il n'existe aucune stratégie du tout. J'ai fait mes études post-doctorales aux Etats-Unis, en 1986, à Bethesda. Il existait d'ores et déjà aux Etats-Unis, dans l'ensemble des hôpitaux, des **listes limitatives d'antibiotiques**, avec des temps de prescription limités, réservées à l'urgence pour les non-spécialistes. Tout traitement coûteux ou exerçant une pression sur l'environnement devait être validé, le lendemain, par un spécialiste des antibiotiques. Ces mesures de contrôle des antibiotiques ont été associées, dans tous les pays qui l'ont mis en place, non seulement à une économie substantielle mais aussi à un contrôle de la résistance aux antibiotiques. La gestion des antibiotiques dépend de la **commission des médicaments** qui a montré son **inefficacité** à contrôler le nombre de médicaments entrant dans les hôpitaux. Les listes sont beaucoup trop larges, la consommation est beaucoup trop grande et n'est pas du tout encadrée.

La lutte contre les **infections nosocomiales**, si elle a progressé, est là aussi un grand point noir du pays. On estime à peu près à 500 000 cas dont 10 000 morts par an la contribution des infections nosocomiales à la santé du pays. Le pays a mis en place des structures : toutefois leurs objectifs ne sont pas clairement établis ni fixés. Les CLIN font souvent l'objet de directions qui sont plus politiques que techniques et parfois dirigés par des gens dont la spécialité n'a strictement rien à voir avec le problème des infections. Il en ressort que sur des éléments extrêmement simples qui font actuellement l'objet de consensus scientifique, aucune position nationale n'a été prise comme l'usage généralisé des solutions **hydro-alcooliques** en remplacement des lavages avec brosse et eau filtrée, stérilisées (ceci génère une économie considérable pour une efficacité renforcée) et sur la **désinfection des mains** avant tout contact avec un patient susceptible d'être infecté. Aucune position de fond n'a été prise sur l'usage et le renouvellement des **blouses** et sur l'absence d'intérêt des **surchaussures** dans la prévention des infections nosocomiales (ce qui permet une économie majeure). En outre, le port de la **bavette** est loin d'être respecté. Ainsi, dans 3 services marseillais, nous avons dû faire face à des épidémies d'infection par des staphylocoques dorés liées au portage nasal de staphylocoques par certains chirurgiens qui refusaient de porter le masque sur le nez, mais le portaient de façon irrationnelle sur les lèvres, sous le nez. Il a

été extrêmement difficile de convaincre les chirurgiens d'une telle nécessité. Il n'a pas été pris de positions de principe sur l'abandon du **rasage** et sur le raccourcissement des **délais d'hospitalisation** pré-opératoires. Tous ces éléments sont les **éléments de base** de lutte contre l'infection nosocomiale et ne font l'objet d'aucune surveillance sur la qualité des soins distribués. Ils constituent pourtant des indicateurs de qualité simples. Enfin, le niveau d'équipements en terme de **chambres d'isolement** est bas, la priorité à donner aux chambres individuelles dans la lutte contre l'infection n'apparaît pas dans les lignes générales des projets dans la lutte contre les infections. Le niveau de priorité dans la lutte contre les **transmissions des infections nosocomiales** chez le nourrisson est faible. La pression est tellement faible dans ce domaine qu'à Marseille les chambres d'isolement pour les bronchiolites ou pour les gastroentérites, pour lesquelles le taux de transmission nosocomiale est important (comme pour celui de l'infection à Rotavirus), ont été fermées en priorité quand les problèmes de personnels, consécutifs à la mise en place des RTT, sont apparus. Les **recommandations d'isolement** devraient figurer dans tous les services d'urgence

Aucune chambre en dépression (hormis à Lyon, en raison de la présence du P4) n'était disponible en France en 2002 pour les patients porteurs de maladies contagieuses non traitables.

Enfin, sur les **politiques de prévention** en particulier vaccinale, les stratégies et les choix en terme de prévention et de vaccination contre la grippe du personnel soignant ne font l'objet d'aucune évaluation par les établissements.

2. Stratégie générale

L'idée générale est de relancer un plan majeur pour faire face aux maladies infectieuses.

Le Ministre pourrait **faire un discours** sur la nécessité de prendre en charge spécifiquement les infections dans le monde hospitalier avec plusieurs aspects :

- 1** - Le drame des infections nosocomiales (10 000 morts par an, 4 fois plus qu'aux Etats-Unis proportionnellement),

2 - Le niveau de prescription des antibiotiques qui est le plus élevé au monde,

3 - Le niveau de résistance aux microorganismes qui est le plus élevé au monde.

La situation ne peut pas durer. Il importe de prendre les mesures nécessaires pour que le pays ne soit pas à la traîne dans le domaine des maladies infectieuses, et en particulier dans les hôpitaux. Les besoins, ici comme ailleurs, peuvent se diviser en 3 chapitres :

- comprendre (favoriser la recherche),
- organiser,
- enseigner.

C'est le domaine de l'**organisation** qui est détaillé ici.

Le Ministre pourrait susciter la **création d'une structure** dans le cadre de la DHOS prenant en charge spécifiquement des problèmes de maladies infectieuses. Elle aurait en charge l'évaluation des besoins d'infrastructures, l'ensemble des **laboratoires** devant être équipés pour travailler dans des conditions de sécurité raisonnables. Le bilan des **chambres seules** pour accueillir les malades contagieux et porteurs de microorganismes multirésistants, éventuellement de chambres en dépression pour les malades extrêmement contagieux, doit aussi être réalisé.

Les **objectifs précis** en terme de **consommation d'antibiotiques** et de **résistance** aux antimicrobiens doivent être obtenus par établissement. Il faut obtenir annuellement la consommation de l'ensemble des antibiotiques par hôpital avec une analyse qui pourrait être faite au niveau des ARH, molécule par molécule, catégorie par catégorie. Ceci devrait faire l'objet d'une analyse au niveau national, en association avec l'InVS, afin de détecter des prescriptions anormales dans les différents sites du pays. Des observatoires de la résistance aux antimicrobiens doivent être créés sur les organismes les plus dangereux (Staphylocoque, Pyocyanique). Annuellement, l'état de la résistance des antimicrobiens devrait aussi parvenir à la DHOS avec les **évaluations des hôpitaux** concernés en terme de résistance.

Il faut créer dans chaque établissement une structure en charge du problème général des infections. Il serait souhaitable de rattacher la **commission des antibiotiques** qui existe déjà à une structure plus spécifiquement dédiée aux maladies infectieuses comportant en outre le CLIN et le responsable bioterrorisme. Il faut intégrer les pharmaciens à cette structure.

Il sera nécessaire de faire des **appels d'offres** par famille de molécules d'activité équivalente renouvelés tous les 3 ans, qui comporteraient le service après vente. Celui-ci devrait inclure des objectifs en terme de volume, en terme d'indication (de respecter l'AMM) et de visite médicale. Si ces objectifs n'étaient pas atteints, la possibilité de rompre le contrat serait indiquée. Il faut faire appliquer ces mesures, y compris de manière coercitive par le truchement des surveillantes, dans les service de soins et dans les blocs.

En matière de prévention des infections nosocomiales, un certain nombre d'objectifs simples très précis doivent être transmis aux hôpitaux et leur application vérifiée par les ARH.

Propositions de 10 commandements en hygiène hospitalière

1. **antisepsie** rapide des mains par friction avec une solution hydro-alcoolique avant tout contact avec un patient (Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings : recommendations of the healthcare infection control practises advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect control and hospital epidemiol. 2002:23-12, supplement, December 2002)
2. **désinfection** des mains par solution hydro-alcoolique avant le port des gants stériles pour la réalisation des actes invasifs y compris les actes chirurgicaux (Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings : recommendations of the healthcare infection control practises advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect control and hospital epidemiol. 2002:23-12, supplement, December 2002)

3. **dépistage du portage nasal** de *Staphylococcus aureus*, en particulier Méthirésistant, et décontamination des patients porteurs par la mupirocine en pré-opératoire (Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery : the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):353-8)
4. **isolement** des patients contagieux **et port de masque** des soignants et des malades en cas de pneumopathie grave
5. **suppression du port des vestes** « passe-couloirs » dans les services d'hospitalisation (Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. Journal Hosp Infect. 2001 48;238-241)
6. **suppression du port des surchaussures** (Humphreys H, Marshall R, Ricketts V, Russell A, Reeves D. Theatre over-shoes do not reduce operating theatre floor bacterial counts. Journal of Hospital Infection. 1991;17:117-123 ; DAUMAL F. De l'inutilité des surchaussures ! Hygiènes. 1994, 14:31-34 ; PARNEIX P. Surchaussures en réanimation (consultations médicales). Concours Médical. 1998/11/28 : 120,40-2896)
7. **maîtrise de la température de l'eau** du réseau hospitalier et températures comprises entre 50 et 55° C aux points d'usage (circulaire DGS/SD7A/SD5C-DHOS/E4 n° 2002/243 du 22/04/2002 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé)
8. **suppression du rasage** pré-opératoire du champ opératoire (Collectif. Guideline for prevention of surgical site infection. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999 ;20 :247-80)
9. **port du masque chirurgical** englobant le nez et la bouche pour la pratique de tous les actes invasifs, y compris les actes chirurgicaux (Berger S, Kramer M, Nagar H, Finkelstein A, Frimmerman A. Effect of surgical mask position on bacterial contamination of the operative field. Journal of Hospital Infection. 1993;23:51-54)

10. formation continue en hygiène de base tous les trois ans pour tous les agents

Des consignes pourraient être données sur l'usage des **solutions alcoolisées** en remplacement des lavabos pour entrer dans les blocs, le passage des mains à l'alcool ou le port de gants avant tout contact avec un malade susceptible d'être infecté (plaie, geste invasif), la gestion des **blouses propres** et à usage unique et enfin les **priorités d'isolement** (infections respiratoires, cutanées, digestives) avec la gestion des épidémies en particulier infantiles. Par ailleurs, la gestion des **délais d'hospitalisation**, avant les interventions programmées, devrait être aussi un objectif majeur. Pour ce faire, le Ministre pourrait mettre en place, rapidement, **un comité d'experts** de 6 personnes pour les mesures à imposer immédiatement (voir annexe). Ceci permettrait de faire déterminer par la DHOS des objectifs précis pour l'ensemble des établissements.

Recommandations

- ❖ Faire un **discours fondateur** sur le sujet afin d'alerter sur la gravité du problème.
- ❖ Créer une **structure** à la DHOS en charge du problème pour faire un état des lieux des établissements (laboratoire NSB3, chambre d'isolement, gestion des antibiotiques, objectifs en terme d'infections nosocomiales, stérilisation).
- ❖ Créer des **observatoires de résistance** sur les organismes les plus importants.
- ❖ Regrouper dans les établissements le **CLIN**, la commission des antibiotiques, la lutte contre le bioterrorisme.
- ❖ Créer une **commission ad hoc** pour définir dans l'urgence des objectifs nationaux à imposer à court et moyen terme, et des indices qualité.
- ❖ Mettre en place les **10 commandements** de la lutte contre les infections nosocomiales.

- ❖ Mettre en place des **contrats d'objectifs** par établissement pour la gestion des patients contagieux, la prévention des infections nosocomiales, la gestion des antibiotiques.

2 - STRUCTURATION MEDICALE DANS LA REPONSE AU BIOTERRORISME

La réponse biomédicale au bioterrorisme fait appel schématiquement à trois types d'actions :

- ◆ **Comprendre** par le développement de la recherche finalisée dans ce domaine.
- ◆ **Organiser** les étapes (cliniques, épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et préventives).
- ◆ **Enseigner** à tous les niveaux à reconnaître, à diagnostiquer, à traiter.

Le problème initial du bioterrorisme est la reconnaissance du **premier cas**. En effet, si une attaque se produit, l'objectif terroriste sera d'en provoquer un grand nombre immédiatement ou de déclencher l'épidémie d'une maladie contagieuse du type de la variole. Dans les deux cas, l'étape essentielle d'une réponse adaptée est l'**identification** et la reconnaissance de l'agent. Cet élément est essentiel dans la perspective d'une structuration de la réponse. En effet, les risques ne vont pas être plus grands dans les structures désignées et c'est l'ensemble du territoire qu'il faut **mailler** avec un renforcement dans les sites où il y a un risque plus important de voir éclore le terrorisme (**aéroport** international, **forte densité** de population). L'expérience aux Etats-Unis a montré que le premier cas de charbon a été diagnostiqué en Floride, alors que les premiers cas étaient attendus à New-York. Le diagnostic a été fait en dehors de tout spécialiste, du fait de la connaissance du médecin qui a pris en charge le patient. Cette leçon doit permettre de comprendre qu'il faut élever le niveau de **connaissance général** de l'ensemble des médecins qui prennent en charge les pneumopathies sévères, les méningo-encéphalites et les éruptions fébriles graves dans le pays (c'est-à-dire l'ensemble des services d'urgences, les SAMU et, éventuellement, les médecins des marins-pompiers et les services de médecins de garde).

1. Formation des praticiens

Il importe de faire parvenir l'information de base à tous les médecins par le truchement de la **presse spécialisée** (Quotidien du Médecin, Impact Médecin, autres). Il faut développer des **sites internet** simples d'accès, créer un site téléchargeable par agenda électronique (Palm-pilot[®]) tel que ceci existe déjà aux Etats-Unis.

Au niveau de l'information générale, le financement par le ministère d'une session dans un **congrès** de maladies infectieuses (avec la SPI LF, la SFM et l'APPIT) ou d'un congrès dédié à ce domaine, en associant l'InVS, les infectiologues, les urgentistes et les microbiologistes.

L'InVS associé au service de santé des armées pourrait prendre en charge des **formations** sur la reconnaissance clinique et sur la gestion des malades extrêmement contagieux pour les urgentistes. Nous avons eu l'occasion récemment à Marseille d'avoir un patient suspect de fièvre hémorragique et nous avons pu constater l'absence complète de professionnalisme dans la gestion de tels patients extrêmement contagieux (variole, fièvre hémorragique) nécessitant la multiplication des **exercices**. Il faut généraliser les exercices afin de préparer, avant un état de crise, les différentes équipes. Ce type d'exercice est réalisé depuis maintenant 4 ans aux Etats-Unis. Il est extraordinairement utile en terme d'expérience et permet de modifier les attitudes inappropriées. La gestion de ces malades pose d'énormes problèmes, en particulier le traitement des prélèvements sanguins, la gestion des radiographies qui peuvent rapidement entraîner un affolement complet des services hospitaliers. Lyon paraît bien placé pour initier ce travail. Une étude de **modélisation** pourrait y être financée.

2. Organisation du secteur hospitalier de soin

La gestion dans les services d'hospitalisation se pose. Il n'est pas raisonnable de considérer que seuls quelques centres seront susceptibles de prendre ces patients en charge. L'expérience, aux Etats-Unis, montre que cette stratégie n'est pas applicable car l'ensemble du système hospitalier est rapidement concerné. C'est la raison pour laquelle je propose comme dans mon rapport d'étape que soient rapidement transformées **les structures de CLIN**, qu'elles soient élargies au problème général,

CLIN + Bioterrorisme, et d'inclure la gestion des anti-infectieux. Ces structures sont les seules qui existent dans tous les établissements qui regroupent l'essentiel des partenaires médicaux intéressés (réanimation, infectiologues, laboratoires). Il suffira d'y rajouter les centres de pharmacovigilance et les biochimistes pour que soit intégrés les besoins d'identification de toxines. Ces structures peuvent immédiatement être **opérationnelles** si un arrêté est pris et ceci permet d'identifier immédiatement dans chaque établissement de soin un interlocuteur par qui faire transiter l'information.

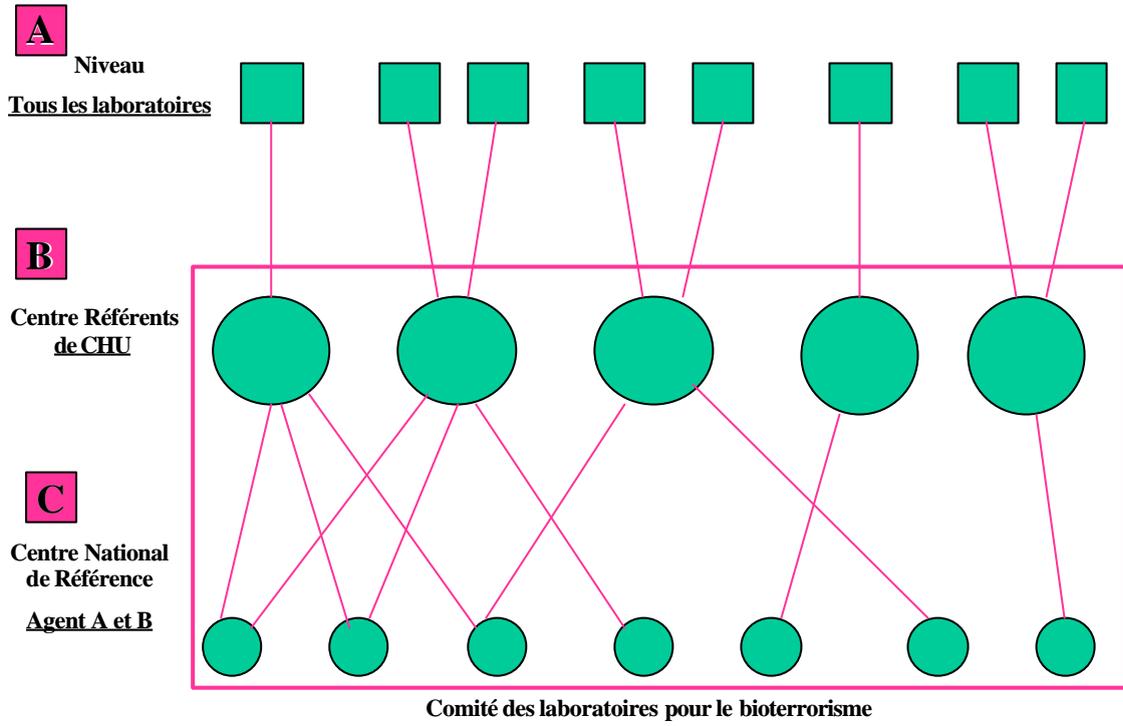
La création récente de **300 postes** destinés à être des **référénts** pour l'antibiothérapie va dans ce sens. Ils devraient être rattachés à cette nouvelle entité. A cet égard, il est utile de prévoir de créer quelques **postes universitaires** fléchés pour ce domaine afin d'assurer la partie formation et recherche devant accompagner cette opération. Par ailleurs, la combinaison des trois fonctions permettra rapidement d'intégrer le domaine du bioterrorisme à la formation d'hygiène qui devrait être nécessaire pour pouvoir diriger un CLIN.

Au niveau structurel, il faut d'abord mettre en place des chambres seules, ensuite des chambres d'isolement en dépression dans les Centres de Référence, en commençant par les centres à plus haut risque, comme Marseille et Paris, qui en sont pour l'instant dépourvus pour ensuite, l'étendre à l'ensemble des Centres Référénts (voir le chapitre maladies contagieuses).

3. Les niveaux des laboratoires

Le diagnostic peut se faire dans les laboratoires référénts mais il y a un risque notable que, le diagnostic clinique n'ayant pas été suspecté, le premier laboratoire en charge soit un laboratoire non référént. Ceci souligne aussi la nécessité d'un **maillage complet** du territoire avec l'ensemble des **laboratoires de biologie** afin de faire repérer ce qui est susceptible de faire l'objet d'une analyse plus poussée (figure 1). Sans un tel maillage, il y a un risque considérable de passer à côté du premier diagnostic et de retarder la prise en charge nationale.

Figure 1
Schéma laboratoires pour le bioterrorisme



Les laboratoires référents ont été désignés par **région militaire** qui correspond à une entité administrative. En réalité, il est probablement plus logique d'installer les laboratoires référents dans les **grandes agglomérations** urbaines et donc d'ajouter les villes de Toulouse et Montpellier aux laboratoires déjà existants et peut-être Grenoble et Nice. Par ailleurs, l'identification de laboratoires référents doit aussi permettre de stimuler la connaissance et la recherche dans le domaine des agents du bioterrorisme. A cet égard, la plupart du **traitement des poudres** (poudres ouvertes) devrait se faire à l'intérieur de CHU référents afin de pérenniser le contact de ces laboratoires avec la recherche et le diagnostic dans ce domaine. Ceci est particulièrement nécessaire en cas d'urgence ou d'arrivée massive de prélèvements. L'expérience a montré que les CHU volontaires géraient mieux et plus rapidement les prélèvements en situation de crise que les structures dont le métier n'est pas l'urgence. Il est notable qu'une seule erreur ait été faite et ceci au centre du Bouchet. Ces laboratoires référents doivent pouvoir bénéficier d'un ensemble d'équipements permettant la réalisation des examens nécessaires. Ceci comporte un **double P3** pouvant fonctionner toute l'année. L'identification d'équipes susceptibles de fonctionner en astreinte si ceci est rendu nécessaire par une situation de crise, la capacité d'isoler et de faire un diagnostic moléculaire sur les principaux agents pathogènes ; ceci doit faire l'objet d'une **convention** entre le ministère de la Santé et les laboratoires pour créer une UF spécifique, se donner les moyens d'infrastructure nécessaire à cette activité et prévoir le coût du fonctionnement (personnel, réactifs et consommables). Ceci peut être évalué à 250 000 €/an (voir annexe). La recherche de la sensibilité aux anti-infectieux doit aussi pouvoir être réalisée dans les centres référents par des techniques d'évaluation phénotypique ou moléculaire.

Un niveau plus spécifique est constitué par les **Centres Nationaux de Référence** par microorganisme, qui peuvent être en charge de l'identification au niveau de la souche afin de permettre de déterminer la source de la contamination. Il faut identifier des centres potentiels pour les microorganismes orphelins et faire un appel d'offres accompagné d'une enveloppe financière conséquente (Variole, Tularémie, *Burkholderia*). La dotation financière des CHR en charge doit être adaptée aux enjeux.

En 2002, la **DGS** a fait un effort spectaculaire à cet égard qu'il faut maintenir et développer.

Il faut créer un **Comité National**, d'une douzaine de personnes, doté d'un financement, incluant les laboratoires nationaux de référence des germes en cause (A et B) et les spécialistes identifiés par leurs publications (voir le chapitre recherche). Cette structure doit proposer des conduites à tenir pour le traitement de chaque prélèvement, les réactifs et les matériels à utiliser et les consignes précises dont la teneur doit être disponible.

4. La formation pour les personnels des laboratoires

Dans un premier temps, il faut créer un site internet reprenant très précisément la procédure pour le traitement de chacun des prélèvements pour le diagnostic : poudres, prélèvements sanguins, prélèvements respiratoires, prélèvements de liquide céphalo-rachidien, prélèvements de vésicules cutanées. Il faut rapidement organiser des **travaux pratiques** pour ces différents organismes en associant l'Institut Pasteur et le Service de Santé des Armées. Ceci doit permettre de former à la détection dans l'identification phénotypique et moléculaire et à la détection des résistances aux antibiotiques. Il faut réaliser **des exercices** en envoyant tous les 3 mois des poudres ou des prélèvements d'origine humaine simulant les prélèvements suspects afin de créer un entraînement des partenaires sur ce domaine. Enfin, en amont, il faut organiser une recherche appliquée afin de simplifier les techniques de diagnostic et les rendre plus rapides.

5. Problèmes spécifiques à régler pour les laboratoires

Il convient de rapidement mettre en place les conditions de détection des agents pathogènes. Je propose que le **groupe mis en place** par la Direction Générale de la Santé réfléchisse sur la mise en place d'un choix **d'amorces moléculaires** pour réaliser les PCR permettant de faire un **diagnostic** de l'espèce microbienne en cause pour **l'ensemble** des agents de rang A et B du CDC. Il s'agit de valider l'ensemble des amorces existant dans la littérature et éventuellement de financer des travaux complémentaires

pour proposer des amorces alternatives. L'ensemble de ces données doit pouvoir être collecté et mis à disposition sur un site de la DGS.

Par ailleurs, il faut mettre au point des diagnostics de **typage** moléculaire basés sur la séquence pour identifier la souche et tracer son origine. Pour chacun des microorganismes suspects, il est important d'évaluer les différentes possibilités de séquence basées sur les zones répétées, les zones intergéniques ou sur des gènes variables, qui permettraient la mise en place rapide d'outils moléculaires d'identification au niveau de la souche.

Pour les techniques **d'immunodétection**, il faut faire le bilan de ce qui existe comme anticorps polyclonaux ou monoclonaux permettant la détection et l'identification des pathogènes connus. Un article récent vient de montrer l'utilité d'un tel test dans le diagnostic de la Peste avec la collaboration d'Elisabeth Carniel de l'Institut Pasteur. La mise en place d'un tel outil pour la détection dans les prélèvements sur les colonies suspectes ou dans les poudres aurait un intérêt majeur. La DGS devrait s'enquérir auprès de chacun des spécialistes de l'existence d'anticorps disponibles et du coût éventuel de fabrication de tels anticorps pour les mettre à la disposition du pays.

Sur le **plan sérologique**, le bilan des techniques existant pour chacun des pathogènes, la distribution des réactifs, l'expérience de chacun des centres, éventuellement la mise en place de collections de prélèvements pour pouvoir tester les nouvelles techniques sérologiques, doivent être organisés.

Il existe un travail de fonds à faire sur les différentes **poudres** et leur composition pour évaluer la sensibilité de techniques alternatives à la culture. Ceci comporte **la PCR** mais aussi la **coloration de spores** pour la bactérie du charbon ou **l'immunodétection**. Ceci est à valider avec différents types de poudres utilisables ou de simulacres, tels que farine, poudre de savon ou plâtre. La mise au point de ces techniques permettrait un gain de temps substantiel dans la réponse.

Il faut rapidement mettre au point des méthodes de **décontamination** pour les prélèvements suspects de Variole et de fièvre hémorragique. Il existe des possibilités actuelles pour dégrader les virus sans altérer les immunoglobulines afin de permettre un **diagnostic sérologique** et d'autres permettant la dégradation des protéines tout en

maintenant le potentiel en DNA ou en RNA pour pouvoir faire du diagnostic par **PCR**. Ceci est essentiel afin de pouvoir traiter ces prélèvements ailleurs que dans des centres équipés pour faire la décontamination par voie radioactive. Ceci est un élément essentiel afin de délocaliser le diagnostic des fièvres hémorragiques.

La DGS doit collecter, dans le cadre du diagnostic moléculaire, les éléments permettant de donner des **contrôles positifs** afin d'évaluer les capacités diagnostiques avec les outils fournis aux différents laboratoires. La DGS doit organiser avec l'AFFSAPS le **contrôle de qualité** en envoyant des poudres factices pour les laboratoires référents dans ce domaine et des prélèvements humains factices pour l'ensemble des laboratoires référents. A terme, ceci doit être généralisé à l'ensemble des laboratoires diagnostiques.

Au total la gestion de ce dossier est extrêmement complexe et nécessite une coordination de la médecine privée et publique, ambulatoire et hospitalière, avec des éléments de l'armée. Il est très hautement souhaitable qu'un **coordinateur** ayant autorité sur l'ensemble des structures soit nommé par le ministre de la santé.

Recommandations

- ❖ Développer l'**information** (congrès, presse, site internet).
- ❖ Pratiquer des **exercices** (contrôle de qualité, modélisation des risques de contagion).
- ❖ **Regrouper** CLIN, bioterrorisme, gestion des antibiotiques avec les médecins référents et développer une formation universitaire commune.
- ❖ **Contractualiser les pôles référents** en incluant la gestion des poudres ayant déterminé des expositions humaines dans le cadre d'une convention et avec la création d'une UF spécifique.
- ❖ **Ajouter** Toulouse, Montpellier et Necker aux **Centres Référents Biotox**.
- ❖ Identifier et, si besoin, créer des **Centres Nationaux de Référence** pour tous les agents pathogènes de classe A et B en y affectant spécifiquement un budget décent.

- ❖ Créer un **Comité National** compétent pour la gestion pratique des risques biologiques (sous l'égide de l'InVS ou de la DGS).
- ❖ Nommer au ministère de la santé un **coordinateur** unique ayant autorité sur l'ensemble des services.
- ❖ Créer des travaux pratiques en biologie pour le bioterrorisme.

Coût

- ❖ Pôle référent x 10 (250 KE/an)..... + 2,5 M€
- ❖ Centres nationaux de référence bioterrorisme..... + 2 M€
- ❖ Programme information.....+ 200 K€
- ❖ Formation biologistes..... + 100 K€
(I .Pasteur + DGA)
- ❖ Comité national de lutte contre le bioterrorisme..... + 5M€

3 - STRATEGIE DE PREVENTION DE LA VARIOLE

1. La vaccine

La vaccination contre la variole a été la première à faire l'objet d'une stratégie **d'encerclement**, dans une situation dans laquelle une partie de la population était déjà immunisée. Cette stratégie consistait, à chaque fois qu'un nouveau cas de variole était notifié, à vacciner très largement autour des cas observés. Cette stratégie a eu un grand succès dans l'éradication des derniers cas de variole, en particulier en Afrique noire. Cette efficacité, comparée à l'augmentation du niveau général de protection, a récemment été remise en cause. Ceci fut l'objet d'un débat national agité aux Etats-Unis, compte tenu des conséquences sur la stratégie vaccinale à venir que cela implique.

Peu de données sont disponibles concernant la **durée de protection** conférée par la vaccination. Une infection naturelle confère une protection à vie probablement secondaire à la synthèse d'anticorps neutralisants. Après une épidémie de variole en Europe, la mortalité était de 52% chez les sujets non vaccinés contre 1,4% chez les sujets vaccinés au cours des 10 dernières années et s'élevait à 11,4% chez les sujets vaccinés depuis plus de 20 ans. Parce que ces études ont été réalisées alors que la connaissance de l'immunité cellulaire était dans ses premiers pas, aucune donnée sur la persistance des réponses CD4 et CD8 n'est disponible.

Cependant, la constatation d'une protection conférée par une vaccination réalisée dans les 4 jours suivant l'exposition suggère un rôle de l'immunité cellulaire. Le vaccin peut donc être administré avec efficacité aux patients **après** qu'ils ont été en contact avec des sujets atteints de variole. Dans ces conditions, théoriquement, la stratégie d'encerclement vaccinal basée sur une situation d'attente, en ne vaccinant pas la population et en étant à même de très rapidement mettre à disposition des doses vaccinales, serait efficace. En réalité, différents problèmes sont soulevés :

- D'une part, l'identification de cas de variole peut être **tardive**, ce qui fait que pendant la période d'incubation, de nouveaux patients risquent d'être infectés, en

particulier ceux qui seront au premier plan, c'est-à-dire le corps soignant, les brancardiers, les pompiers, etc....

- Par ailleurs, si plusieurs cas de variole se déclenchent, des phénomènes de **panique** risquent de se développer et la capacité à vacciner dans la sérénité des milliers de personnes risque de poser de véritables problèmes d'organisation.

Différentes études de modélisation ont été réalisées. L'une réalisée sous forme de téléfilm, a eu un grand succès médiatique aux Etats-Unis et s'appelle «Dark Winter». D'autres ont été publiées dont une récemment dans Science. Toutes les études concluent que le nombre de cas mortels au bout d'une épidémie déclenchée par un groupe terroriste sera très nettement diminué, quel que soit le cas de figure, si l'état vaccinal de la population est plus élevé.

Il existe un autre grand débat, peu développé en France et qui a fait rage aux Etats-Unis, sur le **droit individuel**, libéral, de choisir d'être vacciné si on le souhaite. En effet, le risque d'épidémie de variole n'est pas chiffrable et si un individu souhaite se prémunir de l'infection à ses risques et périls, il devrait pouvoir le faire.

La plupart des problèmes posés par ces différents choix viennent de la **toxicité** incontestable du vaccin. En effet, pour un million de vaccinations, on observerait entre 3 et 12 encéphalites post-vaccinales, 10 à 40 eczémas vaccinaux et une vaccine progressive. Les trois maladies étant mortelles, on peut estimer qu'entre 13 et 50 personnes mourraient par million d'individus vaccinés. Il est à noter que les trois quarts de ces complications sont susceptibles d'être **traitées par des immunoglobulines** anti-vaccinales. Enfin, d'autres infections non mortelles sont susceptibles d'être observées : des inoculations secondaires qui sont observées dans 25 à 500 cas par million, une vaccine généralisée dans 25 à 40 cas par million et un érythème multiforme dans 165 cas par million. **La revaccination est beaucoup moins risquée** et comprend peu d'effets secondaires. La mise en place d'une vaccination nécessitera donc une réflexion et une action pour obtenir des immunoglobulines humaines anti-vaccine (prélevées chez les premiers vaccinés) afin de traiter les complications. Ces accidents sont ceux observés avec les vaccins traditionnels. Enfin, la **transmission interhumaine de vaccine** est faible

mais existe et risque d'entraîner la contamination de sujets non volontaires et à risque de forme grave (porteur d'eczéma).

2. Les autres vaccins

D'autres vaccins antivarioloux sont proposés mais ne sont pas immédiatement disponibles.

Des vaccins sur **culture cellulaire** (dits de deuxième génération) utilisent les mêmes souches; ce sont des vaccins vivants et ils sont susceptibles d'avoir les mêmes types de complications mais ils sont préparés d'une manière plus moderne, plus propre et devraient donc remplacer les vaccins actuels. Ces vaccins peuvent être disponibles très rapidement et, aux Etats-Unis, un stock de vaccins de cette génération a été commandé et est en cours de fabrication.

D'autres vaccins, qui sont susceptibles d'avoir moins d'effets secondaires, se développent avec des perspectives d'utilisation différée dans le temps :

Il existe 2 **vaccins vivants, mutants**, incapables de se développer chez l'homme, qui ont déjà été expérimentés. Le **MVA** (Modified Vaccina Ankara) a été développé, il y a 40 ans, en Allemagne. Cent vingt mille personnes ont reçu ce vaccin sans effets indésirables sérieux. Ce virus est incapable de se répliquer dans les cellules humaines. Toutefois, à l'heure actuelle, on ne connaît pas son efficacité en terme de protection. Des travaux sont en cours pour évaluer son efficacité dont les résultats préliminaires devraient être obtenus par le NIH aux Etats-Unis, dans le courant 2003. Ces études pourraient permettre de montrer son utilité soit comme vaccin soit comme pré-vaccin. Cette pré-vaccination, permettant une vaccination ultérieure par le virus complet, sauvage, pourrait mettre à l'abri des complications les plus sévères de la vaccine. Un deuxième virus défectif, le **LC 16 m8**, a été développé au Japon par le Chiba Research Institute. Il a été testé chez 50 000 enfants sans effets secondaires. Il est toutefois considéré comme étant un moins bon candidat parce qu'il produit une forme abortive du virus, ne comporte pas le dernier stade du virus et est probablement incapable d'induire la sécrétion des anticorps les plus efficaces.

Par ailleurs, deux nouveaux types de vaccins pourraient être utilisés dans l'avenir après plusieurs années d'études. **Un vaccin associé à un répresseur** qui permet l'activité du virus seulement en présence d'un antibiotique (la Tétracycline) est étudié. L'arrêt de la Tétracycline, en cas de problème secondaire au vaccin, permet d'arrêter immédiatement la multiplication vaccinale. **Des vaccins mutants** obtenus au laboratoire en manipulant les gènes virulents sont en cours d'étude. L'idée est d'obtenir des vaccins qui n'ont pas de tropisme cérébral, ce qui ôterait la plus grande partie des effets secondaires dangereux du vaccin.

3. Le traitement

Il n'existe pas de traitement actuellement efficace de la variole. Le NIH et le département de défense aux Etats-Unis soutiennent l'évaluation expérimentale de composés antiviraux sur des modèles murins avec les virus de la vaccine ou cowpox. Les résultats des deux programmes sont enfin évalués et indépendamment confirmés par une approche croisée. Les composés efficaces dans les modèles murins sont ensuite prioritairement évalués dans un modèle primate avec le virus monkeypox. Le développement de tels programmes nécessite d'attirer dans le champ des investigateurs expérimentés et tout cela requiert un support financier robuste en terme d'infrastructure d'accueil, de réactifs et de programme de formation.

L'Europe a accumulé dans ce domaine un retard considérable.

En collaboration avec les Départements de la Défense, le NIH a déjà testé plus de 500 composés contre le virus de la variole et des virus apparentés. Ces composés ont été sélectionnés à partir des catégories suivantes : antiviraux en développement clinique pour d'autres virus, composés reconnus efficaces à partir de données expérimentales, nouveaux composés (nouvelles formulations chimiques), composés approuvés par la FDA dans des indications non antivirales. Plusieurs dérivés du Cidofovir ont prouvé leur efficacité sur les virus de la vaccine et sur le cowpox. Des tests expérimentaux sur le singe infecté par le virus de la variole sont en cours au CDC. Les premiers essais sont décevants.

4. Stratégie de prévention

Sur le plan international, après un très long débat, l'administration américaine a pris position. La décision a été prise de vacciner dans un premier temps tous les acteurs qui risquent d'être immédiatement en cause, en particulier **le personnel soignant et l'armée**, dont les équipes qui risquent d'être au premier plan. Secondairement, il est envisagé de vacciner tous les corps d'intervention incluant les pompiers et la police. Au total, **11 millions de personnes** seront vaccinées. Enfin, le vaccin serait mis à **la disposition du public** après information, quand un individu souhaitera véritablement se faire vacciner à ses risques et périls. De mon point de vue, il est nécessaire et urgent de lancer un tel débat en France.

La proposition allemande de protection comporte **3 niveaux d'alerte** en fonction du risque évalué de variole.

Le premier niveau qui est mis en place en l'absence de tout cas de variole comprend la vaccination dans les équipes zonales du personnel médical. Dans le cas de diagnostic de variole en dehors du pays, la phase 2 se met en place, qui consiste à vacciner massivement les professionnels de santé et le personnel d'intervention, incluant la police, les pompiers, l'armée et les personnels travaillant dans l'énergie et dans le traitement des eaux, ainsi que les membres du gouvernement.

Enfin, la troisième phase correspond à l'existence de cas de variole signalés en Allemagne où une vaccination massive est proposée à la population. Il y a peu de commentaire sur cette dernière phase que tout le monde approuve, c'est la première phase qui fait l'objet du plus grand nombre de débats, du fait que le risque est tellement difficile à évaluer que les effets secondaires liés au vaccin sont difficilement acceptés.

Pour la France, dans l'état actuel, il existe un stock de vaccins suffisant pour couvrir la population, sous réserve d'être dilué. Il est constitué de vaccin de première génération. Pour pouvoir utiliser ces vaccins, des aiguilles bifurquées, spécifiques à l'injection vaccinale devraient être achetées début de l'année 2003. Il apparaît légitime d'obtenir un **vaccin actualisé** en utilisant celui **obtenu en culture cellulaire** (2^{ème} génération). Les vaccins de troisième génération sont une possibilité à plus long terme et devront probablement être l'objet d'une coopération internationale dans le cadre du G8.

Un large débat devrait s'ouvrir en France sur ce sujet. La maturité du public dans ces choix stratégiques ne se développera que par l'expérience. Je propose que le sujet soit évoqué par la presse et qu'un site internet soit ouvert pour ce débat. A ce stade, les recommandations doivent tenir compte de la possibilité d'une ouverture du vaccin à la population volontaire. Pour ce faire, il est indispensable d'envisager d'avoir au pire des **conditionnements adaptés** (dans des volumes plus faibles), au mieux des conditionnements individuels. Le conditionnement actuel du vaccin contre la variole est réalisé par ampoule de 100 doses, ce qui est peu compatible avec la vaccination individuelle volontaire. La mise en place de la vaccination nécessite d'organiser rapidement la **collecte d'immunoglobulines** chez les vaccinés pour constituer un stock nécessaire pour la vaccination de masse. Ces immunoglobulines devront être stockées pour faire face à une telle opportunité.

Si le pays décidait de passer une commande de vaccin sur culture cellulaire, il serait utile d'entrer en contact avec l'OMS ou dans le cadre du G8 afin de **stocker les doses de vaccins anciens**, pour pouvoir éventuellement les mettre à la disposition de pays qui ne sont pas susceptibles de s'offrir les nouveaux vaccins. Dans ces conditions, le gaspillage de doses vaccinales disparaîtrait, puisque celles-ci auraient la possibilité d'être réutilisées.

Enfin, il apparaît indispensable, quels que soient les événements qui viendront émailler l'avenir, de **sanctuariser** des stocks considérables de vaccin et d'immunoglobulines pour pouvoir faire face à l'avenir, dans 20, 30 ou 40 ans, à l'émergence d'une épidémie de variole. En effet, personne ne pourra être définitivement rassuré sur la disparition de toutes les ampoules de virus de la variole ayant été manipulées et il faut constituer définitivement des stocks nous mettant à l'abri de ce risque tant que des médicaments efficaces n'auront pas été trouvées.

Recommandations

- ❖ Commander sur 3 ans, **60 millions de doses** dont une partie en conditionnement individuel sur culture cellulaire.
- ❖ Vacciner les **personnels soignants des équipes dédiées** en prévoyant une indemnisation des accidents en commençant par les primovaccinés (plus de 30 ans) .
- ❖ Prélever du **sérum** chez les vaccinés pour constituer des stocks d'immunoglobulines anti-vaccinales.
- ❖ Diffuser un **large débat public** sur les intérêts et les inconvénients de la vaccination.
- ❖ **Entraîner des équipes sur tous les sites** pour les préparer à un besoin de vaccination massif.
- ❖ **Sanctuariser** définitivement les stocks de vaccins (anciens et nouveaux).
- ❖ Créer un **CNR variole-vaccine** (pour étudier les effets indésirables, la réponse immune).

4 - LES VACCINATIONS

1. Introduction

La vaccination a joué dans le courant du 20^{ème} siècle un rôle considérable. Toutefois, on ne perçoit d'enthousiasme pour celle-ci que chez les spécialistes de maladies infectieuses et les pédiatres. Il est possible de schématiser l'intérêt des vaccins en 3 aspects :

Premièrement, le **bénéfice individuel** : le patient, qui décide de se faire vacciner contre le tétanos, se protège mais ne protège pas la société. Le choix des vaccins à bénéfice individuel devrait pouvoir être libre puisqu'il ne concerne que celui qui se fait vacciner.

Le deuxième aspect porte sur les maladies contagieuses. Pour celles-ci, la proportion de la population vaccinée est un des éléments qui permet d'en **éviter la diffusion**. Dans ce cas-là, le bénéfice est individuel, égoïste (le patient n'est plus infecté) mais aussi collectif, altruiste et, en fonction du risque épidémique, l'obligation peut être nécessaire.

Enfin, il existe des maladies contagieuses dont le réservoir est strictement humain qui peuvent faire l'objet d'un programme d'éradication dans la population humaine mondiale (variolo, rougeole, poliomyélite). L'obligation vaccinale permet de rendre service au vacciné (parfois le bénéfice est faible pour des maladies devenues rares), à la population actuelle et à la **population future**. Dans ce cadre-là, l'évaluation du rapport coût/bénéfice est donc plus complexe.

Un exemple frappant de la faible couverture vaccinale vis-à-vis des maladies contagieuses est illustré par l'apparition d'une épidémie de rougeole à Marseille (plus de 30 cas, épidémie en cours) et d'une incidence de plus de 100 cas par an d'hépatite B.

2. Vaccin et Industrie

Compte tenu de sa situation très particulière, **l'économie de marché** joue peu en faveur des vaccins et ainsi le dynamisme de l'industrie dans ce domaine est faible car les règles habituelles ne s'y appliquent pas. Le marché des vaccins est modeste. On estime à

6,5 milliards d'euros le potentiel de vente, dans le monde, des vaccins. Ceci représente 2% du marché pharmaceutique global correspondant à l'équivalent des ventes d'une seule médication anti-ulcéreuse telle que le Mopral. Par ailleurs, les prescriptions de vaccins sont extrêmement dépendantes des décisions politiques. Le marché n'est pas naturel, c'est un **marché de commandes** organisé soit par les instances internationales pour les pays pauvres, soit par chaque gouvernement pour les pays les plus riches.

Enfin, il existe un problème de fond avec les vaccins, c'est qu'une grande partie de la population étant vaccinée, la chance (statistique) d'observer des manifestations inexplicables au décours d'une vaccination est extrêmement importante. Ceci signifie qu'à chaque fois qu'une coïncidence sera notée, il existe un risque d'imputer au vaccin un effet nocif avant qu'un travail scientifique ne démontre l'absence de liens entre vaccin et effet délétère, les compagnies pharmaceutiques produisant le vaccin seront alors attaquées et éventuellement condamnées.

Par ailleurs les vaccins comportent, dans un certain nombre de cas, des réactions délétères qui, prises en compte dans une étude coût/bénéfice, ont un **bilan positif pour la société mais pas pour l'individu**. Quoiqu'il en soit, la conséquence, c'est que l'état actuel de l'industrie du vaccin est mauvais. En effet, aux Etats-Unis depuis 1967, le nombre de firmes produisant des vaccins est passé de 37 à 10, la situation étant comparable dans le reste du monde où 3 acteurs majeurs persistent.

Par ailleurs, d'énormes problèmes de Santé Publique tels que la tuberculose ou le paludisme ne font pas l'objet de recherches approfondies dans le domaine du vaccin par ces mêmes compagnies du fait de leur faible rentabilité. Il est notable que le soutien du financement des vaccins a été réalisé depuis 1980 par une association de l'OMS et de l'UNICEF (EPI) afin de généraliser les vaccins de base pour les pays les plus pauvres ; ce financement a été accéléré dans le cadre du GAVI (Global Alliance for Vaccine and Immunization) et la fondation Bill Gates (qui a contribué pour 750 millions de dollars en 2000). Au total, en dehors de ces investissements internationaux et caritatifs, la rentabilité de la recherche et de la production de vaccins est très faible. Se pose donc une véritable question, soulevée dans les débats internationaux, qui est de redonner une rentabilité aux politiques vaccinales. Pour se faire, plusieurs pistes ont été évoquées :

- Le remboursement complet des vaccins dont on a démontré l'utilité dans les pays les plus riches,
- L'implantation de réglementations réciproques pour l'Europe, le Japon et les Etats-Unis afin de faire diminuer les coûts et de gagner du temps pour la commercialisation (ceci permettrait de gagner 20% du coût de développement),
- Eventuellement, d'étendre la durée des brevets pour les vaccins,
- Enfin la mise en place d'un fond de remboursement des aléas vaccinaux, gérés par les Etats, quand il n'y a pas de faute.

3. Le problème du remboursement

Le remboursement des vaccinations pose le problème de définir ce qui doit être remboursé et s'il est licite d'autoriser la publicité sur les produits remboursés.

Certains vaccins ne sont pas remboursés. Ceci n'est pas basé sur leur absence d'efficacité mais sur le fait que leur intérêt n'est pas généralisé pour la population. C'est le cas, par exemple, du vaccin contre l'hépatite A, du vaccin contre le méningocoque (en dehors des situations épidémiques) et le vaccin contre la grippe (en dehors des populations cibles). Ceci est lié au fait que la prévention est mal financée par la CNAM (malgré le remboursement actuel de beaucoup de médicaments prescrits à titre préventif, dont nombre de traitements à visée cardio-vasculaire). Par ailleurs, les vaccins (de même que les médicaments) prescrits en prévention pour la pathologie des voyages ne sont pas pris en charge. Ce point pose problème, ces déplacements ne sont d'ailleurs pas le fait de riches touristes, mais aussi de populations migrantes retournant dans leur pays d'origine (en particulier en Afrique du Nord) qui risquent de contracter des pathologies telle que l'hépatite A dont le coût individuel et social n'est pas négligeable ou la méningite à méningocoque (pour les pèlerins de la Mecque). Par ailleurs, la vaccination contre la grippe, dont l'efficacité est raisonnablement démontrée, n'est remboursée que pour des populations dites à risques. Elle n'est pas remboursée pour les professions de santé alors qu'elle constitue un élément essentiel de l'interruption de la chaîne de transmission. Le CDC, aux Etats-Unis, la recommande chez

tous les patients âgés de plus de 50 ans ainsi que chez tous ceux qui ont des activités de soins ou liées aux personnes qui risquent d'attraper la grippe (maisons de retraite). Il devrait y avoir donc une réflexion de fond sur le remboursement des vaccinations efficaces dans des populations ciblées qui souhaitent être vaccinées, car il n'y a pas de justification à ne pas intégrer ceci dans le remboursement par la CNAM. En effet, il s'agit là de principes actifs dont l'efficacité est démontrée, ce qui rentre dans la perspective actuelle du Ministère de rembourser les médicaments dont l'activité a été démontrée.

Le remboursement doit être encadré dans sa prescription ou faire l'objet d'un accord avec l'industrie afin de ne pas promouvoir la vaccination en dehors des groupes à risques. Il apparaît raisonnable de mettre en place un cadre sur la publicité des vaccins remboursés. En effet, lorsqu'ils sont remboursés et quand leur indication est limitée, il n'est pas justifié de laisser les industriels des vaccins assurer une promotion dépassant le cadre de ce qui a été considéré comme étant raisonnable. Ce point a posé problème dans le passé car, sur le plan européen, on ne peut pas interdire la publicité sur un vaccin remboursé et il est clair que les campagnes publicitaires des années 1995 et 1996 sur l'hépatite B ont largement dépassé leur cible puisque, dans le courant de l'année 1995, 23 millions de doses de vaccin ont été prescrites. Cet accord remboursement/publicité avec l'industrie du vaccin devrait pouvoir permettre de clarifier les choses.

4. Le rapport coût-bénéfice

La multiplication des commissions et comités *ad hoc* ne permet pas de donner une perspective d'ensemble dans les politiques de prévention, y compris vaccinales. La pression médiatique peut amener à renforcer la prévention dans un domaine si l'évaluation compétitive coût/bénéfice n'est pas faite : les décisions seront alors décousues, impulsives et inefficaces. Les sujets médiatisés font l'objet de dépenses disproportionnées. Ainsi, dans le cadre de l'hépatite C, le dépistage par PCR dans les prélèvements sanguins a coûté plusieurs millions d'euros pour identifier 2 cas (dont un eût été éliminé du fait de l'augmentation de ses transaminases hépatiques). Une demande identique va être faite pour le virus de l'hépatite B. Ici encore, aucune

hiérarchie rationnelle dans les dépenses n'a été faite pour évaluer le coût de prévention de chaque mesure en comprenant les bénéfices escomptés. Il faut créer une direction à la DGS de l'évaluation des coûts des politiques de prévention ou créer un observatoire des coûts de la prévention.

5. Les effets secondaires des vaccins

Il est incontestable que les vaccins du 19^{ème} siècle ont comporté de nombreuses complications qui les rendaient, en grande partie, impropres à une utilisation actuelle avec nos critères. En particulier, ces vaccins vivants (le vaccin contre la rage et le vaccin contre la variole) comportaient des manifestations neurologiques, liées à leur tropisme particulier pour le système nerveux, et pour le virus de la poliomyélite, à leur culture sur le tissu nerveux lui-même. Ces vaccins ont ainsi laissé une réputation de risque d'atteintes neurologiques post-vaccinales.

Par ailleurs, de nombreuses maladies neurologiques sont actuellement inexplicables dont la sclérose en plaques. Ces maladies neurologiques chroniques sont très mal acceptées et l'absence d'explication claire entraîne une frustration à la fois des médecins et des malades. La sclérose en plaques est une des maladies sur laquelle le plus grand nombre de fausses étiologies a été rapporté. Plusieurs dizaines de germes différents ont été incriminés et l'étude de la Sclérose en Plaques a généré le premier cas de fraude connu et identifié dans la recherche médicale (l'investigatrice avait inoculé un virus dans les LCR prélevés chez les patients) et a justifié une quantité de publications qui n'ont jamais été confirmées. L'étiologie des scléroses en plaques étant inconnue, tout ne reste qu'au stade d'hypothèses, dans lesquelles des agents infectieux joueraient un rôle, directement ou indirectement, par le biais d'une réponse immunitaire inappropriée. Ces deux éléments : la mauvaise réputation des vaccins sur le plan neurologique (liée à des éléments parfaitement compris) et l'absence d'explications de syndromes neurologiques ou psychiatriques complexes (autisme, syndrome de Guillain Barré, encéphalopathie) font que, de façon récurrente, un lien est évoqué entre vaccination et manifestations neurologiques chroniques. Ceci a compris, en 1976, l'implication, ensuite démentie, de la vaccination contre la grippe dans le syndrome de

Guillain Barré. Depuis 1993, avec des hauts et des bas, l'implication du vaccin ROR dans la genèse de l'autisme, celle contre la toxine diphtérique dans la mort subite du nouveau-né et l'épilepsie, celle contre la poliomyélite dans la paralysie poliomyélitique, d'infection au virus Simien SV40, du SIDA, et celle contre le charbon du syndrome de la guerre du Golfe (lui-même hypothétique) ont été évoquées. Dans les années 1980, l'implication de la vaccination contre la coqueluche dans des manifestations neurologiques inexplicables a été évoquée. Ce lien supposé (dans le cadre d'une histoire proche de celle de l'hépatite B et de la sclérose en plaques en France) a amené un arrêt de la vaccination contre la coqueluche en Grande-Bretagne, qui a été suivi d'une explosion de plus de 100 000 cas de coqueluche, avec plusieurs morts chez des nourrissons, avant de démontrer qu'il n'y avait eu aucun lien (à ma connaissance, ni les responsables de la publication hasardeuse ayant initié ce processus, ni les responsables politiques de la décision n'ont été poursuivis). Depuis, l'histoire de l'hépatite B a été déclenchée en France (voir le chapitre sur l'hépatite B). Enfin, les vaccins ont été accusés dans les années 1995-1996 d'être responsables du diabète puis, en France, d'une nouvelle maladie, la myofasciite à macrophages ; aucune de ces associations n'a pour l'instant été vérifiée.

Enfin, dernier en date, le vaccin contre la maladie de Lyme, qui avait été commercialisé dans la zone la plus endémique pour cette maladie, au Nord Est des Etats-Unis, a été retiré du marché par la compagnie qui le produisait, car des rumeurs prétendant qu'il était responsable de cas de fatigue chronique, comparables à ceux provoqués par la maladie de Lyme elle-même (phénomène lui-même contesté par les scientifiques) ont commencé à circuler. De manière intéressante, le laboratoire a estimé qu'il ne gagnait pas suffisamment d'argent pour pouvoir prendre le risque de perdre un procès sur un syndrome ne reposant sur rien d'objectif et a retiré le vaccin du marché. Cet événement, datant de 2001, montre jusqu'à quel point l'absence de contrôle des allégations sur la dangerosité des vaccins peut jouer un rôle dramatique dans la prévention vaccinale. En effet, ce vaccin n'est plus disponible y compris pour les patients qui souhaitent prendre eux-mêmes leur responsabilité vis-à-vis de ce risque quand celui de la maladie est réel et majeur dans certaines zones aux Etats-Unis (incidence annuelle de 1%). A côté de ces fausses imputations, d'autres ont été confirmées. Ainsi la

vaccination contre la fièvre jaune a entraîné des défaillances multiviscérales liées à la multiplication de ce virus qui est injecté sous forme vivante et qui, dans de rares cas, est susceptible de donner une pathologie proche de la maladie elle-même. Dans ce cas, les évidences sont incontestables. Par ailleurs, des invaginations intestinales ont été associées à la vaccination contre les Rotavirus d'une façon statistiquement indiscutable, ce qui a entraîné l'arrêt de la vaccination.

6. La Vaccinovigilance

Actuellement, en France, il n'existe pas de structure dédiée à la vaccinovigilance. Le traitement des dossiers est fait par l'AFSSAPS, comme pour tous les autres médicaments. Il n'y a pas de relation établie sur les dossiers concernant le vaccin entre la Direction Générale de la Santé, le Centre Technique des Vaccinations, l'Institut National de Veille Sanitaire, l'AFSSAPS et les différents industriels. Il n'existe pas de système de déclaration des accidents vaccinaux, ni de structures institutionnelles d'informations sur la possibilité d'accidents vaccinaux. Si on compare ce qui se fait dans les autres pays développés, en Europe, deux pays ont une structure dédiée (l'Allemagne et les Pays Bas) et il existe aux Etats-Unis une structure dédiée, rattachée au CDC qui s'appelle le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting Systems). Cette absence d'organisation de la vaccinovigilance pose des problèmes dans la situation actuelle. Il est clair que les exigences de sécurité augmentant et l'impossibilité qu'il y aura à convaincre une partie de la population de l'intérêt globalement positif des vaccins risquent d'entraîner de plus en plus d'allégations de responsabilité de vaccins dans des syndromes divers. Enfin, la preuve de l'innocuité d'un produit (risque zéro) ne peut jamais être apportée. Dans ces conditions, il est absolument indispensable de structurer la vaccinovigilance.

Parmi les éléments de réflexion qui pourraient aider à mettre en place une vaccinovigilance, on pourrait envisager qu'une **structure de l'AFSSAPS** soit dédiée à la surveillance vaccinale (une des pistes pourrait être l'AFSSAPS de Lyon). Un **Centre National de Références des Vaccinations** pourrait être mis en place.

Enfin, je suggère d'utiliser les **Centres de Pharmacovigilance ou les Centres Anti-Poisons** existant actuellement pour leur faire jouer le même rôle vis-à-vis des vaccins. Dans les sites dans lesquels les Centres Anti-Poisons fonctionnent associés aux Centres de Pharmacovigilance, il existe une permanence téléphonique qui permet de répondre aux questions et d'enregistrer les accidents potentiels, avec une réponse faite le lendemain, à froid, après consultation de la bibliographie. La collecte de l'ensemble de ces données, réalisée au niveau national, pourrait réellement mettre en place une structure de vaccinovigilance qui permettrait de gérer le problème. En effet, l'organisation et la structuration de la vaccinovigilance avec l'évaluation de l'incidence des maladies couvertes par les vaccins sont la seule réponse réaliste, pragmatique et professionnelle à la question des rapports coût/ bénéfice de la vaccination.

La **surveillance des maladies** couvertes par la vaccination est un élément essentiel de la politique de Santé Publique de même que la surveillance du taux de couverture vaccinale. Actuellement, un grand nombre de maladies contagieuses susceptibles d'être prévenues par la vaccination et représentant un problème de Santé Publique ne sont pas déclarées en France. Je propose que toutes les maladies contagieuses susceptibles d'être prévenues par la vaccination deviennent à déclaration obligatoire.

Par ailleurs, **la surveillance du niveau de protection** vaccinale du pays n'est absolument pas étudiée par l'Etat. En effet, des travaux existants sont réalisés en partie par une équipe regroupée sous le nom «d'Observatoire National de la Vaccination des Adultes» qui est financé par l'industrie pharmaceutique. Il n'est pas raisonnable de faire financer par l'industrie pharmaceutique des études concernant l'état de la Santé Publique dans le pays et ce financement devrait être assuré par l'Etat. En effet, il serait trop facile, ultérieurement, d'entacher la recommandation des spécialistes du vaccin, qui auront été contraints de trouver des financements privés pour faire le travail non réalisé par l'Etat, d'être en collusion avec l'industrie du médicament. Cette fonction de surveillance doit être mise en place et financée par l'Etat.

La mise en place d'une politique vaccinale, par ailleurs, doit pouvoir s'appuyer sur les médecins généralistes. En effet, le conseil vaccinal n'est pas pris en charge. Je

suggère qu'une **consultation annuelle de prévention**, en particulier sur les vaccins, soit remboursée par patient. Ceci s'accompagnerait, en profitant de l'ensemble des programmes d'informatisation existant dans les cabinets des médecins généralistes, de l'édition d'une feuille recommandant, pour la situation particulière du patient, les vaccinations adaptées. Il serait relativement aisé de faire financer la réalisation d'un programme informatique (peut-être par l'InVs) des vaccinations, par lequel en introduisant l'âge, le sexe (et éventuellement des données plus particulières associées à un risque spécifique) les conseils vaccinaux seraient suggérés, une fois par an. Le nouveau programme pourrait être téléchargé sur agenda électronique (Palm Pilot ou autre). Ceci permettrait d'avoir une mise à jour réaliste des rappels de vaccins et de faire évoluer la politique vaccinale au fur et à mesure de la progression de la connaissance.

Recommandations

- ❖ **Rembourser** tous les vaccins dont l'utilité est démontrée.
- ❖ Implanter des **régulations réciproques** entre pays du G8 pour limiter les coûts de développement.
- ❖ Mise en place d'un **fond national d'indemnisation** des aléas vaccinaux.
- ❖ Développer **l'information** (média, écoles, études spécialisées) sur les vaccins.
- ❖ Créer un **Centre National des Vaccinations** chargé de surveiller ce niveau vaccinal et d'informer le public.
- ❖ Créer des centres de **vaccinovigilance** collectant les effets réels ou supposés des vaccins.
- ❖ Spécialiser l'antenne **AFFSAPS** de Lyon dans les vaccins.
- ❖ Créer un **pôle vaccin** dans l'infectiopoïe lyonnais.
- ❖ Surveiller par **DO** les maladies protégées par les vaccins.
- ❖ Créer une **consultation annuelle** de prévention vaccinale personnalisée.
- ❖ Créer un observatoire des **coûts de la prévention**.

5 - LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Introduction

La France ne possédait pas une tradition de surveillance particulièrement développée. Depuis les années 1990 s'est mise progressivement en place une structure centralisée, à Saint-Maurice, qui regroupe les efforts du pays. Il est incontestable qu'à cet égard des progrès spectaculaires ont été enregistrés. Cette structure, qui est devenue l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), a maintenant une **lisibilité**. Elle a établi des contacts en créant des réseaux médicaux et a pris place dans **l'Union Européenne** d'une manière satisfaisante. Cette structure a maintenant pris en charge le **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire** qui donne des informations tout à fait significatives et qui est passé ces dernières années, d'une simple feuille transmettant le nombre cas de maladies déclarées dans le pays, à un journal d'information sur les risques épidémiologiques. Par ailleurs, un effort a été fait dans le cadre du journal **Euro-Surveillance** avec les autres pays européens. Pour des raisons spécifiques, l'InVS s'est installé à St Maurice, à distance de toute structure hospitalière ou diagnostique, ce qui peut avoir des avantages et des inconvénients. Quoiqu'il en soit, cette installation dans un site distant, n'a pas empêché un **développement** raisonnable de cette structure qui rend maintenant service en Santé Publique.

La production scientifique de l'InVS n'est toutefois pas à la hauteur des enjeux. Il faut développer une culture de la publication en épidémiologie à l'InVS. Celle-ci est indispensable afin de maintenir un niveau de compétence minimale. En effet, seule la confrontation internationale des expériences permet de maintenir un niveau satisfaisant. La publication internationale des résultats et des travaux doit être un des objectifs à suivre par l'InVS. Il est à noter que l'IGAS avait contesté cette politique de publication. Il paraît essentiel que l'Etat mette dans les missions de l'InVS la diffusion internationale de travaux et de surveillance (par exemple pour 20% de son activité).

2. Les éléments de surveillance

La **déclaration obligatoire** est le premier élément de surveillance qui a été mis en place dans les pays pour avoir une information, en particulier, sur les maladies contagieuses. Cette déclaration obligatoire est, petit à petit, devenue obsolète du fait que les grandes maladies infectieuses pour lesquelles elle avait été mise en place ont progressivement disparu. Toutefois, elle continue à être un dispositif essentiel des structures. Elle est peut-être même d'usage plus facile actuellement, du fait que la plupart des diagnostics sont confirmés au laboratoire et que le nombre d'interlocuteurs est donc devenu beaucoup plus faible. Il est essentiel de réinvestir à nouveau le domaine de la déclaration obligatoire. Il faut noter, par exemple, que dans d'autres pays dont les Etats-Unis, la déclaration obligatoire était aussi peu respectée mais qu'elle a bénéficié d'une réactualisation significative. Elle peut être limitée à des informations minimales (état civil et diagnostic) et transmise par l'internet. Les premiers domaines sur lesquels la déclaration obligatoire doit être mise en place portent sur les **agents du bioterrorisme**. Tous les agents de bioterrorisme du groupe A et B du CDC devraient être à déclaration obligatoire. Par ailleurs, l'ensemble des maladies qui sont susceptibles **d'être prévenues par la vaccination**, et pour laquelle la vaccination est recommandée, devraient être déclarées. En effet, seules ces informations permettront de détecter des cas d'infections ou d'intoxications liées à des agents du bioterrorisme et, d'autre part, permettront d'évaluer la politique de l'Etat, en termes de risque et de bénéfice, pour les vaccins. Cette mesure est prioritaire.

Les **réseaux** ont été développés de manière tout à fait spectaculaire par l'InVS, en direction des médecins généralistes avec succès, en particulier dans le cadre des infections respiratoires ou dans celui des maladies sexuellement transmissibles. Ces structures ont l'intérêt de permettre d'intéresser le corps médical dans son ensemble à la prise en charge des infections contagieuses. Il ne serait pas inutile d'obtenir une évaluation du coût de la mise en place de tels réseaux, afin d'évaluer le rapport coût/bénéfice.

La **déclaration obligatoire par syndrome** est une spécificité nouvelle qui a commencé à être mise en place en France et qui a subi un grand développement aux

Etats-Unis. Des réflexions de fond doivent être faites sur ce problème. On pourrait envisager, par exemple, de rendre obligatoire la déclaration de toutes les méningoencéphalites car elles sont toutes hospitalisées, celle des pneumopathies sévères communautaires avec détresse respiratoire, celle des éruptions fébriles graves ou celle des morts après choc d'origine apparemment infectieuse. Ces éléments sont indispensables dans la surveillance. Ce sont eux qui ont permis, par exemple, de repérer aux Etats-Unis l'épidémie nouvelle de méningite à virus West Nile. Ces déclarations par syndrome pourraient éventuellement être connectées dans le cadre des infectiopôles à un thème particulier, comme par exemple, les pneumonies à Lyon.

La mortalité est aussi un élément important de surveillance qu'il est indispensable de mettre en place avec ses causes, qui pourrait se faire au mieux dans l'InVS. En effet, la comparaison de la mortalité par tranches d'âge et de sexe dans les différents sites permet de repérer des **phénomènes anormaux**. C'est ainsi que, par exemple, la maladie des légionnaires a été découverte aux Etats-Unis. Tout phénomène anormal, en terme de mortalité, pourrait ainsi être repéré immédiatement et faire l'objet d'une investigation de la part de l'InVS. Ce type de rôle ne peut être joué qu'au niveau national et devrait être une priorité au niveau de l'InVS.

La pharmacosurveillance est aussi à mettre en place. Elle consiste à surveiller sur un certain nombre de molécules d'usage limité leur prescription dans les différents sites (antiviraux, antifongiques). Ceci a permis de repérer le début de l'épidémie de SIDA aux Etats-Unis par la consommation de Lomidine. Les surconsommations, dont l'origine peut être multiple, peuvent être liées à l'apparition d'une nouvelle maladie ou à une surprescription irrationnelle. Dans tous les cas, c'est un élément de surveillance essentiel. Là encore, du fait de besoins comparatifs, en cinétique en temps réel, le travail ne peut être fait qu'au niveau national.

La collecte des données en terme de **vaccinovigilance** doit être aussi faite au niveau national, même si le traitement des données peut se faire en rapport avec un centre.

Au total, la détection de **phénomènes anormaux** est un élément essentiel de la surveillance, qu'il s'agisse de syndrome, de mort ou de consommation d'antibiotiques.

Cette surveillance ne peut être réalisée que de façon comparative dans le temps et dans l'espace et doit donc bénéficier, d'une part de moyens informatiques considérables et, d'autre part d'une surveillance nationale. Incontestablement, l'InVS devrait être en charge de cet aspect (tableau 1).

Tableau 1 : Structures de surveillance

<u>Définition</u>	<u>Situation actuelle</u>
Réseaux	Existants
Déclaration – obligation/malade	Créer la DO, agents bioterrorisme A et B Maladie où le vaccin est obligatoire ou recommandé
Surveillance d'événements anormaux	A mettre en place
Mortalité	
Pharmacovigilance	
DO/syndrome	
CNR (Centres Nationaux de Référence)	Réserver la définition aux maladies à organismes identifiés Revoir la dotation financière Créer des centres sur les agents de bioterrorisme non couverts
CRP	Créer les Centres de Référence par Pathologies, rebaptiser ceux qui existent, en créer dans les infectiopôles
Observatoire des résistances	A mettre en place
Centre de référence des vaccinations	A mettre en place

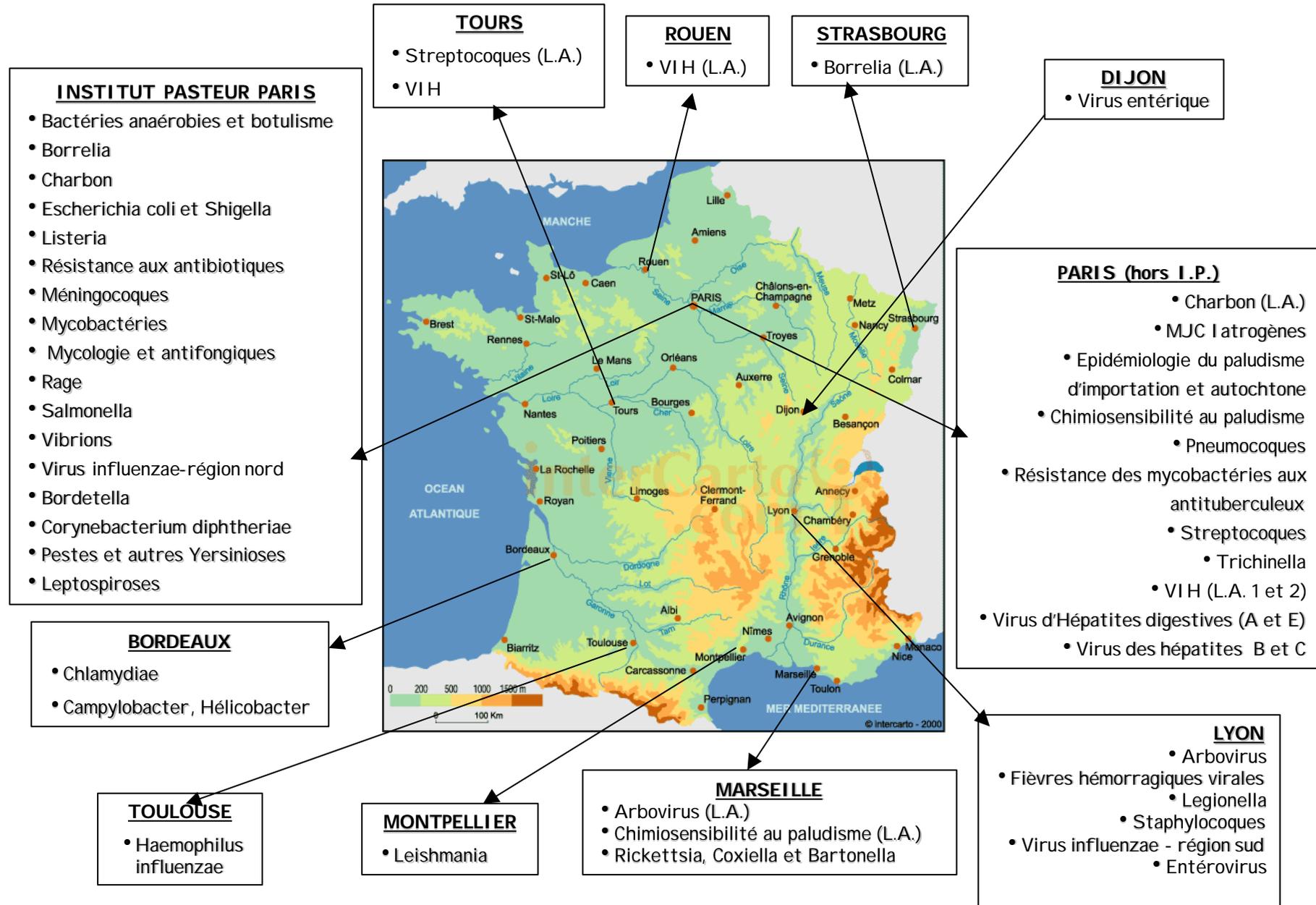
3. Les structures

L'**Institut National de Veille Sanitaire** a vocation de coordonner l'ensemble des données, de surveiller le territoire et, dans un certain nombre de cas, d'intervenir. Toutefois, il n'a pas vocation à gérer l'ensemble des problèmes épidémiologiques et, en particulier, il faut certainement avoir une réflexion dans les domaines où il est nécessaire d'allier une expertise diagnostique et épidémiologique, car ils doivent probablement être externalisés. En effet, les compétences épidémiologiques générales sont indispensables en terme d'intervention et de surveillance ; toutefois, dans un certain nombre de cas, elles sont associées à des compétences spécifiques qui sont réalisées au mieux dans les Centres Nationaux de Références ou les futurs infectiopôles.

Les **CIRE** représentent une délocalisation de l'INVS. Pour l'instant, elles ont été peu développées. Leurs moyens sont en train d'augmenter de manière significative et leur connexion avec les autres acteurs locaux est restée faible. Il serait utile d'envisager, à chaque fois que c'est possible, que les CIRE soient physiquement situées dans les infectiopôles, que leur action soit thématifiée et que leurs moyens soient augmentés de manière significative. En effet, à l'intérieur des ces infectiopôles, regroupant l'ensemble des compétences, le rôle de l'Etat en matière épidémiologique pourrait devenir tout à fait significatif.

Les **Centres Nationaux de Référence** sont essentiellement des centres de diagnostic par microorganisme. Il faudrait d'ailleurs probablement réserver ce sigle à cette situation précise, afin de ne pas entraîner de confusion. Ces centres nationaux constituent une force du pays, car ils maillent le territoire dans des domaines variés, qui permettent de donner un éventail de compétences important. Par ailleurs, ils n'avaient pas, jusqu'à un passé récent, bénéficié d'un **financement à la hauteur des enjeux** (Figure1).

Centres Nationaux de Références



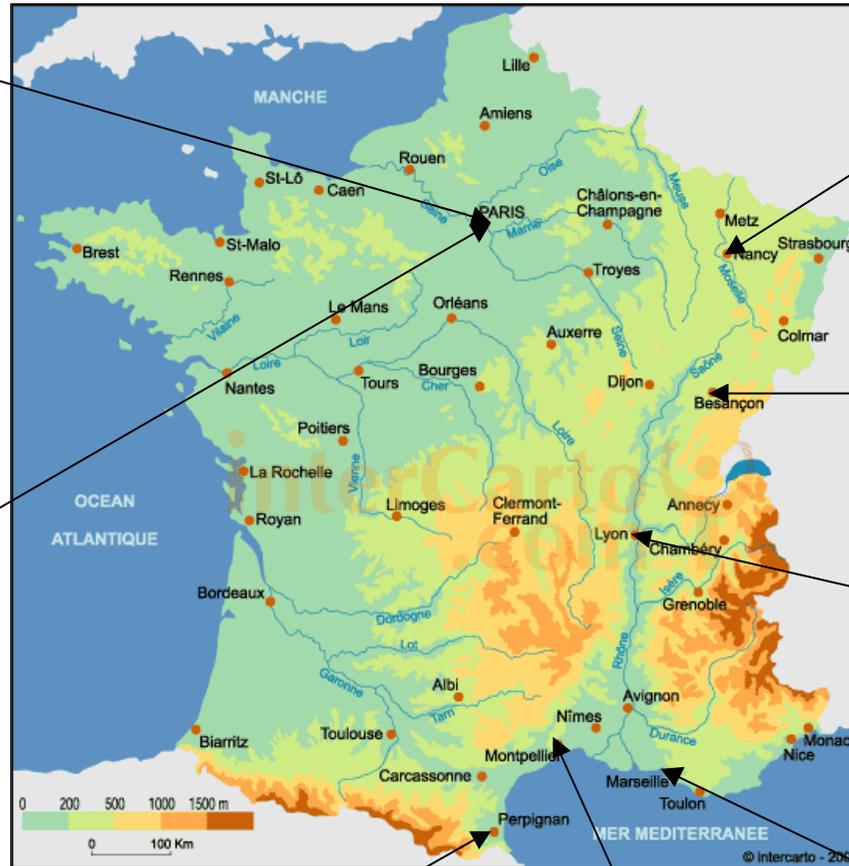
En effet, le financement des Centres Nationaux a essentiellement été assuré par les CHU, quand il s'agit de centres extérieurs à l'Institut Pasteur ou par le truchement d'une association avec l'Institut Pasteur. Le financement des Centres Nationaux de Référence vient d'être très significativement amélioré, grâce à l'intervention de la DGS ces deux dernières années. Il est à noter que, si le financement général des Centres Nationaux de Référence à l'Institut Pasteur a maintenant atteint un niveau raisonnable, celui de la plupart des centres situés à l'extérieur de l'Institut Pasteur reste encore à un niveau très bas, avec des disparités que l'on s'explique mal. Il serait intéressant de faire une **véritable évaluation des besoins** et de donner une dotation spécifique, rationalisée pour chacun de ces centres. Il serait utile que, pour chacun de ces centres, une fiche annuelle des résultats des investigations soit publiée ou affichée sur le site INVS afin de diffuser les résultats du travail de chacun de ces centres.

Il existe 20 centres collaborateurs OMS ayant un rapport avec les maladies infectieuses. Paris, Lyon et Marseille ont une lisibilité à cet égard (Figure 2).

Centres collaborateurs OMS

- Institut Pasteur**
- Rage
 - Epidémiologie de la leptospirose
 - Yersinia
 - Salmonellae
 - Listeriose d'origine alimentaire
 - Virus de la grippe et autres virus respiratoires
 - Poliomyélite

- Paris et Région parisienne**
- Surveillance de la tuberculose en Europe (INVS)
 - Epidémiologie et réponse aux maladies émergentes
 - Maladies transmissibles par voie sexuelle



- 54**
- Recherche et management en matière de lutte contre les zoonoses
 - Micro-organismes des eaux usées

- Prévention et traitement de l'Echinococcose humaine
- Besançon**

- Légionelloses
 - Virus
 - Fièvres hémorragiques
- Lyon**

- Rickettsioses et autres bactéries transmises par les arthropodes
 - Méningocoques
- Marseille**

- Relation Mollusques-Schistosomes et lutte biologique
- Perpignan**

- Evaluation de nouveaux insecticides destinés à la lutte contre les vecteurs
- Montpellier**

4. Proposition d'organisation

L'InVS a toute légitimité pour coordonner et organiser la surveillance au niveau national. Sa coordination avec l'Institut Mérieux dans la formation de jeunes épidémiologistes joue un rôle structurant très important qu'elle doit conserver. Il est important d'introduire, comme marqueur d'activité de l'InVS, les **publications scientifiques** dans les journaux de meilleur niveau sur le plan épidémiologique et sur le plan des maladies transmissibles. Il ne serait pas déraisonnable de constituer un **journal internet** sur le site de l'InVS permettant de diffuser en français des mises au point sur les différents domaines des maladies transmissibles. Ce site pourrait servir d'alerte quand un nouvel agent pathogène apparaît ; une petite équipe pourrait assurer une surveillance de la littérature et constituer un pôle tout à fait essentiel de **diffusion de l'information**. En effet, si l'on compare aux stratégies du CDC, un des éléments majeurs de sa réussite est la diffusion de l'information, qui est un élément qui devrait être renforcé significativement au niveau de l'InVS.

Le maillage du territoire peut se faire avec des entités de niveaux différents. D'une part, les CI RE devraient être développés et les personnels affectés devraient être en nombre plus significatif. Divers centres nationaux peuvent disséminer sur le territoire, les Centres Nationaux de Référence par microorganisme ou par maladie spécifique sont déjà bien développés, à l'exception toutefois d'un certain nombre de microorganismes pour lequel la lisibilité n'est pas suffisante, telle que la Tularémie ou la Brucellose pour l'instant. Des moyens spécifiques devraient être affectés pour pouvoir développer une compétence dans ce domaine dans le pays.

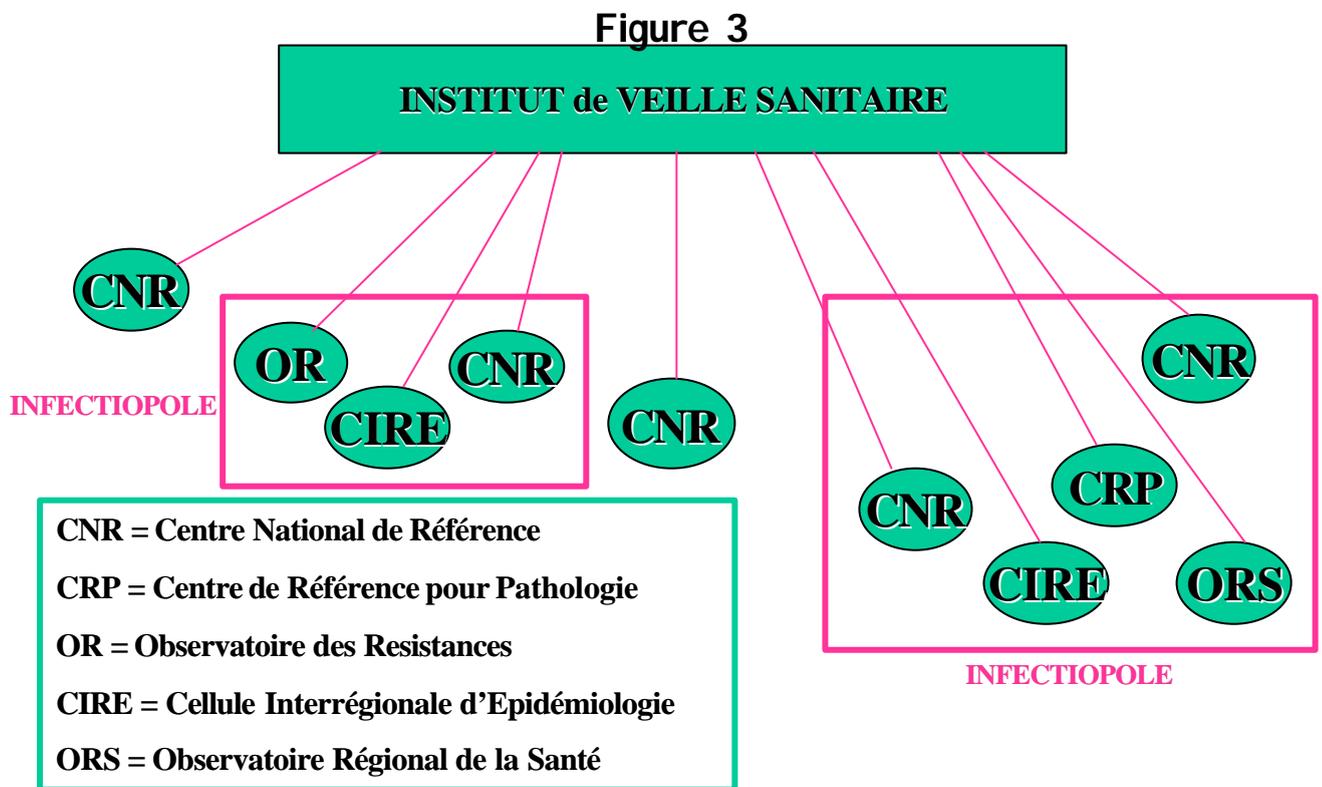
Pour les Centres Nationaux de Référence, il serait utile que, dans le cadre du conseil scientifique de l'InVS soit mise à l'ordre du jour une réflexion sur les besoins stratégiques du pays afin de ne pas créer de centres *ad hoc* du fait d'un besoin ponctuel ou de l'énergie d'un chercheur particulier. Ainsi, peut se poser la question de la légitimité d'un Centre National de Références sur les Trichinoses et de l'absence de Centre National de Référence sur les Mycoplasmes. Il serait utile de rapidement refaire un bilan, après l'identification des forces en présence, afin de mettre en place des

centres de référence sur chacun des agents de bioterrorisme. Le travail sur *Burkholderia* pourrait probablement se réaliser sur la ville de Toulouse ; pour la Tularémie l'équipe de Marseille pourrait probablement reprendre les choses. Il faut aider le Centre National de Référence de *Chlamydia* à Bordeaux à mettre en place une stratégie comprenant *Chlamydia psittaci*, qui n'est pas même cultivée actuellement. Enfin, il faut probablement discuter avec nos collègues de l'armée pour mettre en place un véritable travail sur la **variole** dans le cadre du P4 lyonnais. Le rôle des Centres Nationaux de Référence est de donner une aide de diagnostic à l'identification, éventuellement à la sensibilité aux antibiotiques de microorganismes dont l'étude ne peut pas être réalisée par les laboratoires hospitaliers.

A côté de ces Centres Nationaux de Référence, des **Centres de Référence par Pathologie** devraient être développés, certains existent déjà et pourraient être débaptisés. Les Centres de Référence par Pathologie sont plus spécifiquement des centres collectant des données épidémiologiques et devraient développer des sites d'information à la fois pour le public, la presse et pour les médecins. Ils seraient susceptibles d'être utilisés devant des épidémies de syndromes concernant leurs responsabilités. Ainsi, pourraient se développer des Centres de Recherche par Pathologies sur les MST, les pneumonies, les méningoencéphalites, les fièvres au retour des tropiques, etc... L'existence de ces centres ne peut être justifiée que par l'existence dans l'environnement immédiat de compétences diagnostiques variées à un niveau critique suffisant pour pouvoir étudier toute une palette de microorganismes et maintenir une veille scientifique de niveau suffisant.

Par ailleurs, les **Observatoires de Résistance** aux antimicrobiens doivent se développer. Deux approches sont susceptibles d'y être utilisées, la surveillance épidémiologique et l'évaluation sophistiquée de la résistance aux microorganismes, en particulier par des techniques moléculaires ou des techniques de cultures inhabituelles. Une liste pourrait être établie de pathogènes sur laquelle le problème apparaît particulièrement important, qui comprend *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, hépatite B, hépatite C, staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans le cadre des infectiopôles, la réunion de **plusieurs de ces entités**, éventuellement associées aux ORS, permettrait la constitution d'une masse critique constituant une force **d'intervention épidémiologique**. Il serait utile d'envisager à cet égard une association aux observatoires régionaux de santé.



En conclusion, l'Institut de Veille Sanitaire a commencé à jouer un rôle important dans la surveillance qu'il faudra renforcer. Il est le seul institut susceptible de coordonner les efforts épidémiologiques au niveau national et devrait renforcer son action dans le domaine de l'information et de sa diffusion. La délocalisation d'une partie des services et la création de nouveaux pôles de référence nationaux devrait permettre de faire reposer sur l'ensemble du territoire la surveillance épidémiologique dans le domaine des maladies infectieuses.

Recommandations

- ❖ L'InVS doit investir massivement dans l'information et l'éducation,
- ❖ Il faut développer le potentiel de l'InVS sur place,
- ❖ Il est indispensable d'y mettre en place une surveillance sur la mortalité, une déclaration par syndromes et sur la consommation de molécules à activité anti-infectieuse (pharmacovigilance) afin de détecter les événements anormaux,
- ❖ Il faut délocaliser des équipes de l'InVS dans le cadre de la création des infectiopôles sur des thèmes donnés afin de développer une expertise et une compétence dans les infectiopôles qui aura un intérêt national,
- ❖ Il faut rendre obligatoire la déclaration des infections causées par les agents A et B de bioterrorisme et par les agents prévenus par la vaccination,
- ❖ Il faut distinguer 3 niveaux de références :
 - des centres nationaux par microorganismes
 - des observatoires de résistances
 - des centres de référence par pathologie,
- ❖ Il est souhaitable de mettre à plat l'ensemble des besoins réels avant le prochain appel d'offre (2005) ; (créer un centre mycoplasme),
- ❖ Il faut financer de façon raisonnable les Centres de Références,
- ❖ Il faut regrouper dans les infectiopôles, quand ils existent, Centres de Référence, CI RE et ORS.

- ❖ Il faut rationaliser les implantations des Centres de Références avec le potentiel de recherche et les centres collaborateurs OMS.
- ❖ Il faut demander dans les activités des centres épidémiologiques de l'Etat (dont l'InVS) la production d'articles scientifiques sur les thèmes publiés dans des revues internationales.

1 - LA RECHERCHE EN MICROBIOLOGIE, MALADIES INFECTIEUSES ET BIOTERRORISME EN FRANCE

Le Financement de la **recherche biomédicale**, en France, est extrêmement faible par rapport aux autres pays de l'OCDE, en proportion de l'effort consacré par le pays à la recherche. Par exemple, si l'on examine le financement consacré par les Etats-Unis aux différentes formes de recherche en 2003, sur les 54 milliards de dollars affectés dans le budget à distribuer, 27, soit la **moitié**, ont été attribués au NIH pour la recherche médicale. Ceci est à comparer au fait, qu'en France, **8%** est consacré à la recherche médicale (source OST, 1998). Ceci ne traduit pas les aspirations de la population qui, dans toutes les enquêtes d'opinion, place en premier le besoin de recherche médicale. Par ailleurs, les Etats-Unis consacrent à la recherche fondamentale 5,3 milliards de dollars, 1,4 milliards pour la défense, 3,3 milliards de dollars pour le département d'énergie et la physique, 15 milliards de dollars pour la NASA, 1 milliard de dollars pour l'agriculture et 1 milliard de dollars pour la géologie. Le financement de la recherche médicale y a encore augmenté de 15% cette année. Son niveau actuel est le résultat d'une politique active des présidents Clinton puis Bush. En effet, elle a doublé en 5 ans et elle avait doublé dans les 4 années précédentes. De ce fait, elle a été **multipliée par 4 en 9 ans !** Le fait le plus notable est l'augmentation de **50% du financement des maladies infectieuses** en 2003 pour pouvoir intégrer la lutte contre le bioterrorisme (1/3 du financement de l'ensemble des maladies infectieuses devrait être consacré au bioterrorisme). Ce choix politique répond à la prise en compte de deux éléments majeurs, la **volonté populaire** et le **retour** prévisible sur les **investissements** dans la recherche par la valorisation. En effet, le secteur national de dépense le plus important et qui croît le plus vite est celui de la santé. Ceci générera des dépenses toujours plus grandes dans le domaine des **biotechnologies**. Ainsi les découvertes médicales permettront de générer ultérieurement des ressources pour le pays.

(Tableaux 1a et 1b).

Tableau 1a : Budgets recherche d'Etat aux USA en 2003 (en \$ Millions)

Total 54260 M\$ (hors salaire des universitaires)	% du total	2003
National Institutes of Health	50	26,983
Cancer Institute		4592
Heart Institute		2794
Allergy & Infectious Diseases Institute	6,7	3607
National Science Foundation	9,8	5310
Research		4056
Education		903
Major Equipment /Facilities		148
Defense	2,6	
Basic Research		1417
Department of Energy Office of Science	6	3285
High-Energy Physics		722
Nuclear Physics		382
Fusion		248
Biological/Environmental		527
Basic Science		1023
NASA*	28	15,300
Space Science		3547
Earth Science		1689
Biological/Physical Science		934
Department of Agriculture	2	
Agricultural Research Service		1046
Geological Survey	1,7	919

* Figure do not reflect current NASA accounting methods

Tableau 1b : La recherche d'Etat en France (1998)

Disciplines - finalités	Répartition (%)	Volume (en G€)
Recherche médicale	8,3	1,1
Biologie fondamentale	8,2	1,1
Chimie	4,4	0,6
Physique	10,9	1,4
Mathématiques	2,0	0,3
Sciences humaines et sociales	7,2	0,9
Autre RD Militaire	4,3	0,6
Aéronautique	6,0	0,8
Sciences de l'univers	3,7	0,5
Biologie appliquée-écologie	7,9	1,0
Nucléaire	7,7	1,0
Télécom-électronique-informatique	3,9	0,5
Sciences pour l'ingénieur	9,4	1,2
Spatial	16,0	2,1
Total	100,0	13,1

Données MEN-DPD C3(enquêtes recherche publique et objectifs socio-économiques), MEN-DPE B3 et CNRS, traitement et estimations DST.

Au total, le financement de la recherche en maladies infectieuses dans le cadre du NIH atteint 3,6 milliards de dollars, soit 14% de la recherche médicale et 6,7% de l'ensemble de la recherche, à un niveau à peine inférieur à celui du financement du cancer. Rapporté à la taille du pays (qui est 4,5 fois plus petit), ceci représenterait 800 millions d'Euros annuels pour les maladies infectieuses dont le tiers, soit 270 millions d'Euros, pour le bioterrorisme par an. Le simple bioterrorisme reçoit un budget supérieur (1,3 million de dollars) à celui de l'INSERM. Il est à noter que ces sommes ne comprennent pas les salaires des universitaires. Ces chiffres doivent donner à réfléchir sur le poids considérable mis dans la recherche dans le domaine du bioterrorisme aux Etats-Unis.

1. Le financement de la recherche en microbiologie et pathologies infectieuses

La politique du pays dans le domaine des maladies infectieuses est mal évaluable du fait de son éparpillement. Une partie est financée à travers une agence *ad hoc* pour

le SIDA et les hépatites C (ANRS), par l'Institut Pasteur, qui fonctionne comme une institution privée bénéficiant de subventions de l'Etat, une partie est financée par la Santé, une par l'INSERM, une par le CNRS et, de façon marginale, par les autres EPST, dont l'IRD et le CEA. Ceci est tellement vrai que les contacts avec l'Observatoire des Sciences et Techniques n'ont pas permis d'évaluer l'investissement de la nation dans le domaine.

Le financement par l'Etat des maladies infectieuses est beaucoup plus clair aux Etats-Unis où un institut de maladies infectieuses compris dans le NIH (NIAID) est responsable de l'ensemble des subventions d'Etat. Ceci permet d'infléchir la recherche dans un domaine ou dans un autre. Ceci a été fait pour le SIDA par exemple puis pour l'hépatite C et actuellement, pour le bioterrorisme.

Par ailleurs, il n'y a pas de **fondation privée** concentrée sur les maladies infectieuses. Le SIDACTION, en son temps, a aidé à financer des actions concernant le SIDA et certaines fondations comprennent dans leur stratégie, une partie liée aux maladies infectieuses (Fondation Médicale de France) mais pas au niveau du mouvement caritatif pour le cancer. Ceci n'est encore pas comparable à ce qui se passe, par exemple, aux Etats-Unis où la fondation Bill GATES investit massivement dans le domaine des maladies infectieuses. Elle est devenue le premier financeur de vaccins pour les pays du Tiers-Monde.

2- Evaluation scientifique

Il existe en France une **multiplication des comités scientifiques** liée aux multiples sources de financement. Ces comités scientifiques ont, pendant de très nombreuses années, été entièrement enfermés sur eux-mêmes avec des évaluations où la notion de conflit d'intérêt disparaît totalement. En effet, l'ensemble des demandeurs et des receveurs constitue le même groupe, à peu de choses près, ce qui interdit un renouvellement des champs et permet les règlements de compte. Par ailleurs, l'absence **d'évaluation internationale**, pendant longtemps, a interdit la possibilité d'une vision plus objective. Fort heureusement, à l'INSERM par exemple, une modernisation est en train de se mettre en place, avec les difficultés que l'on sait.

La stratégie d'évaluation de la Science en général est plus basée en France sur l'évaluation de projets que sur l'évaluation du potentiel des demandeurs. Ceci permet à toute la subjectivité des rapporteurs de s'exprimer. En effet, il est possible de détruire ou d'encenser un projet alors même que la production scientifique des requérants est en décalage avec la proposition finale. Ceci explique qu'il existe des discordances considérables dans l'évaluation par les rapporteurs. Il serait souhaitable que, systématiquement, **une évaluation de la production scientifique passée** du candidat, réalisée sur PubMed sur les 3 à 5 dernières années, en comparaison avec les autres candidats, soit donnée au moment des décisions finales au comité scientifique concernant chacun des requérants. L'analyse du budget complet (consolidé) permet d'évaluer réellement la productivité, le **coût d'une publication** et de comparer la compétence des équipes. Par ailleurs, il est utile de mettre en regard les coûts et les résultats, ainsi le niveau exigible dépend-il des montants financiers. Il est légitime de demander un niveau supérieur pour un coût plus grand. Par exemple, la séquence génomique d'un organisme 10 fois plus grand et coûtant 10 fois plus cher devrait justifier un potentiel scientifique supérieur (proportionnel au coût).

Par ailleurs, il n'existe aucune évaluation *a posteriori*. Ceci pourrait être réalisé sur le modèle de ce qui existe en Suisse où **un bonus qualité/publication** peut être affecté sur les contrats. En effet, pour un travail sur le SIDA par exemple, où une dotation financière a été affectée pour un travail dont l'objectif est une publication dans AIDS, il est affecté une prime de 10 ou 20% si l'objectif a été dépassé et que, par exemple, le travail a fait l'objet d'une publication dans The Lancet ou le New England Journal of Medicine. Un tel bonus, *a posteriori*, encourage incontestablement à publier dans les meilleures revues et récompense les résultats, au moins partiellement, et non exclusivement les intentions.

3. La recherche fondamentale et la recherche appliquée

Au tournant des années 1980, un infléchissement majeur de la recherche en biologie s'est déroulé et a été synchronisé à l'INSERM et à l'Institut Pasteur. Dans les 2 cas, il s'agissait de se tourner vers une science de **plus en plus fondamentale** en

démédicalisant les structures et en s'écartant d'objectifs finalisés proches. Ainsi, l'INSERM, d'abord créé dans les hôpitaux pour faire face aux besoins en recherche médicale (comme son nom l'indique), a fini par tendre vers un deuxième département des sciences de la vie du CNRS en abandonnant la thérapeutique et le diagnostic. Par ailleurs, pendant longtemps, l'INSERM n'a pas considéré qu'il était nécessaire d'intégrer les maladies infectieuses, estimant que ceci était le rôle de l'Institut Pasteur. Dans le courant des années 1980, la recherche appliquée ou clinique, comparée à la recherche fondamentale, était considérée comme étant de qualité inférieure, de même que la recherche valorisable ou valorisée. Le directeur de l'INSERM de l'époque avait même indiqué qu'il ne fallait pas "vendre la science aux marchands du temple". Dans l'Institut Pasteur, l'évolution s'est faite parallèlement, alors que l'objectif initial de Pasteur lui-même était de mêler la recherche, le soin, le développement de produits diagnostiques, la vaccination et la valorisation en mettant la science directement au **service de l'homme**. Les différents éléments du **paradigme pasteurien** ont petit à petit disparu au profit de la recherche exclusivement fondamentale. C'est ainsi que, faute de s'être installé dans les CHU, le contact avec les malades a disparu, que les structures de valorisation ont fini par être externalisées, que le diagnostic a été vendu au CERBA et que les équipes épidémiologiques, dont le travail a été rendu difficile par l'absence de diagnostic et par le peu de valeur qu'on leur a accordé, ont fini par perdre de leur compétence. Par ailleurs, **l'enfermement géographique** dans un site français unique n'a pas permis le rayonnement que l'on aurait pu espérer pour une politique nationale. Enfin, le formidable réseau des Instituts Pasteurs d'outre-mer n'a que peu été utilisé. Dans tous les cas, la perception de la recherche appliquée est devenue de plus en plus négative dans le pays.

Les **évaluations objectives** d'impact ont enfin permis de remettre en perspective la qualité scientifique. Spontanément, dans les instituts de recherche, en dépit de leurs **impacts équivalents**, un article publié dans le Journal of Bacteriology ou dans Infection & Immunity a plus de valeur qu'un article publié dans le Journal of Clinical Microbiology ou Antimicrobial Agents & Chemotherapy, car les 2 premiers concernent la science fondamentale et les autres le diagnostic et la thérapeutique (voir tableau 2).

Ceci était une tendance lourde qui s'est traduite par le fait que, si la France a conservé une part raisonnable dans le domaine de la recherche fondamentale, sa compétence dans le domaine de la recherche clinique et de la recherche appliquée est toujours mauvaise. La revalorisation de la **recherche clinique** a commencé en 1992 avec l'appel d'offres organisé par les hôpitaux qui a permis, en dégagant un financement, de relancer l'intérêt pour la recherche clinique et de la valoriser. Mais il est intéressant de constater que l'INSERM n'aura pris en charge, en son temps, ni le SIDA (qui a justifié la création d'une agence), ni la recherche clinique, ni la thérapeutique. Depuis, les 2 directeurs successifs de l'INSERM (C. Griscelli et C. Brechot) ont ramené à sa fonction initiale l'INSERM (la recherche médicale) en tentant une coordination dans le cadre des sciences du vivant.

En parallèle à ce qui se passe actuellement aux Etats-Unis, il faut clairement indiquer dans le support de l'offre de la recherche, la nécessité de consacrer une part du financement à la recherche finalisée qui sera essentielle afin d'améliorer nos résultats en terme **de prise de brevets**, de recherche appliquée et de recherche clinique. A cet égard, le dernier **appel d'offres de microbiologie** n'a pas été exempt de ce biais. Ont surtout été financées des recherches sur l'immunologie ou la physiopathologie et les recherches plus pratiques où les éléments actuels de recherche ont été négligés, telle que la recherche sur les maladies émergentes ou le séquençage des génomes. S'il n'est pas question d'abandonner la recherche fondamentale, il est absolument nécessaire qu'une part de la recherche soit consacrée à des objectifs finalisés en terme de santé. Ceci est particulièrement vrai pour les maladies infectieuses.

4. Les performances de la microbiologie française dans le panorama de la science mondiale

Quand on évalue à partir des indicateurs scientifiques objectifs la performance scientifique française, celle-ci est mesurée en nombre de papiers et en nombre de citations. A cet égard, la France occupe une place en volume (ne tenant pas compte du ratio par habitant et donc de la performance) qui va de la 2^{ème} place (en mathématiques

avec 20% des citations) à la 8^{me} place en environnement (avec 8% des citations), (**Tableau 2**). Les citations sont souvent multinationales. En moyenne, la France se situe à peu près à la 5^{me} place, à un niveau comparable à celui du Canada, derrière les Etats-Unis, le Japon, l'Angleterre et l'Allemagne .

Tableau 2 : Rang mondial pour la France dans différents champs scientifiques (source ISI Web of Science, période de 2 ans)

Champ	Publications (nombre mondial)	Citations (nombre mondial)	Citations par publications	Rang mondial De la France
Médecine Clinique	99,298	825,460	8.31	5
Physique	64,602	488,885	7.57	4
Biologie & Biochimie	35,148	453,710	12.91	5
Chimie	58,691	449,524	7.66	5
Biologie Moléculaire & Génétique	17,149	377,550	22.02	4
Neurosciences & Comportement	15,325	211,452	13.80	6
Biologie Animale et Végétale	24,536	143,945	5.87	6
Microbiologie	10,531	142,344	13.52	4
Immunologie	8,217	137,821	16.77	5
Sciences de la Terre	16,761	132,777	7.92	3
Sciences de l' Espace	10,238	103,501	10.11	4
Engineering	28,125	98,336	3.50	5
Pharmacologie & Toxicologie	8,641	76,721	8.88	5
Sciences des Matériaux	17,078	70,296	4.12	5
Mathématiques	17,809	47,027	2.64	2
Environnement & Ecologie	7,106	43,559	6.13	8
Agronomie	6,870	35,009	5.10	4
Psychiatrie/ Psychologie	4,110	20,265	4.93	7
Informatique	8,008	18,471	2.31	4
Sciences Economiques	3,477	9,930	2.86	5
Sciences Sociales	4,431	7,053	1.59	11
Sciences Pluridisciplinaires	1,562	4,865	3.11	4

On peut globalement déterminer 3 niveaux aux différents champs tels qu'ils sont exprimés par ISI :

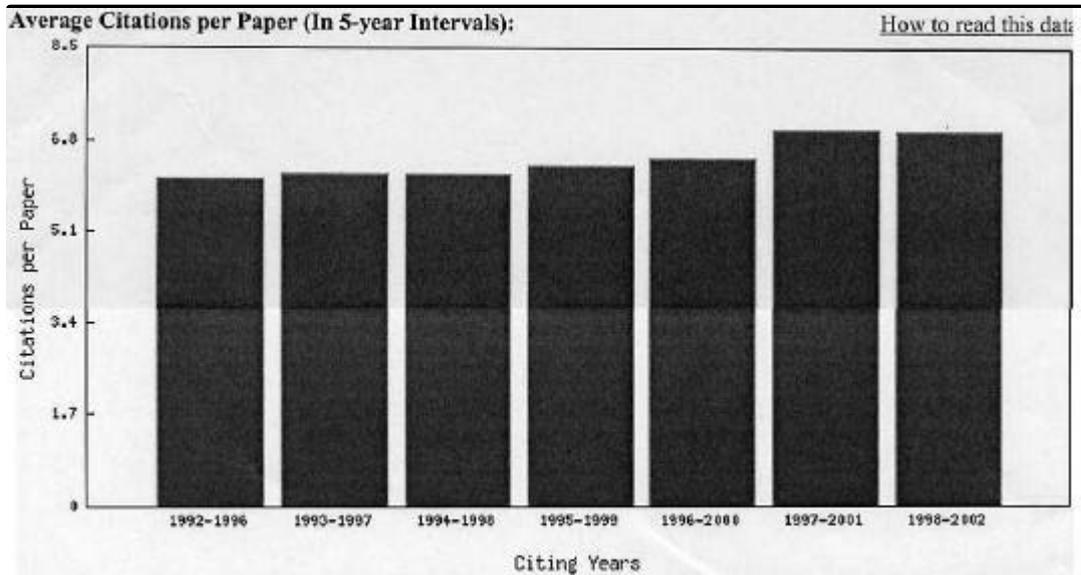
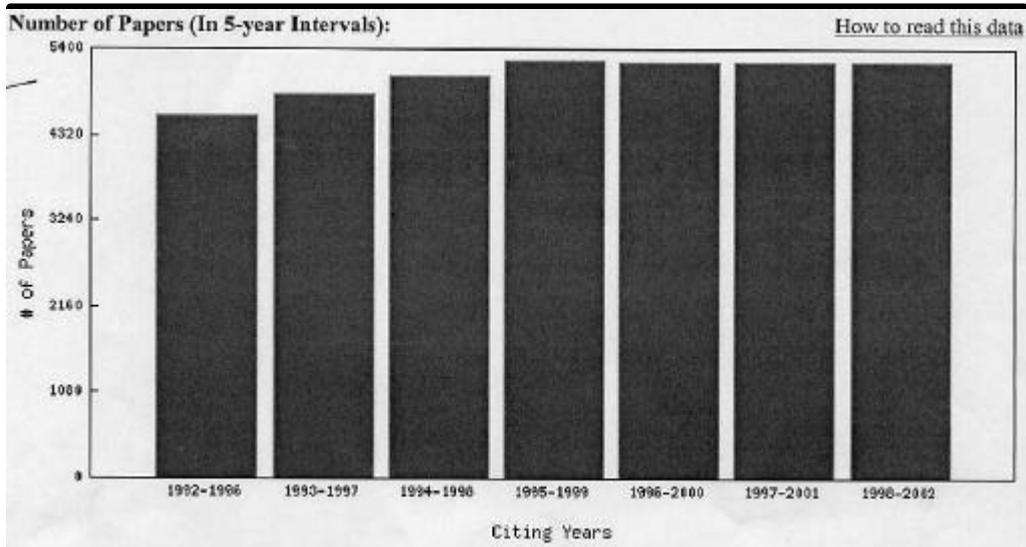
- Un champ fort où la proportion des citations françaises se situe entre 17 et 22 % des citations mondiales, où l'on retrouve les mathématiques, la chimie, la

physique, la science des matériaux, les géosciences et les sciences de l'agriculture.

- Un champ intermédiaire moyen qui recueille 12 à 17 % des citations, qui comprend les sciences des plantes et des animaux, la pharmacologie et la toxicologie, l'ingénierie, les sciences de l'espace et la microbiologie.
- Enfin, les champs les plus faibles qui recueillent un taux de citations de 7 à 12 % et comprennent la médecine clinique, la génétique, la biologie moléculaire, l'informatique, la biologie et la biochimie, les neurosciences, l'écologie et l'immunologie.
- Il existe enfin un champ encore plus faible, mais mal évaluable car peu internationalisé, qui comprend la psychiatrie, les sciences sociales et l'économie.

Au total, la microbiologie a une position relativement satisfaisante en terme d'impact. Ceci correspond à son aspect plus fondamental. En effet, une partie «des maladies infectieuses» se situe dans l'immunologie et dans la recherche clinique et, à ce titre, elle se retrouve moins bien classée. L'évolution de la microbiologie n'a pas été bouleversée au cours de ces 15 dernières années et on ne note pas d'effet numérique, ni sur le nombre des publications, ni sur leur impact au cours des dernières années, malgré la mise en place d'un appel d'offre «microbiologie» (Tableau 3).

Tableau 3: Publications françaises en microbiologie (source ISI)
 (en nombre et en citations)



5. Recherche en pathologie infectieuse dans les institutions

A l'**INSERM** (basé sur un rapport interne de 2002), 142 formations (soit 1/3) sont concernées et 34 engagées à plus de 50%. En terme de personnel, 255 chercheurs et 214 ITA sont directement concernés. L'effort financier en budget consolidé est de 32,7 M€ HT dont 26 M€ en personnels titulaires, soit 11,5% du budget de l'INSERM. Des IFR regroupent un fort potentiel. Ils sont situés à Paris Necker (IFR94), Marseille (IFR48), Lyon (IFR74), Lille (IFR17), Bordeaux (IFR66) et Montpellier (IFR56).

En thématique, la recherche y est surtout fondamentale avec, par ordre décroissant :

- interactions hôte-pathogène et biologie des agents pathogènes - réponse à l'infection-immunité - nouvelles thérapeutiques et résistances - génétique fonctionnelle et génétique des microorganismes et des vecteurs - épidémiologie et modélisation.

La production scientifique représente 5,9% des publications de l'INSERM. De 1999 à 2001, 1012 publications ont été retrouvées pour un impact moyen de 4,4 ; 14 publications dont 10 originales ont été publiées pendant cette période dans des journaux d'impact > 15.

Le **CNRS** joue un rôle important dans le domaine de la pathologie infectieuse et de la microbiologie ; 158 chercheurs et 123 ITA y sont affectés avec un budget consolidé de 15 M€ annuel, soit 4% du budget SDV du CNRS. Sur 3 ans (2000-2002), le CNRS a produit 1005 publications dans le champ (sur un total national évalué à 5883, soit 17%) dont 24 avec un facteur d'impact > 15. Il est à noter que c'est en bactériologie et en parasitologie que le CNRS pèse le plus (à l'inverse de l'INSERM qui pèse plus en virologie).

Dans le domaine du bioterrorisme, les deux équipes les plus productives sont affiliées au CNRS (M. Mock et D. Raoult).

L'**Institut Pasteur** de Paris est constitué de 12 départements de 80 à 120 personnes dont 8 sont consacrés à la microbiologie ou aux maladies infectieuses. Il est possible d'estimer à 1200 le nombre de publications référencées dans le domaine sur les

3 dernières années, dont 123 dans des revues dont l'index d'impact est supérieur à 15. On peut considérer que 90 M€ y sont consacrés par an aux maladies infectieuses.

L'**ANRS** est une agence de moyens dédiée à la lutte (incluant la recherche) contre le SIDA et l'hépatite C. Son approche multidisciplinaire a joué un rôle essentiel dans la formation à la recherche clinique qui était embryonnaire. Son budget de 46 M€ se répartit sur les organismes mais aussi les hôpitaux et les associations. L'ANRS joue un rôle important dans les études sur l'épidémiologie dans les pays du Sud, en particulier francophones. L'ANRS a financé des équipes qui ont publié (entre 2000 et 2002) 179 publications référencées dont 7 d'impact supérieur à 15 (évalué à partir du rapport d'activité 2000-2002). L'ANRS a eu un fonctionnement permettant d'intégrer tous les aspects de la recherche médicale. Par ailleurs, l'affichage thématique a permis de la doter d'un financement raisonnable, comparé aux autres domaines de la recherche en santé. La création de l'ANRS a été liée en 1990 à l'absence de volonté et de réactivité de l'INSERM. L'importance de son financement mobilisable sur projet par rapport à l'INSERM (46 M€ contre 6,7 M€) montre tout l'intérêt d'une stratégie claire.

Il faut noter que ces instituts et agences sont très intriqués ce qui rend difficile l'évaluation de leur productivité propre.

6. La répartition géographique de la recherche dans le domaine microbiologique français

Nous avons fait une étude des plus grandes villes françaises pour la production scientifique dans les revues principales de l'axe microbiologie-pathologies transmissibles, c'est-à-dire toutes les revues du domaine dont l'impact était supérieur à 2,5 en 2000 (tableau 4a). Au total, par exemple en 2001, un peu plus de 1000 publications ont été répertoriées dans ce domaine en France, alors que 12000 publications étaient répertoriées dans le monde (8%). Ces 1000 publications émanaient pour 450 d'entre elles de PARIS, un peu plus de 100 à MARSEILLE et LYON, puis autour d'une cinquantaine à TOULOUSE, BORDEAUX et MONTPELLIER; un peu plus loin, LILLE avec 42 publications. Ces données sont consistantes ; si on regarde sur 10 ans, de 1991 à 2001, on retrouve les mêmes proportions, avec à peu près au total entre 42% de la

production à Paris, en Ile-de-France, 10% à Lyon et Marseille et 5% à Montpellier, Bordeaux, Toulouse et Lille (voir tableau 4b). C'est aussi à Paris (Necker), Marseille, Lyon et Montpellier que l'on trouve les IFR de pathologies infectieuses. Ainsi, ces villes pourraient faire l'objet d'une première tentative d'organisation en pôles d'excellence en microbiologie et maladies infectieuses, compte tenu de l'existence d'une production scientifique déjà avérée. Il est à noter que, si l'on compare les grandes villes européennes, la production scientifique en microbiologie de villes comme Lyon et Marseille est supérieure à celle de Milan, Turin ou Barcelone, ce qui est rarement le cas dans les autres champs médicaux (Tableaux 4a et 4b).

Tableau 4a :Axe Microbiologie, Pathologies Transmissibles (journaux selectionnés)

Nom du Journal	Impact factor
Microbiological Reviews	18,153
Clinical Microbiology Reviews	12,141
Annual Review of Microbiology	9,238
AI DS	8,018
Advances in Parasitology	6,724
FEMS Microbiology Reviews	6,367
Molecular Microbiology	6,339
Advances in Microbial Physiology	6,095
Journal of Virology	5,930
Journal of I nfectious Diseases	4,988
Emerging I nfectious Diseases	4,907
Parasitology Today	4,682
I nfection and I mmunity	4,204
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	3,954
Advances in Microbial Ecology	3,625
Virology	3,507
Journal of Bacteriology	3,506
Journal of Clinical Microbiology	3,503
Advances in Virus Research	3,474
Applied and Enviromental Microbiology	3,389
Journal of Medical Virology	3,289
Journal of General Virology	3,126
Journal of Acquired I mmune Deficiency Syndromes and Human Retrovirus	3,046
Clinical I nfectious Diseases	2,972
AI DS Research and Human retroviruses	2,870
I nfectious Agents and Disease-reviews I ssues and Commentary	2,857
I nternational Journal of Systematic Bacteriology	2,675

Tableau 4 b : Axe microbiologie, pathologies transmissibles
Nombre de publications dans les revues principales de l'axe par ville de 1991 à 2001

Année	Bordeaux	Brest	Clemon- Ferrand	Dijon	Grenoble	Lille	Limoges	Lyon	Marseille	Montpellier	Nancy	Nantes	Nice	Paris	Poitiers	Rennes	Rouen	Strasbourg	Toulouse	France	Monde
1998 à 2001	186	30	44	50	88	139	20	372	346	181	50	62	75	1540	18	65	27	129	184	3676	44370
1991 à1994	50	13	27	23	64	71	20	227	172	77	17	20	17	1222	12	25	12	129	87	2495	36115
2001	57	7	12	17	33	42	7	103	101	50	12	25	20	458	8	20	12	34	42	1024	12622
2000	29	6	14	10	24	34	6	93	74	40	11	13	17	320	1	11	4	29	51	828	10597
1999	51		10	11	20	32	2	98	81	39	17	16	15	387	4	24	5	35	48	929	10619
1998	49	10	8	12	11	31	5	78	90	52	10	8	23	375	5	10	6	31	43	895	10532
1997	44	9	9	7	16	20	3	95	84	42	12	11	17	380	4	14	5	40	47	893	10098
1996	37	9	9	14	15	24	4	94	79	26	15	15	19	404	3	6	6	41	36	853	10356
1995	22	5	11	6	17	24	8	71	73	32	13	13	22	396	4	7	7	38	34	851	10581
1994	17	5	8	9	19	25	7	78	49	28	5	8	5	378	2	8	2	37	20	790	10089
1993	13	4	3	5	18	13	3	58	42	23	6	5	2	331	6	9	3	36	23	645	9141
1992	10	3	6	6	16	14	2	48	52	16	5	5	4	283	2	6	3	33	32	590	9066
1991	10	1	10	3	11	19	8	43	29	10	1	2	6	230	1	2	4	23	12	470	7819
Total	339	66	100	100	200	278	55	859	754	358	107	121	150	3942	40	117	57	377	388	8768	111520

7. Représentation de la performance des chercheurs français en microbiologie basée sur les citations

ISI a généré des bases par champ scientifique où figurent les 2000 scientifiques les plus cités depuis 1990 (1% des chercheurs de chaque champ testé). La microbiologie est l'un des champs mais la recherche clinique, la biologie moléculaire et l'immunologie sont aussi concernées par le thème des maladies infectieuses. Lorsque l'on extrait les 500 premiers en microbiologie, 13 **principaux investigateurs** français sont retrouvés (les investigateurs annexes sont retirés car ils biaisent trop le système; ainsi pour la publication sur *Bacillus subtilis* citée 1059 fois, 25 français sur 150 auteurs étaient présents dont 3 seulement ont été retenus). La recherche de citations dans un autre champ a été faite systématiquement pour chaque auteur afin de compléter son score. Au delà du 500^e les PU-PH et personnalités connues ont été repérés et testés (tableaux 5a et 5b).

Tableau 5a : Chercheurs en Microbiologie

Noms	Citations	Position française	Position mondiale
Ehrlich SD	3434	1	24
Cole ST	2998	2	36
Courvalin P	2776	3	45
Pugsley AP	1903	4	143
Danchin A	1881	5	144
Kunst F	1601	6	210
Cossart P	1577	7	222
Baranton G	1550	8	231
Grimont PAD	1534	9	234
Postic D	1437	10	282
Sansonetti PS	1391	11	297
Raoult D	1242	12	365
Saint Girons I	1151	13	440
Gutmann L	824	14	839
Trepo C	790	15	915
Capron A	697	16	1145
Normand P	670	17	1217
Montagnier	637	18	1320
Nordman	636	19	1325
Berche P	630	20	1334
Labia	627	21	1359
Carbon C	592	22	1513
Kirn A	552	23	1712

Tableau 5b : Chercheurs en Maladies Infectieuses et Microbiologie

Noms	Champ	Citation	Citations totales	Position française
Brechot C	Clinical Medicine	5072	5072	1
Trepo C	Clinical Medicine Microbiology	3788	4578	2
Capron A	Immunology Microbiology Clinical Medicine	1942 697 1808	4447	3
Raoult D	Clinical Medicine Microbiology	2655	3857	4
Cossart P	Molecular Biology Immunology Microbiology	1396 795 1577	3800	5
Ehrlich SD	Microbiology	3434	3434	6
Cole ST	Microbiology	2998	2998	7
Courvalin P	Microbiology	2776	2776	8
Sansonetti PS	Immunology Microbiology	1231 1391	2622	9
Pugsley AP	Microbiology	1903	1903	10
Danchin A	Microbiology	1881	1881	11
Montagnier L	Clinical Medicine Microbiology	1090	1727	12
Kunst F	Microbiology	1601	1601	13
Hurax JM	Clinical Medicine	1601	1601	13
Rouziou C	Clinical Medicine	1591	1591	15
Baranton G	Microbiology	1550	1550	16
Grimont PAD	Microbiology	1534	1534	17
Postic D	Microbiology	1437	1437	18
Saint Girons I	Microbiology	1151	1151	19
Gutmann L	Microbiology	824	824	20
Nordmann P	Microbiology	670	670	21
Normand	Microbiology	636	636	22
Berche P	Microbiology	630	630	23
Labia	Microbiology	627	627	24
Carbon C	Microbiology	592	592	25
Kirn A	Microbiology	552	552	26

Les 4 premières places sont occupées par des chercheurs de Paris, Lyon, Lille et Marseille, ce qui montre la diffusion dans l'ensemble du territoire des performances. Les équipes les plus citées sont celles qui ont participé à la séquence d'un ou plusieurs génomes (Cole et mycobactéries, Cossart et *Listeria*, Kunst, Ehrlich et Danchin avec *B. subtilis*) et celles effectuant leur recherche sur les maladies émergentes (Hépatite C : Brechot et Trepo, Rickettsioses : Raoult, résistance aux antibiotiques : Courvalin). Ceci renforce l'idée que ces deux thèmes ont été la source majeure de reconnaissance scientifique de ces 10 dernières années, bien que n'étant ni dans la stratégie de la direction de l'Institut Pasteur de l'époque, ni dans l'appel d'offre national de microbiologie. La performance de Pasteur est plus marquée en microbiologie pure (à part pour P. Cossart et P. Sansonetti qui émergent aussi en immunologie). Deux équipes sont associées dans les papiers les plus cités, celle de *B. subtilis* (voir plus haut) et celle de *Borrelia burgdorferi* (cité 487 fois) comprenant Grimont, Postic, Saint Girons et Baranton. Au total, 7 équipes émergent franchement à l'Institut Pasteur en microbiologie sur les 10 dernières années (Cole, Courvalin, Pugsley, Kunst, Cossart, Baranton et Sansonetti).

8. Le séquençage en microbiologie

Le séquençage des microorganismes a joué un rôle tout à fait spectaculaire pour la connaissance en microbiologie. Ainsi, les plus grands journaux scientifiques (Nature et Science), qui publiaient extrêmement peu de microbiologie, ont été, à nouveau, colonisés par la microbiologie depuis quelques années, grâce à l'apport d'informations massives que représentent les séquences des génomes de microorganismes. Une stratégie systématique a été mise en place, en particulier aux Etats-Unis, où TIGR a été à l'origine d'un grand nombre de séquences de microbes pathogènes. Par ailleurs, le Sanger Center soutenu par Wellcome s'est lancé aussi dans cette politique d'appel d'offres de séquences de microorganismes pathogènes.

En France, le Centre National de Séquençage (Génoscope) a eu une approche différente et a contribué indiscutablement à la séquence de génomes bactériens. Sur 100 génomes bactériens séquencés actuellement dans le monde (Décembre 2002),

comprenant 16 archae et 84 bactéries, 8 ont été séquencés à Evry. En revanche les bactéries pathogènes ont fait l'objet de peu de travaux ; en effet, parmi les 48 bactéries d'intérêt médical, 2 seulement ont été réalisés à Evry, *Rickettsia conorii* et *Tropheryma whipplei*. Ces 2 bactéries ont été séquencées en dépit de l'avis négatif du conseil scientifique. Pour la deuxième, notre équipe a payé les frais du séquençage. Il est à noter que les propositions de séquençage d'agent de lutte du **bioterrorisme**, tel que *Coxiella burnetii* ou *Brucella* ont aussi **été refusées** par le Centre National de Séquençage en dépit de leur petite taille et du faible coût de leur séquençage. Ceci montre que le potentiel développé par le pays n'a absolument pas été utilisé pour les bactéries pathogènes d'intérêt médical.

Par ailleurs, les stratégies de financement de séquençage, pour des raisons de concurrence évoquées par l'Europe, ont amené à financer des projets de séquences complètes hors du Génoscope. Certaines équipes françaises ont financé le séquençage, dans le Sanger Center à Londres avec un crédit national (projet de séquençage de *Serratia*), ce qui est un paradoxe !

Une évaluation récente des génopôles français par l'EMBO a montré qu'il existe 2 sites en France dans lesquels essaie de se développer une approche génomique de la microbiologie : le Génopôle de l'Institut Pasteur où ses scientifiques ont séquencé ou participé au séquençage de *B. subtilis* (Kunst, Danchin), *M. tuberculosis* et *M. leprae* (S. Cole) et *Listeria monocytogenes* (P. Cossart) et le génopôle de Marseille (séquences de *R. conorii* et *T. whipplei*) où la partie microbiologie a été exclusivement financée par les collectivités territoriales.

9. L'évaluation du potentiel scientifique français par thèmes et par sites

Afin d'affiner l'identification des forces et des faiblesses de la microbiologie française, les 48 revues ayant en 2003 un impact supérieur ou égal à 2,5 ont été sélectionnées (tableau 6a) et chaque ville ou site a été testé (tableau 6b).

Tableau 6 a : liste des revues sélectionnées

Abbreviated Journal Title	Impact factor	Abbreviated Journal Title	Impact factor
Adv Microbiol Physiol	5.867	Int J Syst Bact	3.558
Adv Parasit	4.097	J Acq Immun Def Synd	3.586
Adv Virus Res	4.074	J Antimicrob Chemother	3.490
AI DS	6.881	J Bacteriol	3.984
AI DS Res Hum Retrov	2.523	J Clin Microbiol	3.965
Annu Rev Microbiol	11.447	J Gen Virol	3.248
Antimicrob Agents Chemother	4.562	J Infect Dis	4.910
Antivir Ther	9.240	J Med Virol	2.881
Appl Environ Microbiol	3.688	J Neurovirol	2.701
Cell Microbiol	4.557	J Virol	5.622
Clin Infect Dis	3.545	Microb Drug Resist	2.600
Clin Microbiol Rev	10.652	Microbial Ecol	2.891
Curr Opin Microbiol	7.476	Microbiol Mol Biol R	19.179
Curr Top Microbiol	3.554	Microbiol-SGM	2.846
Emerg Infect Dis	5.968	Mol Microbiol	6.398
Environ Microbiol	3.276	Parasitol Today	6.134
FEMS Microbiol Ecol	2.847	Protist	2.574
FEMS Microbiol Rev	9.000	Rev Med Virol	5.050
Fungal Genet Biol	2.894	Sex Transm Dis	3.212
Helicobacter	2.737	Trends Microbiol	6.523
Infect Cont Hosp Epidemiol	2.620	Virology	3.270
Infect Dis Clin N America	2.460	Yeast	2.540
Infect Immun	4.212		
Int J Parasitol	2.814		

Tableau 6b : les sites et leurs publications (2 ans 2001-2002)

Mots clefs	Total publié	Publications sélectionnées (microbiologie)
Paris et Région parisienne		
Institut Pasteur	1416*	257
Bichat	668	46
Necker	670	44
Pitié	800	44
Bicêtre	331	41
Gif/Yvette	725	23
Orsay	641	20
Cochin	478	18
Créteil	499	17
Saint-Antoine	257	14
Robert Debré	237	13
Hôtel-Dieu	447	12
Rothschild	183	8
Georges Pompidou	150	6
Lariboisière	261	4
Beaujon	139	2
Beclère	105	2
Autres villes		
Marseille	1574	138
Lyon	2326	81
Bordeaux	1169	69
Lille	1126	62
Toulouse	1433	62
Montpellier	1507	51
Strasbourg	1482	37
Nantes	660	29
Tours	415	26
Dijon	521	25
Grenoble	1066	24
Clermont-Ferrand	355	20
Nancy	821	19
Caen	292	18
Nice	676	13
Poitiers	200	13
Rennes	653	11
Amiens	138	10
Rouen	413	9
Limoges	179	8
Besançon	278	7
Brest	191	6
Reims	221	6
Saint-Etienne	147	6
Angers	285	0

* ce nombre ne représente pas que les publications de l' Institut Pasteur, le nom Pasteur ayant été aussi sélectionné. En revanche, les publications microbiologie ont été triées.

Tous les articles retenus ont été examinés et chaque thème a pu être identifié et regroupé. Ce travail a confirmé les données qu'en première analyse nous avons sur les

grands pôles de recherche : incontestablement, l'Institut Pasteur représente la plus grande source actuelle de publications, suivi par Marseille qui représente à peu près la moitié des publications de l'Institut Pasteur dans le domaine sélectionné. A Paris, hors Pasteur, 4 sites se détachent : Bichat, Necker, la Pitié et Bicêtre. Il existe dans tous les cas, à Paris, une très forte thématisation, et dans pratiquement tous les cas, un des deux thèmes majeurs est représenté par le **Sida**. Le tableau associé permet d'identifier les domaines de performance des différents sites et de voir, par ailleurs, les domaines des sites d'expertise français. Par ailleurs, il permet par cette étude, qui comporte certainement des biais, de comparer la production des différents sites.

Tableau 7 : Les thèmes de recherche et les villes phare

HIV et Retrovirus >90		Bact. environnement 17		Shigella	
IPP	35	Lyon	17	IPP	7
Bordeaux	31	Toulouse	7	Neisseria	
Bichat	22	Rougeole		IPP	6
Pitié	20	Lyon	8	Necker	3
Marseille	15	Staphylocoques		Rage	
Montpellier	14	Lyon	7	IPP	6
Toulouse	10	Strasbourg	4	Gif/Yvette	6
Necker	8	Herpès		Yersina	
Lille	7	Lyon	5	IPP	5
Mycobactéries >30		Hélicobacter		Lille	7
IPP	23	Bordeaux	7	Grippe	
Pitié	7	IPP	4	IPP	5
Lille	5	Hépatites		E. coli	
Toulouse	4	Lyon	12	Toulouse	7
Bioterrorisme		Bordeaux	5	Virus animaux	
Marseille	84	IPP	10	Toulouse	5
IPP	64	Levures		Bordetella	
Lyon	27	(Candida, Crypto, Aspergillus)		Lille	8
R. atb/ antibiotiques 28		IPP	11		
Bicêtre	29	Listeria			
IPP	19	IPP	9		
Bichat	13	Necker	10		
<i>in vitro</i> Marseille	12	Bacillus anthracis			
Bordeaux	9	IPP	9		
Clermont-Ferrand	7	Spirochètes			
Bactéries émergentes		IPP	8		
Marseille	18	Poliovirus			
Paludisme		IPP	8		
IPP	10	Bacillus			
Marseille	6	IPP	7		
Trypanosome/Leishmanie					
Montpellier	8				
(Leishmanie) IPP	4				
Brucella					
Montpellier	9				

10. La production scientifique dans le domaine du bioterrorisme

Il n'y a **pas eu de promotion** de la recherche sur le bioterrorisme en France. Des équipes se sont développées indépendamment de toute politique nationale et **malgré** les difficultés à faire de la recherche dans ces domaines non prioritaires.

La meilleure manière d'évaluer la recherche scientifique actuelle dans le domaine du bioterrorisme est de prendre comme mots clés les microorganismes issus de la classification du CDC et de regarder sur 5 ans (1998-2002) **le nombre de publications** et la contribution de la France dans le domaine. Sur le tableau 8, ont été repérées thème par thème les publications réalisées dans le champ et celles dont les Français sont les investigateurs principaux. Pour ce faire, les domaines pour lesquels il existait moins de 350 publications ont été examinés entièrement afin de repérer l'ensemble des publications françaises. Pour les autres, le travail a été fait à l'inverse, c'est-à-dire que les leaders connus du champ ont été évalués, comme c'est le cas pour *Brucella* et pour les toxines (Botulisme et Clostridium). Enfin, pour les domaines extrêmement larges, en particulier ceux liés aux microorganismes de l'eau, le nombre de publications est tel, et le rapport avec le bioterrorisme tellement distant, que ce travail n'a pas été fait. La photographie actuelle de la situation montre, lorsqu'on ne retient que les publications en langue anglaise, que certains domaines sont très peu développés dans le monde (moins de 150 publications en 5 ans), tels que celui des rickettsies, celui de *Francisella tularensis*, celui de *Burkholderia* et celui des *Arenavirus*. Ces domaines ont aussi été repérés aux Etats-Unis et doivent faire l'objet d'un renforcement de priorité. La France, en fonction des domaines, est soit totalement absente (*Burkholderia*, *Pox virus*, alpha virus), parfois faiblement représentée comme dans les toxines et *Francisella tularensis*, *Flavivirus* et *Arenavirus*, ou représente une contribution notable et lisible sur le plan international comme dans le charbon, la peste, la fièvre Q, les rickettsioses et les virus Ebola et Marburg. Ces domaines sont d'ores et déjà des domaines d'excellence (tableau 8).

Tableau 8 : Publications sur le bioterrorisme - toutes publications en anglais. -

SOURCE PUBMED 1998-2002

Niveaux de priorité CDC	Type de danger	Bactéries	Nombre de publications langue anglaise 5 ans	Nombre de publications d'équipes françaises et investigateurs	% France	
A	BACTERIES 1998 à 2002	Bacillus anthracis	495	M. Mock IPP 38	8	
A		Yersinia pestis	318	E. Carniel IPP 11	5	
					D. Raoult Marseille 3	
A		Francisella tularensis	110	D. Raoult Marseille 2	2	
B		Brucella	749	JP. Liautard Montpellier 9	5	
					M. Ramuz Montpellier 20	
					JP. Gorvel Marseille 12	
B		Burkholderia mallei	25	0		0
B		Burkholderia pseudomallei	187	1		0.5
B		Chlamydia psittaci	191			
B		Coxiella burnetii	231	D. Raoult Marseille 47	21	
					Rodolakis Tours 2	
En cours de classement		Rickettsia rickettsii	55	D. Raoult Marseille 3	6	
B	Rickettsia prowazekii	59	D. Raoult Marseille 13	22		
A	Clostridium botulinum	539	MR. Popoff IPP 5	1		
Brucella et Chlamydia ont beaucoup de background						
B	TOXINES 1998 à 2002	Clostridium perfringens	642	MR. Popoff IPP 10	2	
		Ricinus communis	224			
B	Staphylococcal enterotoxin B	422				

A	VIRUS	Variola major or Smallpox	518		2	
	1998 à 2002	Filovirus or Ebola or Marburg	256	EMBL		13
				Grenoble	11	
				VE. Volchko	16	
A		Arenavirus (not lymphocytic choriomeningitis)	114	R.Charrel	5	5
B		Alphavirus (VEE, WEE, EEE) (not Semliki virus)	737		0	0
B		Flavivirus or Omsk virus or Kyasanur virus or alkurma virus	825		30	4
				DeLamballerie	11	
				V. Deubel	11	

Ce travail permet d'identifier les grandes faiblesses du champ, en particulier le domaine de la variole. Quelques équipes commencent à travailler sur la vaccine et la durée de la réponse immune (équipe Patrice Debré). Incontestablement, il faut rapidement encourager la recherche dans ce domaine. De la même manière, les recherches sur les toxines sont faibles. Il faut très certainement encourager la recherche appliquée dans ce domaine, en particulier sur le plan thérapeutique (anticorps). Enfin, *Francisella tularensis* est un domaine faible au niveau international, et plus particulièrement en France, et devrait faire l'objet d'une appel d'offres spécifique car cette bactérie est particulièrement inquiétante sur le plan du bioterrorisme.

Au total, on peut repérer en France, basés sur ces données 3 pôles de compétence. Un pôle à l'Institut Pasteur qui comprend la recherche sur le charbon, la recherche sur la peste et sur les toxines (64 publications). Un pôle à Lyon qui comprend la recherche sur les virus hémorragiques. L'équipe de l'Institut Pasteur et l'équipe Volchkov associées à une production scientifique de très grande qualité de l'EMBL de Grenoble 27 publications + 11 à Grenoble. Enfin, un troisième pôle à Marseille qui comprend les microorganismes intracellulaires (rickettsies, fièvre Q, Brucella) et les virus (*arenavirus* et *flavivirus*) (84 publications). Il existe des déficits majeurs dans les domaines des *Pox virus*, *Burkholderia*, *Chlamydia psittaci*, la toxine du ricin et les Alphavirus.

11. CONCLUSIONS

Cette partie du travail de saisie des **données réelles**, réalisée dans le cadre de cette mission, a été rendue plus particulièrement difficile par l'absence complète, dans le pays, de données d'évaluation aussi bien des financements spécifiques que de la production scientifique réelle. Il y a là un anachronisme et un archaïsme qui posent problème. Dans le cadre de cette mission, le rapporteur aurait aussi souhaité pouvoir donner des renseignements plus précis dans le domaine de **la valorisation** mais ceci n'a pas été possible car il n'existe pas non plus un site unique sur lequel ces données sont disponibles.

Enfin, il est notable que les thèmes précis de la recherche n'apparaissent pas et que, de ce point de vue, la recherche est en grande partie déconnectée de la demande sociale. C'est ainsi que le financement de la recherche médicale est beaucoup plus bas que dans les autres pays développés car les financements ne sont pas affectés à des thèmes en rapport avec la demande sociale, mais à des organismes qui ont leur propre logique. L'absence de mobilisation politique dans le domaine est très visible, ainsi seul l'ANRS bénéficie d'un financement décent, conséquence d'une mobilisation politique.

Il est souhaitable de permettre un meilleur développement de la recherche clinique et de la recherche appliquée avec une affectation des moyens reflétant mieux les forces réelles actuelles.

Enfin, la capacité à redévelopper, rapidement, une recherche sur un besoin social majeur, comme ici dans le cadre des maladies infectieuses ou ailleurs dans le cadre du cancer, est difficile à réaliser du fait que les acteurs sont des organismes et que la thématization de la recherche est rendue difficile par la dispersion des organismes.

Recommandations

- ❖ Il faut confier la mission à l'**Observatoire** des Sciences et Techniques d'une évaluation financière des différents champs de la recherche médicale, et plus particulièrement une évaluation précise des domaines de la recherche pour la microbiologie et les maladies infectieuses.

- ❖ Il faut poser la question du **financement général** de la recherche médicale et afficher les **grands thèmes** de recherche médicale déterminés par le pays.
- ❖ Il faut une **augmentation** très rapide du financement de la recherche médicale et afficher celui-ci.
- ❖ Il faut augmenter le financement de la **recherche en maladies infectieuses** et microbiologie.
- ❖ Il faut réfléchir à une augmentation massive du financement de l'INSERM au ministère de la Santé afin d'obtenir un **financement** décent de la recherche médicale.
- ❖ Il faut développer, par l'OST, une culture de **l'évaluation de la production scientifique** des pôles et des thèmes prioritaires pour le pays.
- ❖ Il faut développer l'appel à **l'expertise internationale**.
- ❖ Il faut réaliser un appel d'offres scientifique dans lequel le domaine du **bioterrorisme** soit clairement identifié.
- ❖ Il faut, par une démarche active, encourager un certain nombre de partenaires, en associant un financement, à mettre en route une recherche sur les **microorganismes** qui ne sont **pas**, actuellement, **couverts** par la recherche française. Ceci devrait inclure l'INRA avec un pôle sur les *Burkholderia*, le CNRS, l'armée et l'Institut Pasteur sur les Pox virus en général. Il existe une unité (Patrice DEBRE) commençant un travail sur ce domaine, domaine de la vaccine et sur *Chlamydia psittaci* (les personnes en charge du Centre National de Référence n'ont pas les moyens de travailler sur ce microorganisme). Par ailleurs, les alpha virus devraient faire l'objet de travaux de recherche, peut-être dans le cadre des équipes lyonnaises.

2 - RAPPORT SUR LE P4 FRANCAIS

Le laboratoire de niveau de sécurité biologique 4 s'impose pour la manipulation des agents pathogènes du groupe 4 qui comprend les virus de la variole (majeur, mineur et virus de la variole blanche), le bacille du charbon (en culture massive), le virus Ebola, le virus Junin, le virus Lassa, le virus Machupo, le virus des fièvres hémorragiques Crimée-Congo, et le bacille tuberculeux multirésistant. Un tel laboratoire est nécessaire pour manipuler les agents virulents pour l'homme, **mortels, non traitables** par les antibiotiques, **non prévenus** par la vaccination, et susceptibles d'être transmis par **aérosol**. Par exemple, les mutants grippaux (non susceptibles d'être protégés par la vaccination) sont aussi amenés à être manipulés dans ces conditions. Ce niveau de sécurité est justifié pour protéger les investigateurs et le public environnant, qui doit être prémuni d'une contamination par un contrôle rigoureux des microorganismes.

Le P4 français a été construit sur l'initiative privé de Monsieur Charles MERIEUX et par le truchement de la fondation Mérieux. Il est le dernier construit dans le monde. A ce titre, il constitue un des meilleurs équipements, si ce n'est le meilleur, en particulier pour la manipulation des singes. Pour l'habiter scientifiquement, l'Institut Pasteur a été contacté. L'aspect scientifique a été pris en charge par une équipe de quelques personnes (dirigées par Vincent DEUBEL) afin de travailler sur les virus des fièvres hémorragiques. Par ailleurs, l'université de Lyon a recruté un scientifique russe, (Dr VOLCHKOV) pour travailler sur la fièvre d'Ebola. Il n'est pas actuellement totalement occupé et les équipes scientifiques en place ne sont probablement pas susceptibles de générer l'ensemble des projets scientifiques nécessaires au pays. Le coût annuel de fonctionnement du laboratoire P4, tel qu'il est assuré par la Fondation Mérieux, est actuellement de 2 millions d'Euros par an.

Aux Etats-Unis, la structure de recherche (NIH) et la structure de surveillance (CDC), associées à des initiatives privées, ont projeté la réalisation d'un parc de 7 à 9 P4 dans les 10 ans à venir sur le territoire américain (2 au CDC d'Atlanta, un à Fort Detrick (MD), 2 pour le NIH (Montana et Maryland), un à Los Alamos (NM), un à Davis (Californie) et un à Galveston (Texas). Par ailleurs, a été construit récemment un P4 en

Suède qui est fonctionnel, et 2 P4 en Allemagne. Le P4 géant anglais militarisé est incomplètement réalisé.

Un P4 pose différents types de problèmes de sécurité :

Un **problème de personnel** pour les gens qui y pénètrent et qui manipulent des agents très dangereux (en général sans possibilité thérapeutique). Il implique une réelle technicité qui nécessite une longue formation préalable.

Un **problème général**, car ces P4 sont des dépositoires de souches extrêmement dangereuses, et il importe de s'assurer qu'elles ne soient pas diffusées.

Il est possible schématiquement de diviser les fonctions d'un P4 en une **fonction d'accueil** pour des projets de recherche, une **fonction de formation** par une équipe formée sur place aux techniques de manipulation dans un laboratoire P4 et une **fonction de sécurité** permettant la gestion d'une collection d'agents extrêmement infectieux afin d'éviter leur dispersion, et une fonction **de diagnostic**.

1. Intérêt pour la France de financer un P4

Il faut développer **la recherche** dans le domaine des infections à microorganismes dangereux et contagieux et plus particulièrement dans le cadre du bio-terrorisme. En effet, on redoute l'arrivée de cas de varioles mais aussi de souches de charbon ou de peste rendues multirésistantes. Les essais thérapeutiques et vaccinaux sur les fièvres hémorragiques sont nécessaires, y compris en utilisant des souches proches du virus de la variole, comme le Camel Pox Virus. Sur le plan thérapeutique, la production de ces virus, leur séquençage et la production de protéines spécifiques de ces virus permettra de désigner des cibles possibles d'antiviraux. L'existence d'animaux dans le P4 autorisera le développement de modèles expérimentaux permettant d'évaluer les stratégies vaccinales et thérapeutiques. L'émergence de pathogènes respiratoires non protégés par la vaccination est malheureusement à prévoir. Ainsi, parmi les virus grippaux, un mutant tel que celui du virus de la grippe espagnole (qui a tué 20 millions de personnes en 1918) peut réapparaître du jour au lendemain. Il a été évalué qu'il faudrait 2 ans pour pouvoir réussir à produire une souche vaccinale protectrice et l'ensemble des

éléments initiaux de travail sur des souches aussi virulentes ne pourraient être réalisés qu'à l'intérieur d'un P4.

Sur le plan du **potentiel scientifique**, la capacité française à travailler sur ces pathogènes (et à les comparer éventuellement à des souches nouvelles) est liée à l'existence d'un P4 reconnu qui permettra d'accueillir les équipes de recherche, les souches et de leur assurer un conservatoire (en effet, dans la situation actuelle, nous sommes partiellement démunis car nous n'avons pas de collection nationale ni européenne de virus et les laboratoires américains ne nous les enverront que si la sécurité est garantie). Il existe 3 équipes à Lyon, deux équipes détachées de l'Institut Pasteur (V. DEUBEL et H. ZELLER) et une équipe universitaire d'un enseignant russe recruté pour l'occasion, particulièrement compétente sur Ebola (VOLCHKOV). Il existe par ailleurs 2 équipes de chercheurs à Marseille, universitaires (Xavier de LAMBALLERIE et Rémy CHARREL) et militaires (Dr TOULOU et Dr DURAND) et 2 à Grenoble, CNRS (RUI GROK et WEISSEHORM) et militaires (Docteur JOUAN, Docteur GARIN). Ces équipes constituent pour l'instant la base des équipes scientifiques susceptibles de travailler sur le sujet dans le P4 (voir bibliographie en annexe).

La formation est aussi un élément majeur dans ce cadre. La population scientifique, civile ou militaire, doit être entraînée à manipuler dans un P4. Les règles y sont particulièrement drastiques et le temps de formation très long. On y évolue dans un scaphandre. Le travail est particulièrement pénible. Chaque geste est compté et les conditions de sécurité y sont draconiennes. Par ailleurs, le maintien d'un ensemble de techniciens et de chercheurs compétents est indispensable pour faire face à une situation de crise.

Sur le plan **diagnostique**, il faut pouvoir diagnostiquer et identifier, dans des prélèvements, des virus extrêmement pathogènes, en particulier ceux des fièvres hémorragiques. A cet égard, la France occupe une place particulièrement exposée, car les virus des fièvres hémorragiques sévissent plus particulièrement en Afrique noire francophone. Ainsi, des patients, mais aussi des prélèvements, risquent d'arriver dans le pays. La manipulation des virus doit pouvoir permettre de développer des tests diagnostiques utilisables partout, soit par sérologie soit par PCR et ceci nécessite la

mise au point de méthodes d'inactivation des virus au moment du prélèvement. En effet, les prélèvements sont actuellement inactivés directement dans les P4, ce qui est une perte considérable de temps et d'énergie. La solution par irradiation utilisait une Gamma caméra à un coût considérable. La mise au point de tubes contenant des agents détergents ou inhibants permettant l'inactivation des virus est un élément essentiel. Elle permettra de réaliser les sérologies et les diagnostics moléculaires directement dans les endroits où ces prélèvements ont été faits.

2. Organisation

2.1. La sécurité

L'ensemble de la sécurité doit pouvoir être assuré par l'Etat, avec un contrôle à **l'entrée** (badges électroniques) et une sécurité à **l'intérieur** du laboratoire, avec des techniciens formés à la sécurité et ayant une compétence technique, de façon à pouvoir accompagner à tout moment les chercheurs dans le laboratoire P4. Pour des raisons de santé (en cas de malaise ou d'accident) et de sécurité, il n'est pas possible de laisser un chercheur seul dans le laboratoire P4. Les 2 systèmes de sécurité, interne et externe, auront la responsabilité des entrées et de la gestion des virus à l'intérieur. Il faut envisager au moins un ingénieur et 3 techniciens pour pouvoir assurer une ouverture de 8.00 h à 18.00 h, 5 jours par semaine, qui pourraient être les heures ouvrables et de 8.00 h à 12.00 h le samedi et le dimanche. La gestion d'une **collection nationale** d'agents infectieux NSB4 doit être mise en place.

2.2. L'éducation

L'équipe en place a déjà commencé la formation des acteurs intervenants ponctuels. Cette formation pourrait comporter des formations à moyen et long terme avec une formation théorique puis une formation pratique associées à des matériels audiovisuels autorisant une préformation à distance (nous avons à Marseille pour le P3 commun, qui fonctionne en libre service, réalisé un CD ROM permettant une première initiation au travail dans des conditions de sécurité). Cette formation devra permettre de créer un vivier disponible en cas de nécessité. Il est possible de faire créer un **cours**

spécifique, comportant des **travaux pratiques** afin d'initier une compétence dans ce domaine. 10 à 20 étudiants nationaux ou internationaux pourraient y participer. Le coût des cours sera assuré par l'institution à laquelle appartient l'étudiant ou dans le cadre d'une bourse de l'Etat. Ce cours donnerait des droits à un **brevet de compétence** à la manipulation en P4. Sur le plan du personnel, différents ingénieurs et techniciens participeront à la formation. Ceci pourrait constituer un diplôme d'université ou un diplôme de l'Institut Pasteur. Ce diplôme (ou une reconnaissance d'un équivalent sur dossier attesté par une manipulation préalable en P4, ailleurs qu'en France) sera nécessaire pour être investigateur principal à l'intérieur du P4.

3. Les expériences scientifiques

Sur le plan scientifique, 3 niveaux pourront être envisagés :

- ◆ **Le niveau local** : il existe des équipes sur place qui ont vocation à travailler à l'intérieur du P4, une équipe universitaire et une équipe de l'Institut Pasteur. Ces équipes doivent être prioritaires, avec celles de l'armée, après validation de leur projet scientifique par le conseil scientifique dans l'utilisation du P4. Il est envisageable de prévoir annuellement un quota pour ces équipes.
- ◆ **Un deuxième niveau** est celui d'équipes françaises postulant dans le cadre d'un appel d'offre national à une action incluant des agents pathogènes de niveau de sécurité P4 pour lequel l'Etat contribuera par la mise à disposition du P4. Le principal investigateur devra avoir le brevet de manipulation ou être associé à une équipe locale.
- ◆ **Le troisième niveau** est celui des **équipes étrangères** (pour les plages de temps restant disponibles), pour lesquelles l'évaluation scientifique suivra le même cours, mais l'acceptation sera aussi liée à une facturation basée sur le coût évalué sur des bases de coûts journaliers. Le principal investigateur doit répondre aux mêmes exigences que pour les projets français.

Le personnel technique et vétérinaire de base est attaché à la structure. Un vétérinaire vacataire (ou mieux une convention avec l'école vétérinaire) devra être

disponible de même qu'un Ingénieur d'Etude et 3 techniciens animaliers. Le coût des réactifs et des consommables pèsera sur les équipes scientifiques.

Par ailleurs, il est indispensable de prévoir, parallèlement à l'utilisation du P4, peut-être dans les locaux du laboratoire Mérieux, une réservation de surface modulable en terme de **secrétariat et de bureaux** pour pouvoir accueillir les équipes qui viendront travailler sur le site. En effet, il faudra pouvoir installer les chercheurs dans un bureau avec une ligne internet, une ligne téléphonique et de l'électricité pour qu'ils puissent poursuivre leur travail quand ils ne sont pas à l'intérieur du P4.

4. La gestion

La gestion doit pouvoir s'appuyer sur une **direction**, un **conseil d'administration** et un **conseil scientifique**. La direction devrait être l'objet d'un appel d'offres pour nommer un directeur contractuel, bénéficiant d'émoluments raisonnables, qui sera en charge des 3 aspects du P4, **formation**, **sécurité** et **recherche**. Le conseil d'administration a la responsabilité de vérifier le contenu de l'enseignement et des travaux pratiques, le coût éventuellement facturé pour ces différentes prestations, la mise en place et la coordination des programmes scientifiques validés par le conseil scientifique et l'équilibre budgétaire devant le conseil d'administration. Le conseil d'administration peut prendre la forme d'un GIS entre les différentes parties (Institut Pasteur, INSERM, CNRS, DGA, Fondation Mérieux, éventuellement d'autres). Il importe de prévoir d'avoir des officiers de sécurité à ce stade-là qui doivent pouvoir refléter la position du SGDN sur les projets et les candidats dans l'objectif de la sûreté nationale. Le fait d'intégrer le SGDN à ce niveau permettra sans doute de résoudre des problèmes (par exemple, il est actuellement difficile d'importer les souches du CDC car il existe des blocages administratifs à ce niveau). Le conseil scientifique pourrait être constitué de personnels nommés par les institutions utilisatrices potentielles, associées à des personnalités nommées *es qualité* sur leur production scientifique. Le conseil scientifique examinera les propositions et hiérarchisera sur le plan scientifique mais la décision finale sera réalisée par le conseil d'administration sur proposition du directeur,

en tenant compte de l'avis de l'officier de sécurité et des besoins de l'enseignement. La priorité sera définie par le directeur après avis du CA ou en urgence en cas de crise.

Au total, l'objectif est que l'Etat mette à la disposition du pays un équipement de très grande qualité en optimisant son utilisation pour des objectifs d'éducation et de connaissance scientifique, tout en permettant d'avoir une sécurité optimale.

Recommandations

- ❖ L'état doit assurer la **gestion et l'entretien des P4**.
- ❖ Il faut, dans son périmètre, prévoir **des bureaux** pour les investigateurs associés.
- ❖ Il faut créer une **formation diplômante** pour les utilisateurs.
- ❖ Il faut mettre au point et valider les techniques **de contamination** des virus dangereux.
- ❖ Il faut faire un **appel d'offres** d'utilisation du P4, gratuite pour les équipes françaises et payante pour les équipes étrangères.
- ❖ Il faut constituer une **collection** de virus extrêmement pathogènes dans le P4.

3 - RENFORCER LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DU BIO-TERRORISME

Pour renforcer la recherche dans le domaine du bioterrorisme, il faut **attirer les chercheurs** et les scientifiques dans le monde des maladies transmissibles et en particulier dans le domaine des maladies émergentes et des pathogènes reconnus dans le domaine du bioterrorisme. Il faut renforcer les capacités structurelles du pays en utilisant une double approche :

- une démarche dirigée et active de la part de l'Etat, identifiant et renforçant les pôles susceptibles de permettre un développement de la connaissance,
- une action plus ouverte en organisant un **appel d'offres**, richement doté autorisant le maximum d'équipes à postuler, éventuellement dans le cadre d'un changement thématique. L'objectif de la recherche dans le bioterrorisme est un objectif à court et à moyen terme. Ceci diffère, pour la recherche, des habitudes actuelles. En effet, il s'agit de trouver des **solutions** à des problèmes qui risquent de se poser de manière urgente et avec un objectif pratique.

1. Les objectifs structureaux

Il faut développer comme aux Etats-Unis **les centres** régionaux d'excellence, ce qui pourra se faire dans les infectiopôles.

Les projets de microbiologie pourraient comporter trois domaines : un **domaine fondamental**, un **domaine appliqué**, en particulier aux pathologies orphelines du sud et un troisième domaine consacré au bioterrorisme. Compte-tenu de la diversité des sources de financement possibles dans le cadre du bioterrorisme, il serait utile de constituer une base d'experts communs afin que les experts aient une vision complète des demandes de financement et puissent ensuite conseiller le ministère avec une véritable analyse de tous les financements dans ce domaine. Ainsi, les financements de santé, par le PHRC, ceux éventuellement de l'INSERM ou d'un appel d'offres lancé par le ministère

de la recherche ou par le ministère de la défense, bénéficieraient d'expertises communes.

2. Infrastructures

L'organisation de la recherche butte sur des problèmes d'infrastructure. En effet, les unités ou les instituts fédératifs ne comportent pas d'infrastructure vraie. Il serait essentiel dans un projet prospectif, après avoir identifié un certain nombre de sites (infectiopôles) mélangeant des compétences médicales, épidémiologiques, de recherche, de surveillance et de valorisation, de proposer des **niveaux d'équipement** permettant de faire face aux besoins, en particulier en terme de laboratoires de sécurité. Par ailleurs, ces pôles pourraient bénéficier d'une mutualisation du personnel ingénieur, permettant le développement technique des différents sites, en particulier en terme de génétique, de protéomique et de transcriptome. C'est ainsi qu'à l'égal de ce qui est proposé aux Etats-Unis, on pourrait imaginer de consacrer la moitié du financement destiné à la recherche dans le domaine de la microbiologie et du bioterrorisme à l'installation et au fonctionnement d'infrastructures, tandis que l'autre moitié serait proposée à la réalisation de projets.

Il faut augmenter la capacité de recherche, d'une part, par la prise en charge du **P4 lyonnais** (voir le chapitre) et, d'autre part, en augmentant la capacité de recherche par la construction de P3, en particulier de P3 animaliers (un vaste P3 de cet ordre est en construction à Tours sous la responsabilité de l'INRA). Ceci pourrait être coordonné entre la **Santé et la Recherche**, de manière à permettre le développement de P3 dans l'ensemble **des CHU** (doubles P3) pour permettre une utilisation toute l'année, malgré les fermetures liées à la maintenance et, d'autre part, la construction de vastes P3 en association avec **l'INRA** et les **écoles vétérinaires** de manière à développer les modèles expérimentaux. En effet, la capacité de manipulation animale en laboratoires de sécurité est à augmenter afin de permettre de développer en toute sécurité, et dans des conditions dignes pour les animaux, les différents modèles expérimentaux. Parmi les besoins les plus urgents, la réalisation de modèles d'infection par **aérosol** sur gros animaux est essentielle. Il existe une compétence dans le pays, à la

DGA et à l'INRA, enfin au CNRS (en particulier pour les études de poudre et de ciment), et il serait essentiel de mettre en place une force commune (qui pourrait être pilotée par l'INRA et la DGA) sur les études par aérosols afin de développer ce domaine.

Les collections de souches sont un élément majeur. Nous sommes dans une situation de dépendance complète actuellement à l'égard de l'ATCC, qui est la collection de souches américaines. Ceci signifie que, en virologie, il n'existe aucun autre soucier mondial, pas plus que pour les bactéries intracellulaires. Les souciers européens ne comprennent que des microorganismes poussant sans support cellulaire. Il est indispensable de créer en France, et éventuellement dans le cadre européen, une collection de souches de microorganismes poussant en association avec les cellules (bactéries intracellulaires et virus). Par ailleurs, il faut développer spécifiquement des **collections de souches d'agents pathogènes** dans le cadre du bioterrorisme. La collection de souches virales, y compris les bactériophages, pourrait être développée avec une coordination de l'Institut Pasteur. Les collections de souches plus particulièrement pathogènes doivent être délocalisées à proximité des sites où l'on est susceptible de les manipuler (bactéries intracellulaires, Arbovirus et virus transmis par les tiques à Marseille, virus de type P4 à Lyon, bactériophages à Toulouse, autres virus à l'Institut Pasteur Paris). Ce développement des collections de souches justifie un **financement spécifique**.

Par ailleurs, il faut, d'ores et déjà et dans le cadre des réglementations des lois Huriet et Mattei, constituer des **collections de prélèvements humains** de patients infectés par les agents du bioterrorisme pour mettre au point les techniques de diagnostic. Il est indispensable d'étudier les conditions légales permettant la condition de tels prélèvements. Ceci pourrait être confié à l'INSERM.

Enfin, structurellement, il faut trouver un mécanisme, au niveau de l'état, de **financement de la recherche industrielle** dans ce domaine. En effet, les conditions de vente des produits à cette fin sont exclusivement liées aux besoins de l'Etat. Dans ces conditions, on ne peut pas se fier au marché pour répondre à des objectifs dépendant purement de la décision politique. Il est donc nécessaire d'avoir une réflexion et un financement spécifique dans ce domaine, permettant le développement de la recherche.

Ceci est essentiel sur le plan stratégique pour la France qui accuse un retard en biotechnologies. Cette fenêtre permettrait peut-être de rattraper, au moins dans un domaine, la compétition mondiale.

3. Les objectifs fonctionnels - Le diagnostic

Il faut développer dans l'objectif diagnostique la génomique, qui est aussi un programme prioritaire aux Etats-Unis. Il est à noter que des appels d'offre de séquence microbienne ont été développés en Angleterre et aux Etats-Unis alors que la situation en France est restée confuse. Il est souhaitable d'utiliser le Centre de National de Séquençage pour 20% de ses capacités (400.000 lectures) à séquencer les microorganismes pathogènes, en particulier ceux susceptibles d'être associés au bioterrorisme. La multiplication des séquençages de souches est essentielle pour désigner des amorces afin de réaliser du diagnostic pour recherche des gènes ou des régions intergéniques, pour identifier et tracer des souches potentielles de bioterrorisme. Je propose que cette capacité de séquençage soit utilisée pour réaliser la première étape du séquençage des microorganismes pathogènes et que le centre de séquençage fournisse 8 équivalents génomiques pour les microorganismes pathogènes sélectionnés, en laissant aux génopôles la finition du séquençage microbien des génomes des microorganismes sélectionnés. Ainsi, les 2 génopôles à orientation séquençage en microbiologie, celui de **l'Institut Pasteur** (pour 150.000 lectures) et celui de **Marseille** (pour 150.000 lectures), choisiraient des microorganismes, les prépareraient et fourniraient les clones au centre de grand séquençage qui séquenceraient 8x du génome. Les 2 génopoles ont été évalués favorablement sur ce thème par l'EMBO. Le Comité Scientifique du CNS sélectionnerait les dossiers (dont 100.000 lectures pour d'autres centres). Cette décision permettrait immédiatement de mettre la France dans des conditions lui permettant de devenir compétitive dans ce domaine et de contribuer à la connaissance sur les pathogènes dont elle a la meilleure expérience. Cet effort au niveau du centre de grand séquençage doit être associé à un effort spécifique des 2 génopôles (Institut Pasteur et Marseille) pour les aider à passer le cap de l'accélération des besoins génomiques. Ces **moyens spécifiques** affectés pour cette tâche pourraient

consister sur chacun des sites en 2 ingénieurs + 2 techniciens et le financement des réactifs (200.000 Euros).

4. La protéomique

Celle-ci va avoir dans les années à venir un intérêt considérable, en particulier pour la mise au point des **techniques sérologiques** qui seront basées cette fois sur des protéines isolées, immunogènes, reconnues et susceptibles d'être testées. Pour pouvoir mettre en place une telle stratégie, il faut cultiver et purifier les microorganismes, étudier leur migration sur gel bidimensionnel (ou en chromatographie), repérer les protéines les plus immunogènes, les identifier (pour séquençage ou la spectrométrie de masse), cloner leurs gènes, les exprimer et tester des collections de prélèvements humains pour évaluer la qualité du diagnostic. Il est à noter que ceci a non seulement un intérêt dans le domaine du bioterrorisme mais dans celui des maladies infectieuses en général. Le matériel nécessaire pour une telle approche consiste, en dehors des potentiels microbiologiques qui peuvent être situés à distance en la **capacité d'analyse des gels**, une capacité en **séquence protéique** et une capacité en **spectrométrie de masse**. Je suggère que tous les pôles associés au bioterrorisme bénéficient de cet équipement minimal qui pourraient être évalués à 250.000 Euros par site. Le personnel nécessaire là encore consiste en un ingénieur, 2 techniciens et une secrétaire par site (150.000 Euros).

5. Développer les outils diagnostiques

Ceci consiste en la mise au point de **techniques de culture** pour les microorganismes les plus difficiles (culture axénique des microorganismes intracellulaires, cultures optimisées), de la mise au point de **techniques moléculaires**, sondes et PCR, et de détection antigéniques par des anticorps (polyclonaux ou monoclonaux), permettant le diagnostic d'espèces mais aussi de l'isolat en cause, ce qui permet la traçabilité des agents pathogènes. Ces techniques pourront utiliser les séquences complètes de génomes comparatifs quand celles-ci seront disponibles. Là encore, il est nécessaire d'avoir des **collections de prélèvements** humains pour évaluer

ces techniques. Par ailleurs, ce domaine doit faire l'objet d'un co-développement **avec l'industrie** car il existe actuellement des appareils de taille extrêmement modeste (20 cm sur 20) permettant de traiter de la PCR en temps réel en moins de 40 minutes et évitant toute préparation préalable. Ce type de matériel (par exemple commercialisé par Cepheid aux Etats-Unis ou I DI au Canada) devrait faire l'objet d'un investissement car il permet de résoudre le problème de l'implantation dans tous les laboratoires diagnostiques de matériel permettant d'être performant dans la recherche d'agents du bioterrorisme.

6. Objectifs thérapeutiques

Il faut développer les techniques de détection de la résistance aux antimicrobiens des agents du bioterrorisme. Ceci doit pouvoir se faire en utilisant des techniques de détection rapide de la susceptibilité aux antibiotiques et par détection des séquences nucléiques associées à la résistance. Cet élément est essentiel au cours d'une épidémie car la mise en évidence d'une résistance à un agent trouvé au cours d'une épidémie va orienter toute la **stratégie de thérapeutique empirique** prescrite ultérieurement.

Il faut développer la recherche et la production **d'anticorps** polyclonaux et monoclonaux protecteurs. Ceci plus particulièrement dans le domaine des maladies mal traitées actuellement ou traitées exclusivement par les anticorps. Les domaines prioritaires sont le botulisme et la toxine du ricin.

Plus en amont, il faut développer la recherche rationalisée pour les antiviraux en associant **biologie structurale et bio-informatique** pour tenter d'identifier les molécules potentielles qui devront être criblées ultérieurement. Ceci pourrait être réalisé sous l'égide du CNRS qui pourrait faire un congrès exceptionnel français en réunissant les structuralistes, les bio-informaticiens et les personnes capables de faire du criblage moléculaire. Des voies alternatives, telle que l'utilisation **des bactériophages** dans le traitement de ces agents, doivent être favorisées.

7. Prévenir par le vaccin ou le renforcement de l'immunité naturelle

Un élément essentiel est de développer la recherche sur les **adjuvants d'immunité** et sur le **système Toll** qui est actuellement le système de défense naturel le moins bien connu parmi les derniers identifiés : identifier les agents de la réponse immune aux agents de bioterrorisme. Ceci doit pouvoir être réalisé par les techniques traditionnelles, et par les techniques de lecture de **transcriptome**, utilisant des **puces à ADN** évaluant les réponses de l'hôte et du microbe. Ceci nécessite l'existence de modèles expérimentaux et de prélèvements d'origine humaine.

Développer la capacité **d'évaluation clinique** des vaccins est un élément important. Il serait essentiel dans un cadre plus général de désigner une structure spécifique de l'AFSSAPS qui s'associerait à ce domaine, avec peut-être la création d'un centre national de référence de la vaccination (voir chapitre vaccin).

Développer les vaccins contre les agents de bioterrorisme nécessite des approches en amont pour choisir et désigner les molécules et en aval pour la création de modèles expérimentaux permettant de tester ces vaccins. Ceci fait intervenir la protéomique, encore une fois, les modèles informatiques et la biologie structurale, les modèles animaux et les techniques de production d'anticorps.

8. Organisation

Il serait utile de mettre en place une commission de réflexion sur **l'affectation de moyens spécifiques**, associée à la création d'infectiopôles. Il faut vraisemblablement créer un Institut de recherche pour les maladies infectieuses et le bioterrorisme, rattaché à l'INSERM mais autonome, qui fonctionnerait comme une agence de moyens. Ceci permettrait de répartir des fonds concernant l'équipement, les fléchages d'un certain nombre de postes pour pouvoir permettre le développement cohérent de pôles pour les agents identifiés. Cet institut pourrait être mixte comprenant des responsables désignés par le ministère de la recherche, celui de la santé, et celui de la défense. Par ailleurs, géré par cet institut, un appel d'offres large financé par les 3 ministères pourrait se mettre en place avec peut-être une répartition des objectifs par ministère.

Le PHRC pourrait se consacrer aux techniques très directes de diagnostic, par exemple. Quoiqu'il en soit, il est essentiel que le noyau dur de l'évaluation scientifique soit constante dans ces différents appels d'offres, de manière à ne pas multiplier les différentes instances avec des financements redondants ou contradictoires, pour obtenir, y compris, si le financement de la décision et la gestion du financement reste à son administration d'origine, que l'évaluation scientifique soit collective.

Recommandations

- ❖ Créer une direction spécifique pour la recherche en maladies infectieuses et le bioterrorisme, éventuellement dans le cadre d'un institut rattaché à l'INSERM.
- ❖ Créer un comité ad hoc pour évaluer les **besoins structurels** par site et créer les **infectiopôles**.
- ❖ Prendre en charge le P4 de Lyon avec une gestion par l'INSERM et **aide à la construction** de laboratoire NSB3 et A3.
- ❖ En matière de séquençage, réserver **20% des capacités de centre national** aux organismes pathogènes pour l'homme. Affecter des moyens spécifiques aux 2 génopoles (Pasteur et Marseille), investir dans le domaine.
- ❖ Créer des **souchiers** pour les microorganismes associés aux cellules : virus et bactéries (avec I. Pasteur) et des **collections de prélèvements**.
- ❖ Développer les **modèles expérimentaux**, en particulier d'infection par aérosol.
- ❖ Développer la **recherche thérapeutique** dans les Instituts (en particulier avec le CNRS et dans le monde industriel).
- ❖ Mettre en place un **appel d'offres** ouvert de 20 M€ permettant le recrutement de personnels et d'étudiants dans le domaine du bioterrorisme en réservant la moitié du budget à des applications pratiques.
- ❖ Faire un appel de 20 M€ à **destination des industriels** et des start-up pour développer la recherche diagnostique et thérapeutique.

Coût

50 ME/an = 1/4 réponse US rapportée à la population

L'évaluation du coût supplémentaire induit par ce programme (50 M€) représente 1/4 de l'effort des Etats-Unis rapporté à la population dans le seul domaine du bioterrorisme, et l'équivalent du budget de l'ANRS.

Aides Séquençage	0,6 M€
<hr/>	
(Institut Pasteur + Marseille)	
Infectiopôles (O.4 X 6)	2,4 M€
<hr/>	
P4 Lyon	1,5 M€
<hr/>	
Modèles Expérimentaux	
DGA et INRA	0,3 M€
20% du potentiel du séquençage du CNGS	1,2 M€
<hr/>	
Souchier virus Institut Pasteur	
Spécialisé Lyon	
Spécialisé Marseille	
<hr/>	
INSERM :	
Aide collections prélèvements	0,3 M€
<hr/>	
Humains	
<hr/>	
Aide / Financement Recherche	
Industrielle et produits diagnostiques	20 M€
<hr/>	
Appel d'offre ouvert	
(Comprenant personnel, post doc	
et bourses de thèse)	20 M€
<hr/>	
Aide à l'investissement et à	
l'équipement pour la construction de	
laboratoires de sécurité NSB3	
(microbiologie etAnimalerie)	4 M€
<hr/>	

1. - PARIS

1. Le Site Necker - Institut Pasteur

Le site Necker-Enfants Malades réunit 22 unités de recherche dont 3 sont directement concernées par l'infectiologie : U570 de Xavier NASSIF (600 m², une animalerie affectée) ; l'unité de Christian BRECHOT (hépatites) et celle de Miroslav RADMAN (évolution des bactéries et mutations). Les thématiques de l'U570 sont associées à l'étude des facteurs de virulence de bactéries pathogènes intracellulaires (*Listeria monocytogenes* et mycobactéries) et extracellulaires (*Streptococcus agalactiae* et *Neisseria meningitidis*). Le groupe de Patrick TRIEU-CUOT travaille également sur *Streptococcus agalactiae* dans le cadre d'une convention Necker-Pasteur (Unité mixte Necker-Pasteur). L'U570 a une expertise particulière dans les domaines des méningites bactériennes, des infections à *Listeria*, de la résistance aux antibiotiques, de la taxonomie des streptocoques. L'U570 est adossée à un service hospitalier de microbiologie, qui réalise actuellement 25 millions de B et prend en charge l'ensemble des examens de bactériologie-virologie-parasitologie-hygiène du groupe hospitalier Necker-Enfants Malades. Ce laboratoire comporte un P2 pour la culture du VIH. Il héberge aussi le centre de référence du SIDA de l'enfant (C. ROUZIOUX) et l'équipe de virologie du Professeur ROUZIOUX a été labellisée (EA) sur un projet HIV en collaboration avec les infectiologues pédiatres et adultes. Cette équipe associant virologues et infectiologues réalise notamment une recherche clinique et épidémiologique sur la transmission verticale du HIV et sur le suivi des nouvelles drogues anti-HIV.

Sur le plan clinique, il existe à l'hôpital Necker un service de maladies infectieuses de 20 lits dirigé par Bertrand DUPONT avec comme adjoint Olivier LORTHOLARY. Ce service est particulièrement dévolu à la prise en charge des pathologies infectieuses complexes dues à des germes multi-résistants et des mycoses graves ; pour les secteurs pédiatriques, une grande expertise existe dans le service

d'Alain FISCHER où Stéphane BLANCHE prend en charge le SIDA de l'enfant, avec une recherche clinique très active.

2. Le Site HEGP

A l'hôpital Européen Georges POMPIDOU, il existe un service de microbiologie dirigé par Laurent GUTMANN (Paris 6), réalisant environ 20 millions de B, avec une unité de recherche sur la résistance aux antibiotiques dirigée par E. COLLATZ. De plus, est localisé à l'hôpital européen Georges POMPIDOU, le Centre de Référence des pneumocoques sous l'égide de Laurent GUTMANN et d'Emmanuelle VARON.

3. Les relations Necker-Pasteur

Les relations entre Necker et Pasteur sont privilégiées sous forme de plusieurs laboratoires mixtes (Patrick TRIEU-CUOT, Christian BRECHOT). Il existe de plus des contrats de recherche financés par Pasteur et par la faculté Necker (PTR-Necker Pasteur) favorisant les collaborations entre de jeunes équipes de Necker et de Pasteur.

4. L'IFR Necker

L'ensemble des unités de recherche de l'UFR Necker-Enfants Malades est organisé en institut fédératif des recherches IFR Necker-Enfants Malades. Cet IFR rassemble un certain nombre d'infrastructures (animaleries, génopôle, transcriptome, protéome, imagerie confocale, un microscope électronique, un projet d'imagerie petit animal...). Cette plate-forme constitue un lieu privilégié qui, en collaboration avec l'Institut Pasteur, pourrait parfaitement entrer dans une infectiopôle autour de termes qui permettrait de réaliser le continuum de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

Peut-être faudrait-il ajouter à la réflexion le site Cochin qui dépend aussi de Paris 5. En effet, il existe des liens privilégiés Necker-Cochin-Pasteur à l'hôpital Cochin. De plus, il est possible que C. POYART reprenne le service d'A. Philippon et il existe une structure qui s'occupe d'infectiologie. Enfin, JP LEVY est conseiller du Directeur de l'Institut Pasteur.

En pratique, il serait souhaitable de contractualiser Necker comme **centre référent du bioterrorisme** à Paris et développer les axes communs : HIV, mycoses, listérioses, résistances aux antibiotiques.

Bibliographie Necker

1. Aaron L, Lidove O, Yousry C, Roudiere L, Dupont B, Viard JP. Human herpesvirus 8-positive Castleman disease in human immunodeficiency virus-infected patients: the impact of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **2002**;35:880-2.
2. Altare F, Ensser A, Breiman A, et al. Interleukin-12 receptor beta1 deficiency in a patient with abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* **2001**;184:231-6.
3. Autret N, Dubail I, Trieu-Cuot P, Berche P, Charbit A. Identification of new genes involved in the virulence of *Listeria monocytogenes* by signature-tagged transposon mutagenesis. *Infect Immun* **2001**;69:2054-65.
4. Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. *Trends Microbiol* **2001**;9:15-8.
5. Bichr S, Rende-Fournier R, Vona G, et al. Detection of neutralizing antibodies to hepatitis C virus using a biliary cell infection model. *J Gen Virol* **2002**;83:1673-8.
6. Bourdeaut F, Quartier P, Alkaer G, Fischer A, Casanova JL, Blanche S. Propionibacterium acnes chest infections in patients with chronic granulomatous disease: case reports. *Clin Infect Dis* **2002**;34:853-4.
7. Buseyne F, Chaix ML, Rouzioux C, Blanche S, Riviere Y. Patient-specific cytotoxic T-lymphocyte cross-recognition of naturally occurring variants of a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24gag epitope by HIV-1-infected children. *J Virol* **2001**;75:4941-6.
8. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* **2002**;49 Suppl 1:31-6.
9. Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Abachin E, et al. Use of 16S rRNA gene sequencing for identification of nonfermenting gram-negative bacilli recovered from patients attending a single cystic fibrosis center. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3793-7.
10. Gaillot O, Bregenholt S, Jaubert F, Di Santo JP, Berche P. Stress-induced ClpP serine protease of *Listeria monocytogenes* is essential for induction of listeriolysin O-dependent protective immunity. *Infect Immun* **2001**;69:4938-43.
11. Garandeau C, Reglier-Poupet H, Dubail I, Beretti JL, Berche P, Charbit A. The sortase SrtA of *Listeria monocytogenes* is involved in processing of internalin and in virulence. *Infect Immun* **2002**;70:1382-90.
12. Gilberg S, Njamkepo E, Du C, I, et al. Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* **2002**;186:415-8.
13. Giraud A, Radman M, Matic I, Taddei F. The rise and fall of mutator bacteria. *Curr Opin Microbiol* **2001**;4:582-5.
14. Gomez A, Ladire M, Marcille F, Nardi M, Fons M. Characterization of I SRgn1, a novel insertion sequence of the IS3 family isolated from a bacteriocin-negative mutant of *Ruminococcus gnavus* E1. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:4136-9.

15. Gordien E, Rosmorduc O, Peltekian C, Garreau F, Brechot C, Kremsdorf D. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. *J Virol* **2001**;75:2684-91.
16. Herz K, Vimont S, Padan E, Berche P. Roles of NhaA, NhaB, and NhaD Na(+)/H(+) Antiporters in Survival of *Vibrio cholerae* in a Saline Environment. *J Bacteriol* **2003**;185:1236-44.
17. Hue S, Cacoub P, Renou C, et al. Human leukocyte antigen class II alleles may contribute to the severity of hepatitis C virus-related liver disease. *J Infect Dis* **2002**;186:106-9.
18. Kayal S, Lilienbaum A, Join-Lambert O, Li X, Israel A, Berche P. Listeriolysin O secreted by *Listeria monocytogenes* induces NF-kappaB signalling by activating the I kappaB kinase complex. *Mol Microbiol* **2002**;44:1407-19.
19. Leruez-Ville M, de Almeida M, Tachet A, et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS* **2002**;16:2267-73.
20. Leruez-Ville M, Duloust E, Costabliola D, et al. Decrease in HIV-1 seminal shedding in men receiving highly active antiretroviral therapy: an 18 month longitudinal study (ANRS EP012). *AIDS* **2002**;16:486-8.
21. Lety MA, Frehel C, Berche P, Charbit A. Critical role of the N-terminal residues of listeriolysin O in phagosomal escape and virulence of *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol* **2002**;46:367-79.
22. Lety MA, Frehel C, Dubail I, et al. Identification of a PEST-like motif in listeriolysin O required for phagosomal escape and for virulence in *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol* **2001**;39:1124-39.
23. Lu W, Andrieu JM. In vitro human immunodeficiency virus eradication by autologous CD8(+) T cells expanded with inactivated-virus-pulsed dendritic cells. *J Virol* **2001**;75:8949-56.
24. Matic I, Babic A, Radman M. 2-Aminopurine Allows Interspecies Recombination by a Reversible Inactivation of the *Escherichia coli* Mismatch Repair System. *J Bacteriol* **2003**;185:1459-61.
25. Matysiak-Budnik T, Heyman M, Candalh C, Lethuaire D, Megraud F. In vitro transfer of clarithromycin and amoxicillin across the epithelial barrier: effect of *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* **2002**;50:865-72.
26. Merino D, Reglier-Poupet H, Berche P, Charbit A. A hypermutator phenotype attenuates the virulence of *Listeria monocytogenes* in a mouse model. *Mol Microbiol* **2002**;44:877-87.
27. Milohanic E, Jonquieres R, Cossart P, Berche P, Gaillard JL. The autolysin Ami contributes to the adhesion of *Listeria monocytogenes* to eukaryotic cells via its cell wall anchor. *Mol Microbiol* **2001**;39:1212-24.
28. Morand PC, Tattevin P, Eugene E, Beretti JL, Nassif X. The adhesive property of the type IV pilus-associated component PilC1 of pathogenic *Neisseria* is supported by the conformational structure of the N-terminal part of the molecule. *Mol Microbiol* **2001**;40:846-56.
29. Nassif X, Bourdoulous S, Eugene E, Couraud PO. How do extracellular pathogens cross the blood-brain barrier? *Trends Microbiol* **2002**;10:227-32.
30. Ngo GH, Candotti D, Goubar A, et al. HIV type 1-specific IgG2 antibodies: markers of helper T cell type 1 response and prognostic marker of long-term nonprogression. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:1435-46.

31. Ngo GH, Deveau C, Da S, I, et al. Proviral HIV-1 DNA in subjects followed since primary HIV-1 infection who suppress plasma viral load after one year of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **2001**;15:665-73.
32. Perrin A, Bonacorsi S, Carbonnelle E, et al. Comparative genomics identifies the genetic islands that distinguish *Neisseria meningitidis*, the agent of cerebrospinal meningitis, from other *Neisseria* species. *Infect Immun* **2002**;70:7063-72.
33. Poyart C, Jardy L, Quesne G, Berche P, Trieu-Cuot P. Genetic Basis of Antibiotic Resistance in *Streptococcus agalactiae* Strains Isolated in a French Hospital. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:794-7.
34. Poyart C, Lambert T, Morand P, et al. Native valve endocarditis due to *Enterococcus hirae*. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2689-90.
35. Poyart C, Lamy MC, Boumaila C, Fiedler F, Trieu-Cuot P. Regulation of D-alanyl-lipoteichoic acid biosynthesis in *Streptococcus agalactiae* involves a novel two-component regulatory system. *J Bacteriol* **2001**;183:6324-34.
36. Poyart C, Pellegrini E, Gaillot O, Boumaila C, Baptista M, Trieu-Cuot P. Contribution of Mn-cofactored superoxide dismutase (SodA) to the virulence of *Streptococcus agalactiae*. *Infect Immun* **2001**;69:5098-106.
37. Poyart C, Quesne G, Boumaila C, Trieu-Cuot P. Rapid and accurate species-level identification of coagulase-negative staphylococci by using the *sodA* gene as a target. *J Clin Microbiol* **2001**;39:4296-301.
38. Quartier P, Tournilhac O, Archimbaud C, et al. Enteroviral Meningoencephalitis after Anti-CD20 (Rituximab) Treatment. *Clin Infect Dis* **2003**;36:E47-E49
39. Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;27:443-9.
40. Reglier-Poupet H, Pellegrini E, Charbit A, Berche P. Identification of LpeA, a PsaA-Like Membrane Protein That Promotes Cell Entry by *Listeria monocytogenes*. *Infect Immun* **2003**;71:474-82.
41. Sermet-Gaudelus I, Lesne-Hulin A, Lenoir G, Singlas E, Berche P, Hennequin C. Sputum itraconazole concentrations in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:1937-8.
42. Soussan P, Pol S, Garreau F, Brechot C, Kremsdorf D. Vaccination of chronic hepatitis B virus carriers with preS2/S envelope protein is not associated with the emergence of envelope escape mutants. *J Gen Virol* **2001**;82:367-71.
43. Tinsley C, Nassif X. Meningococcal pathogenesis: at the boundary between the pre- and post-genomic eras. *Curr Opin Microbiol* **2001**;4:47-52.
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis* **2001**;183:1290-4.

Bibliographie Institut Pasteur

1. Achour YB, Chenik M, Louzir H, Dellagi K. Identification of a disulfide isomerase protein of *Leishmania major* as a putative virulence factor. *Infect Immun* **2002**;70:3576-85.
2. Ali NO, Bignon J, Rapoport G, Debarbouille M. Regulation of the acetoin catabolic pathway is controlled by sigma L in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* **2001**;183:2497-504.
3. Allignet J, Aubert S, Dyke KG, El Solh N. *Staphylococcus caprae* strains carry determinants known to be involved in pathogenicity: a gene encoding an autolysin-binding fibronectin and the *ica* operon involved in biofilm formation. *Infect Immun* **2001**;69:712-8.
4. Alonso R, Gerbaud G, Galimand M, Courvalin P. TEM-103/IRT-28 beta-lactamase, a new TEM variant produced by *Escherichia coli* BM4511. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3627-9.
5. Alouf JE. Pore-forming bacterial protein toxins: an overview. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;257:1-14.
6. Amara A, Vidy A, Boulla G, et al. G Protein-Dependent CCR5 Signaling Is Not Required for Efficient Infection of Primary T Lymphocytes and Macrophages by R5 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates. *J Virol* **2003**;77:2550-8.
7. Antignac A, Alonso JM, Taha MK. Nonculture prediction of *Neisseria meningitidis* susceptibility to penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:3625-8.
8. Antignac A, Kriz P, Tzanakaki G, Alonso JM, Taha MK. Polymorphism of *Neisseria meningitidis* *penA* gene associated with reduced susceptibility to penicillin. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47:285-96.
9. Aubagnac S, Brahic M, Bureau JF. Viral load increases in SJL/J mice persistently infected by Theiler's virus after inactivation of the beta(2)m gene. *J Virol* **2001**;75:7723-6.
10. Aubagnac S, Brahic M, Bureau JF. Bone marrow chimeras reveal non-H-2 hematopoietic control of susceptibility to Theiler's virus persistent infection. *J Virol* **2002**;76:5807-12.
11. Aubry-Damon H, Galimand M, Gerbaud G, Courvalin P. *rpoB* mutation conferring rifampin resistance in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1571-3.
12. Auger S, Danchin A, Martin-Verstraete I. Global expression profile of *Bacillus subtilis* grown in the presence of sulfate or methionine. *J Bacteriol* **2002**;184:5179-86.
13. Azoulay-Cayla A, Syan S, Brahic M, Bureau JF. Roles of the H-2D(b) and H-K(b) genes in resistance to persistent Theiler's murine encephalomyelitis virus infection of the central nervous system. *J Gen Virol* **2001**;82:1043-7.
14. Badrane H, Bahloul C, Perrin P, Tordo N. Evidence of two Lyssavirus phylogroups with distinct pathogenicity and immunogenicity. *J Virol* **2001**;75:3268-76.
15. Badrane H, Tordo N. Host switching in Lyssavirus history from the Chiroptera to the Carnivora orders. *J Virol* **2001**;75:8096-104.
16. Bagot S, Idriassa BM, Campino S, et al. Susceptibility to experimental cerebral malaria induced by *Plasmodium berghei* ANKA in inbred mouse strains recently derived from wild stock. *Infect Immun* **2002**;70:2049-56.

17. Bahr GM. Non-specific immunotherapy of HIV-1 infection: potential use of the synthetic immunodulator murabutide. *J Antimicrob Chemother* **2003**;51:5-8.
18. Bajramovic JJ, Syan S, Brahic M, de la Torre JC, Gonzalez-Dunia D. 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine inhibits borna disease virus replication and spread. *J Virol* **2002**;76:6268-76.
19. Banu S, Honore N, Saint-Joanis B, Philpott D, Prevost MC, Cole ST. Are the PE-PGRS proteins of *Mycobacterium tuberculosis* variable surface antigens? *Mol Microbiol* **2002**;44:9-19.
20. Baptista M, Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P, Arthur M. Mutations leading to increased levels of resistance to glycopeptide antibiotics in VanB-type enterococci. *Mol Microbiol* **1997**;25:93-105.
21. Beauvais A, Bruneau JM, Mol PC, Buitrago MJ, Legrand R, Latge JP. Glucan synthase complex of *Aspergillus fumigatus*. *J Bacteriol* **2001**;183:2273-9.
22. Beisser PS, Goh CS, Cohen FE, Michelson S. Viral chemokine receptors and chemokines in human cytomegalovirus trafficking and interaction with the immune system. CMV chemokine receptors. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;269:203-34.
23. Beisser PS, Laurent L, Virelizier JL, Michelson S. Human cytomegalovirus chemokine receptor gene US28 is transcribed in latently infected THP-1 monocytes. *J Virol* **2001**;75:5949-57.
24. Bellanger S, Demeret C, Goyat S, Thierry F. Stability of the human papillomavirus type 18 E2 protein is regulated by a proteasome degradation pathway through its amino-terminal transactivation domain. *J Virol* **2001**;75:7244-51.
25. Belyi I, Popoff MR, Cianciotto NP. Purification and Characterization of a UDP-Glucosyltransferase Produced by *Legionella pneumophila*. *Infect Immun* **2003**;71:181-6.
26. Bergametti F, Sitterlin D, Transy C. Turnover of hepatitis B virus X protein is regulated by damaged DNA-binding complex. *J Virol* **2002**;76:6495-501.
27. Bernier C, Gounon P, Le Bouguenec C. Identification of an aggregative adhesion fimbria (AAF) type III-encoding operon in enteroaggregative *Escherichia coli* as a sensitive probe for detecting the AAF-encoding operon family. *Infect Immun* **2002**;70:4302-11.
28. Bierne H, Mazmanian SK, Trost M, et al. Inactivation of the *srtA* gene in *Listeria monocytogenes* inhibits anchoring of surface proteins and affects virulence. *Mol Microbiol* **2002**;43:869-81.
29. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* **2002**;10:45-52.
30. Blocker A, Jouihri N, Larquet E, et al. Structure and composition of the *Shigella flexneri* "needle complex", a part of its type III secretin. *Mol Microbiol* **2001**;39:652-63.
31. Bocchino M, Ledru E, Debord T, Gougeon ML. Increased priming for interleukin-12 and tumour necrosis factor alpha in CD64 monocytes in HIV infection: modulation by cytokines and therapy. *AIDS* **2001**;15:1213-23.
32. Boechat N, Lagier-Roger B, Petit S, et al. Disruption of the gene homologous to mammalian Nramp1 in *Mycobacterium tuberculosis* does not affect virulence in mice. *Infect Immun* **2002**;70:4124-31.

33. Boisier P, Rahalison L, Rasolomaharo M, et al. Epidemiologic features of four successive annual outbreaks of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:311-6.
34. Borman AM, Michel YM, Kean KM. Detailed analysis of the requirements of hepatitis A virus internal ribosome entry segment for the eukaryotic initiation factor complex eIF4F. *J Virol* **2001**;75:7864-71.
35. Bournoux ME, Morand S, d'Enfert C. Usefulness of multilocus sequence typing for characterization of clinical isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1290-7.
36. Bourreau E, Prevot G, Gardon J, et al. LACK-specific CD4(+) T cells that induce gamma interferon production in patients with localized cutaneous leishmaniasis during an early stage of infection. *Infect Immun* **2002**;70:3122-9.
37. Bourreau E, Prevot G, Pradinaud R, Launois P. Interleukin (IL)-13 is the predominant Th2 cytokine in localized cutaneous leishmaniasis lesions and renders specific CD4+ T cells unresponsive to IL-12. *J Infect Dis* **2001**;183:953-9.
38. Boutonnier A, Villeneuve S, Nato F, Dassy B, Fournier JM. Preparation, immunogenicity, and protective efficacy, in a murine model, of a conjugate vaccine composed of the polysaccharide moiety of the lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* O139 bound to tetanus toxoid. *Infect Immun* **2001**;69:3488-93.
39. Brahic M. Theiler's virus infection of the mouse, or: of the importance of studying animal models. *Virology* **2002**;301:1-5.
40. Brahimi K, Badell E, Sauzet JP, et al. Human antibodies against *Plasmodium falciparum* liver-stage antigen 3 cross-react with *Plasmodium yoelii* preerythrocytic-stage epitopes and inhibit sporozoite invasion in vitro and in vivo. *Infect Immun* **2001**;69:3845-52.
41. Brenot A, Trott D, Saint G, I, Zuerner R. Penicillin-binding proteins in *Leptospira interrogans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:870-7.
42. Briolat V, Reyset G. Identification of the *Clostridium perfringens* genes involved in the adaptive response to oxidative stress. *J Bacteriol* **2002**;184:2333-43.
43. Brodin P, Eiglmeier K, Marmiesse M, et al. Bacterial artificial chromosome-based comparative genomic analysis identifies *Mycobacterium microti* as a natural ESAT-6 deletion mutant. *Infect Immun* **2002**;70:5568-78.
44. Brosch R, Pym AS, Gordon SV, Cole ST. The evolution of mycobacterial pathogenicity: clues from comparative genomics. *Trends Microbiol* **2001**;9:452-8.
45. Brossier F, Levy M, Mock M. Anthrax spores make an essential contribution to vaccine efficacy. *Infect Immun* **2002**;70:661-4.
46. Bureau JF, Le Goff S, Thomas D, et al. Disruption of differentiated functions during viral infection in vivo. V. Mapping of a locus involved in susceptibility of mice to growth hormone deficiency due to persistent lymphocytic choriomeningitis virus infection. *Virology* **2001**;281:61-6.
47. Bury-Mone S, Skouloubris S, Labigne A, De Reuse H. The *Helicobacter pylori* UreI protein: role in adaptation to acidity and identification of residues essential for its activity and for acid activation. *Mol Microbiol* **2001**;42:1021-34.

48. Buseyne F, Chaix ML, Rouzioux C, Blanche S, Riviere Y. Patient-specific cytotoxic T-lymphocyte cross-recognition of naturally occurring variants of a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24gag epitope by HIV-1-infected children. *J Virol* **2001**;75:4941-6.
49. Buseyne F, Le Chenadec J, Corre B, et al. Inverse correlation between memory Gag-specific cytotoxic T lymphocytes and viral replication in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* **2002**;186:1589-96.
50. Buseyne F, Scott-Algara D, Porrot F, et al. Frequencies of ex vivo-activated human immunodeficiency virus type 1-specific gamma-interferon-producing CD8+ T cells in infected children correlate positively with plasma viral load. *J Virol* **2002**;76:12414-22.
51. Cabanes D, Dehoux P, Dussurget O, Frangeul L, Cossart P. Surface proteins and the pathogenic potential of *Listeria monocytogenes*. *Trends Microbiol* **2002**;10:238-45.
52. Callebaut C, Nisole S, Briand JP, Krust B, Hovanessian AG. Inhibition of HIV infection by the cytokine midkine. *Virology* **2001**;281:248-64.
53. Camelo S, Castellanos J, Lafage M, Lafon M. Rabies virus ocular disease: T-cell-dependent protection is under the control of signaling by the p55 tumor necrosis factor alpha receptor, p55TNFR. *J Virol* **2001**;75:3427-34.
54. Camelo S, Lafage M, Lafon M. Absence of the p55 Kd TNF-alpha receptor promotes survival in rabies virus acute encephalitis. *J Neurovirol* **2000**;6:507-18.
55. Cao V, Lambert T, Courvalin P. ColE1-like plasmid pIP843 of *Klebsiella pneumoniae* encoding extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-17. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1212-7.
56. Cao V, Lambert T, Nhu DQ, et al. Distribution of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3739-43.
57. Carlier JP, Marchandin H, Jumas-Bilak E, et al. *Anaeroglobus geminatus* gen. nov., sp. nov., a novel member of the family Veillonellaceae. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:983-6.
58. Carniel E. Plasmids and pathogenicity islands of *Yersinia*. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;264:89-108.
59. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol* **2002**;76:3720-30.
60. Casadewall B, Reynolds PE, Courvalin P. Regulation of expression of the vanD glycopeptide resistance gene cluster from *Enterococcus faecium* BM4339. *J Bacteriol* **2001**;183:3436-46.
61. Caussin-Schwemling C, Schmitt C, Stoll-Keller F. Study of the infection of human blood derived monocyte/macrophages with hepatitis C virus in vitro. *J Med Virol* **2001**;65:14-22.
62. Chanel C, Staropoli I, Baleux F, et al. Low levels of co-receptor CCR5 are sufficient to permit HIV envelope-mediated fusion with resting CD4 T cells. *AIDS* **2002**;16:2337-40.
63. Chastanet A, Msadek T. clpP of *Streptococcus salivarius* Is a Novel Member of the Dually Regulated Class of Stress Response Genes in Gram-Positive Bacteria. *J Bacteriol* **2003**;185:683-7.
64. Chastanet A, Prudhomme M, Claverys JP, Msadek T. Regulation of *Streptococcus pneumoniae* clp genes and their role in competence development and stress survival. *J Bacteriol* **2001**;183:7295-307.

65. Cheynier R, Kils-Hutten L, Meyerhans A, Wain-Hobson S. Insertion/deletion frequencies match those of point mutations in the hypervariable regions of the simian immunodeficiency virus surface envelope gene. *J Gen Virol* **2001**;82:1613-9.
66. Chouquet C, Autran B, Gomard E, et al. Correlation between breadth of memory HIV-specific cytotoxic T cells, viral load and disease progression in HIV infection. *AIDS* **2002**;16:2399-407.
67. Clermont D, Harmant C, Bizet C. Identification of strains of *Alcaligenes* and *Agrobacterium* by a polyphasic approach. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3104-9.
68. Cocquerel L, Meunier JC, Op DB, Bonte D, Wychowski C, Dubuisson J. Coexpression of hepatitis C virus envelope proteins E1 and E2 in cis improves the stability of membrane insertion of E2. *J Gen Virol* **2001**;82:1629-35.
69. Cohen L, Benichou D, Martin A. Analysis of deletion mutants indicates that the 2A polypeptide of hepatitis A virus participates in virion morphogenesis. *J Virol* **2002**;76:7495-505.
70. Coimbra RS, Lefevre M, Grimont F, Grimont PA. Clonal relationships among *Shigella* serotypes suggested by cryptic flagellin gene polymorphism. *J Clin Microbiol* **2001**;39:670-4.
71. Coimbra RS, Lenormand P, Grimont F, Bouvet P, Matsushita S, Grimont PA. Molecular and phenotypic characterization of potentially new *Shigella dysenteriae* serotype. *J Clin Microbiol* **2001**;39:618-21.
72. Collyn F, Lety MA, Nair S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect Immun* **2002**;70:6196-205.
73. Cordevant C, Tang JS, Cleland D, Lange M. Characterization of members of the legionellaceae family by automated ribotyping. *J Clin Microbiol* **2003**;41:34-43.
74. Cossart P. Met, the HGF-SF receptor: another receptor for *Listeria monocytogenes*. *Trends Microbiol* **2001**;9:105-7.
75. Couderc T, Guivel-Benhassine F, Calaora V, Gosselin AS, Blondel B. An ex vivo murine model to study poliovirus-induced apoptosis in nerve cells. *J Gen Virol* **2002**;83:1925-30.
76. Courvalin P, Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: the molecular view. *Clin Infect Dis* **2001**;33 Suppl 3:S138-S146
77. Couture-Tosi E, Delacroix H, Mignot T, et al. Structural analysis and evidence for dynamic emergence of *Bacillus anthracis* S-layer networks. *J Bacteriol* **2002**;184:6448-56.
78. Crescenzo-Chaigne B, van der Werf S. Nucleotides at the extremities of the viral RNA of influenza C virus are involved in type-specific interactions with the polymerase complex. *J Gen Virol* **2001**;82:1075-83.
79. Crescenzo-Chaigne B, van der Werf S, Naffakh N. Differential effect of nucleotide substitutions in the 3' arm of the influenza A virus vRNA promoter on transcription/replication by avian and human polymerase complexes is related to the nature of PB2 amino acid 627. *Virology* **2002**;303:240-52.
80. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N, et al. Genomic features of intertypic recombinant sabin poliovirus strains excreted by primary vaccinees. *J Virol* **2001**;75:5740-51.
81. Dahourou G, Guillot S, Le Gall O, Crainic R. Genetic recombination in wild-type poliovirus. *J Gen Virol* **2002**;83:3103-10.

82. Dardari R, Hinderer W, Lang D, et al. Antibody responses to recombinant Epstein-Barr virus antigens in nasopharyngeal carcinoma patients: complementary test of ZEBRA protein and early antigens p54 and p138. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3164-70.
83. Dauga C. Evolution of the *gyrB* gene and the molecular phylogeny of Enterobacteriaceae: a model molecule for molecular systematic studies. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:531-47.
84. David D, Keller H, Nait-Ighil L, et al. Involvement of Bcl-2 and IL-2R in HIV-positive patients whose CD4 cell counts fail to increase rapidly with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **2002**;16:1093-101.
85. David D, Nait-Ighil L, Dupont B, Maral J, Gachot B, Theze J. Rapid effect of interleukin-2 therapy in human immunodeficiency virus-infected patients whose CD4 cell counts increase only slightly in response to combined antiretroviral treatment. *J Infect Dis* **2001**;183:730-5.
86. De Beeck AO, Sobczak-Thepot J, Sirma H, Bourgain F, Brechot C, Caillet-Fauquet P. NS1- and minute virus of mice-induced cell cycle arrest: involvement of p53 and p21(cip1). *J Virol* **2001**;75:11071-8.
87. De Mendonca-Lima L, Bordat Y, Pivert E, et al. The allele encoding the mycobacterial Erp protein affects lung disease in mice. *Cell Microbiol* **2003**;5:65-73.
88. Deghmane AE, Taha MK. The *Neisseria meningitidis* adhesion regulatory protein CrgA acts through oligomerization and interaction with RNA polymerase. *Mol Microbiol* **2003**;47:135-43.
89. Delebecque F, Pramberger K, Prevost MC, Brahic M, Tangy F. A chimeric human T-cell lymphotropic virus type 1 with the envelope glycoprotein of Moloney murine leukemia virus is infectious for murine cells. *J Virol* **2002**;76:7883-9.
90. Delomenie C, Fouix S, Longuemaux S, et al. Identification and functional characterization of arylamine N-acetyltransferases in eubacteria: evidence for highly selective acetylation of 5-aminosalicylic acid. *J Bacteriol* **2001**;183:3417-27.
91. Depardieu F, Reynolds PE, Courvalin P. VanD-Type Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* 10/96A. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:7-18.
92. Derzelle S, Duchaud E, Kunst F, Danchin A, Bertin P. Identification, characterization, and regulation of a cluster of genes involved in carbapenem biosynthesis in *Photobacterium luminescens*. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:3780-9.
93. Domenech P, Barry CE, Cole ST. Mycobacterium tuberculosis in the post-genomic age. *Curr Opin Microbiol* **2001**; 4:28-34.
94. Dromer F, Chevalier R, Sendid B, et al. Synthetic analogues of beta-1,2 oligomannosides prevent intestinal colonization by the pathogenic yeast *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3869-76.
95. Durand-Joly I, Aliouat eM, Recourt C, et al. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* is not infectious for SCID mice. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1862-5.
96. Dussurget O, Cabanes D, Dehoux P, et al. *Listeria monocytogenes* bile salt hydrolase is a PrfA-regulated virulence factor involved in the intestinal and hepatic phases of listeriosis. *Mol Microbiol* **2002**;45:1095-106.
97. Dussurget O, Cabanes D, Dehoux P, et al. *Listeria monocytogenes* bile salt hydrolase is a virulence factor involved in the intestinal and hepatic phases of listeriosis. *Mol Microbiol* **2002**;46:903

98. Elloumi-Zghal H, Barbouche MR, Chemli J, et al. Clinical and genetic heterogeneity of inherited autosomal recessive susceptibility to disseminated *Mycobacterium bovis* bacille calmette-guerin infection. *J Infect Dis* **2002**;185:1468-75.
99. Erhardt M, Dunoyer P, Guilley H, Richards K, Jonard G, Bouzoubaa S. Beet necrotic yellow vein virus particles localize to mitochondria during infection. *Virology* **2001**;286:256-62.
100. Farlow J, Postic D, Smith KL, Jay Z, Baranton G, Keim P. Strain Typing of *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia afzelii*, and *Borrelia garinii* by Using Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:4612-8.
101. Fayolle C, Osickova A, Osicka R, et al. Delivery of multiple epitopes by recombinant detoxified adenylate cyclase of *Bordetella pertussis* induces protective antiviral immunity. *J Virol* **2001**;75:7330-8.
102. Fillinger S, Chaverocche MK, Shimizu K, Keller N, d'Enfert C. cAMP and ras signalling independently control spore germination in the filamentous fungus *Aspergillus nidulans*. *Mol Microbiol* **2002**;44:1001-16.
103. Filliol I, Driscoll JR, Van Soolingen D, et al. Global distribution of *Mycobacterium tuberculosis* spoligotypes. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:1347-9.
104. Firon A, d'Enfert C. Identifying essential genes in fungal pathogens of humans. *Trends Microbiol* **2002**;10:456-62.
105. Follet J, Lemaire-Vieille C, Blanquet-Grossard F, et al. PrP expression and replication by Schwann cells: implications in prion spreading. *J Virol* **2002**;76:2434-9.
106. Fouet A, Mesnage S. *Bacillus anthracis* cell envelope components. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;271:87-113.
107. Fouet A, Smith KL, Keys C, et al. Diversity among French *Bacillus anthracis* isolates. *J Clin Microbiol* **2002**;40:4732-4.
108. Fournier B, Klier A, Rapoport G. The two-component system ArIS-ArIR is a regulator of virulence gene expression in *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol* **2001**;41:247-61.
109. Gaillot O, Bregenholt S, Jaubert F, Di Santo JP, Berche P. Stress-induced ClpP serine protease of *Listeria monocytogenes* is essential for induction of listeriolysin O-dependent protective immunity. *Infect Immun* **2001**;69:4938-43.
110. Garcia-Hermoso D, Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Janbon G. Are two *Cryptococcus neoformans* strains epidemiologically linked? *J Clin Microbiol* **2001**;39:1402-6.
111. Garraud O, Perraut R, Diouf A, et al. Regulation of antigen-specific immunoglobulin G subclasses in response to conserved and polymorphic *Plasmodium falciparum* antigens in an in vitro model. *Infect Immun* **2002**;70:2820-7.
112. Girard S, Gosselin AS, Pelletier I, Colbere-Garapin F, Couderc T, Blondel B. Restriction of poliovirus RNA replication in persistently infected nerve cells. *J Gen Virol* **2002**;83:1087-93.
113. Girardin SE, Sansonetti PJ, Philpott DJ. Intracellular vs extracellular recognition of pathogens--common concepts in mammals and flies. *Trends Microbiol* **2002**;10:193-9.

114. Godreuil S, Galimand M, Gerbaud G, Jacquet C, Courvalin P. Efflux Pump Lde Is Associated with Fluoroquinolone Resistance in *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:704-8.
115. Goh KS, Legrand E, Sola C, Rastogi N. Rapid differentiation of "*Mycobacterium canettii*" from other *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms by PCR-restriction analysis of the *hsp65* gene. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3705-8.
116. Gominet M, Slamti L, Gilois N, Rose M, Lereclus D. Oligopeptide permease is required for expression of the *Bacillus thuringiensis* *plcR* regulon and for virulence. *Mol Microbiol* **2001**;40:963-75.
117. Gorgette O, Existe A, Boubou MI, et al. Deletion of T cells bearing the V beta8.1 T-cell receptor following mouse mammary tumor virus 7 integration confers resistance to murine cerebral malaria. *Infect Immun* **2002**;70:3701-6.
118. Gosselin AS, Simonin Y, Guivel-Benhassine F, et al. Poliovirus-induced apoptosis is reduced in cells expressing a mutant CD155 selected during persistent poliovirus infection in neuroblastoma cells. *J Virol* **2003**;77:790-8.
119. Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS* **2001**;15:1729-31.
120. Grangette C, Muller-Alouf H, Goudercourt D, Geoffroy MC, Turneer M, Mercenier A. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *Lactobacillus plantarum*. *Infect Immun* **2001**;69:1547-53.
121. Grillot-Courvalin C, Goussard S, Courvalin P. Wild-type intracellular bacteria deliver DNA into mammalian cells. *Cell Microbiol* **2002**;4:177-86.
122. Gruner AC, Brahimi K, Letourneur F, et al. Expression of the erythrocyte-binding antigen 175 in sporozoites and in liver stages of *Plasmodium falciparum*. *J Infect Dis* **2001**;184:892-7.
123. Guidi-Rontani C, Levy M, Ohayon H, Mock M. Fate of germinated *Bacillus anthracis* spores in primary murine macrophages. *Mol Microbiol* **2001**;42:931-8.
124. Guidi-Rontani C, Mock M. Macrophage interactions. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;271:115-41.
125. Guilloard I, Auger S, Hullo MF, Chetouani F, Danchin A, Martin-Verstraete I. Identification of *Bacillus subtilis* *CysL*, a regulator of the *cysJI* operon, which encodes sulfite reductase. *J Bacteriol* **2002**;184:4681-9.
126. Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, et al. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:43-8.
127. Guyard C, Cailliez JC, Tissier JP, Dei-Cas E, Mercenier A, Menozzi FD. Cloning and characterization of WMSU1, a *Williopsis saturnus* var. *mrakii* gene encoding a new yeast SUN protein involved in the cell wall structure. *Yeast* **2002**;19:1127-38.
128. Guyot K, Follet-Dumoulin A, Lelievre E, et al. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from humans in France. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3472-80.
129. Guyot K, Follet-Dumoulin A, Recourt C, Lelievre E, Cailliez JC, Dei-Cas E. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of a diagnostic 452-base-pair DNA fragment discriminates between *Cryptosporidium parvum* and *C. meleagridis* and between *C. parvum* isolates of human and animal origin. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:2071-6.

130. Haroche J, Allignet J, El Solh N. Tn5406, a new staphylococcal transposon conferring resistance to streptogramin a and related compounds including dalfoipristin. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2337-43.
131. Herzog E, Guilley H, Fritsch C. Translation of the second gene of peanut clump virus RNA 2 occurs by leaky scanning in vitro. *Virology* **1995**;208:215-25.
132. Hima-Lerible H, Menard D, Talarmin A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Bangui, Central African Republic. *J Antimicrob Chemother* **2003**;51:192-4.
133. Hommais F, Krin E, Laurent-Winter C, et al. Large-scale monitoring of pleiotropic regulation of gene expression by the prokaryotic nucleoid-associated protein, H-NS. *Mol Microbiol* **2001**;40:20-36.
134. Hullo MF, Moszer I, Danchin A, Martin-Verstraete I. CotA of *Bacillus subtilis* is a copper-dependent laccase. *J Bacteriol* **2001**;183:5426-30.
135. Ibrahim-Granet O, Philippe B, Boleti H, et al. Phagocytosis and intracellular fate of *Aspergillus fumigatus* conidia in alveolar macrophages. *Infect Immun* **2003**;71:891-903.
136. Jacob Y, Real E, Tordo N. Functional interaction map of lyssavirus phosphoprotein: identification of the minimal transcription domains. *J Virol* **2001**;75:9613-22.
137. Jacquet C, Guoin E, Jeannel D, Cossart P, Rocourt J. Expression of ActA, Ami, I nIB, and listeriolysin O in *Listeria monocytogenes* of human and food origin. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:616-22.
138. Janbon G, Himmelreich U, Moyrand F, Improvisi L, Dromer F. Cas1p is a membrane protein necessary for the O-acetylation of the *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide. *Mol Microbiol* **2001**;42:453-67.
139. Jonquieres R, Pizarro-Cerda J, Cossart P. Synergy between the N- and C-terminal domains of I nIB for efficient invasion of non-phagocytic cells by *Listeria monocytogenes*. *Mol Microbiol* **2001**;42:955-65.
140. Juarez-Perez V, Guerchicoff A, Rubinstein C, Delecluse A. Characterization of Cyt2Bc toxin from *Bacillus thuringiensis* subsp. medellin. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:1228-31.
141. Jutras I, Abrami L, Dautry-Varsat A. Entry of the Lymphogranuloma Venereum Strain of *Chlamydia trachomatis* into Host Cells Involves Cholesterol-Rich Membrane Domains. *Infect Immun* **2003**;71:260-6.
142. Kazanji M, Benoit B, Meddeb M, et al. Molecular characterization and phylogenetic analysis of a human T cell leukemia virus type 2 strain from French Guiana. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:563-8.
143. Kazanji M, Lavergne A, Pouliquen JF, et al. Genetic diversity and phylogenetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 subtypes circulating in French Guiana. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:857-61.
144. Kazanji M, Tartaglia J, Franchini G, et al. Immunogenicity and protective efficacy of recombinant human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 NYVAC and naked DNA vaccine candidates in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol* **2001**;75:5939-48.

145. Kebaier C, Louzir H, Chenik M, Ben Salah A, Dellagi K. Heterogeneity of wild *Leishmania major* isolates in experimental murine pathogenicity and specific immune response. *Infect Immun* **2001**;69:4906-15.
146. Lagaye S, Derrien M, Menu E, et al. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasispecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol* **2001**;75:4780-91.
147. Lalioui L, Le Bouguenec C. afa-8 Gene cluster is carried by a pathogenicity island inserted into the tRNA(Phe) of human and bovine pathogenic *Escherichia coli* isolates. *Infect Immun* **2001**; 69:937-48.
148. Latge JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol* **2001**;9:382-9.
149. Le Bouguenec C, Lalioui L, du ML, et al. Characterization of AfaE adhesins produced by extraintestinal and intestinal human *Escherichia coli* isolates: PCR assays for detection of Afa adhesins that do or do not recognize Dr blood group antigens. *J Clin Microbiol* **2001**; 39:1738-45.
150. Le Dantec C, Duguet JP, Montiel A, Dumoutier N, Dubrou S, Vincent V. Chlorine disinfection of atypical mycobacteria isolated from a water distribution system. *Appl Environ Microbiol* **2002**; 68:1025-32.
151. Le Dantec C, Duguet JP, Montiel A, Dumoutier N, Dubrou S, Vincent V. Occurrence of mycobacteria in water treatment lines and in water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:5318-25.
152. Le Dantec C, Winter N, Gicquel B, Vincent V, Picardeau M. Genomic sequence and transcriptional analysis of a 23-kilobase mycobacterial linear plasmid: evidence for horizontal transfer and identification of plasmid maintenance systems. *J Bacteriol* **2001**;183:2157-64.
153. Le Mercier P, Jacob Y, Tanner K, Tordo N. A novel expression cassette of lyssavirus shows that the distantly related Mokola virus can rescue a defective rabies virus genome. *J Virol* **2002**; 76:2024-7.
154. Le B, I, Prevost MC, Dokhlar MC, Rosenberg AR. The PPPY motif of human T-cell leukemia virus type 1 Gag protein is required early in the budding process. *J Virol* **2002**;76:10024-9.
155. Leclercq A, Wanegue C, Baylac P. Comparison of fecal coliform agar and violet red bile lactose agar for fecal coliform enumeration in foods. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:1631-8.
156. Lesic B, Foulon J, Carniel E. Comparison of the effects of deferiprone versus deferoxamine on growth and virulence of *Yersinia enterocolitica*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1741-5.
157. Lim P, Chy S, Arieu F, et al. pfCRT polymorphism and chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* strains isolated in Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:87-94.
158. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in *Acinetobacter baumannii* strain BM4454. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:3375-80.
159. Maillard P, Krawczynski K, Nitkiewicz J, et al. Nonenveloped nucleocapsids of hepatitis C virus in the serum of infected patients. *J Virol* **2001**;75:8240-50.
160. Malanchere-Bres E, Payette PJ, Mancini M, Tiollais P, Davis HL, Michel ML. CpG oligodeoxynucleotides with hepatitis B surface antigen (HBsAg) for vaccination in HBsAg-transgenic mice. *J Virol* **2001**;75:6482-91.

161. Malkin JE, Morand P, Malvy D, et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect* **2002**;78:201-3.
162. Malnou CE, Poyry TA, Jackson RJ, Kean KM. Poliovirus internal ribosome entry segment structure alterations that specifically affect function in neuronal cells: molecular genetic analysis. *J Virol* **2002**;76:10617-26.
163. Marechal V, Prevost MC, Petit C, Perret E, Heard JM, Schwartz O. Human immunodeficiency virus type 1 entry into macrophages mediated by macropinocytosis. *J Virol* **2001**;75:11166-77.
164. Marsac D, Loirat D, Petit C, Schwartz O, Michel ML. Enhanced presentation of major histocompatibility complex class I-restricted human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Gag-specific epitopes after DNA immunization with vectors coding for vesicular stomatitis virus glycoprotein-pseudotyped HIV-1 Gag particles. *J Virol* **2002**;76:7544-53.
165. Martinat C, Mena I, Brahic M. Theiler's virus infection of primary cultures of bone marrow-derived monocytes/macrophages. *J Virol* **2002**;76:12823-33.
166. Massin P, van der Werf S, Naffakh N. Residue 627 of PB2 is a determinant of cold sensitivity in RNA replication of avian influenza viruses. *J Virol* **2001**;75:5398-404.
167. Masy E, Adriaenssens E, Montpellier C, et al. Human monocytic cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II latency and LMP-1-dependent proliferation. *J Virol* **2002**;76:6460-72.
168. Mavris M, Page AL, Tournebize R, Demers B, Sansonetti P, Parsot C. Regulation of transcription by the activity of the *Shigella flexneri* type III secretion apparatus. *Mol Microbiol* **2002**;43:1543-53.
169. Mavris M, Sansonetti PJ, Parsot C. Identification of the cis-acting site involved in activation of promoters regulated by activity of the type III secretion apparatus in *Shigella flexneri*. *J Bacteriol* **2002**;184:6751-9.
170. Medeiros R, Escriou N, Naffakh N, Manuguerra JC, van der Werf S. Hemagglutinin residues of recent human A(H3N2) influenza viruses that contribute to the inability to agglutinate chicken erythrocytes. *Virology* **2001**;289:74-85.
171. Mederle I, Bourguin I, Ensergueix D, et al. Plasmidic versus insertional cloning of heterologous genes in *Mycobacterium bovis* BCG: impact on in vivo antigen persistence and immune responses. *Infect Immun* **2002**;70:303-14.
172. Medigue C, Wong BC, Lin MC, Bocs S, Danchin A. The secE gene of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* **2002**;184:2837-40.
173. Meertens L, Gessain A. Divergent simian T-cell lymphotropic virus type 3 (STLV-3) in wild-caught *Papio hamadryas papio* from Senegal: widespread distribution of STLV-3 in Africa. *J Virol* **2003**;77:782-9.
174. Meertens L, Mahieux R, Mauclere P, Lewis J, Gessain A. Complete sequence of a novel highly divergent simian T-cell lymphotropic virus from wild-caught red-capped mangabeys (*Cercocebus torquatus*) from Cameroon: a new primate T-lymphotropic virus type 3 subtype. *J Virol* **2002**;76:259-68.
175. Meertens L, Rigoulet J, Mauclere P, et al. Molecular and phylogenetic analyses of 16 novel simian T cell leukemia virus type 1 from Africa: close relationship of STLV-1 from *Allenopithecus nigroviridis* to HTLV-1 subtype B strains. *Virology* **2001**;287:275-85.

176. Menozzi FD, Pethe K, Bifani P, Soncin F, Brennan MJ, Loch C. Enhanced bacterial virulence through exploitation of host glycosaminoglycans. *Mol Microbiol* **2002**;43:1379-86.
177. Mercereau-Puijalon O, Barale JC, Bischoff E. Three multigene families in Plasmodium parasites: facts and questions. *Int J Parasitol* **2002**;32:1323-44.
178. Mesnage S, Fouet A. Plasmid-encoded autolysin in Bacillus anthracis: modular structure and catalytic properties. *J Bacteriol* **2002**;184:331-4.
179. Mignot T, Denis B, Couture-Tosi E, Kolsto AB, Mock M, Fouet A. Distribution of S-layers on the surface of Bacillus cereus strains: phylogenetic origin and ecological pressure. *Environ Microbiol* **2001**;3:493-501.
180. Mignot T, Mock M, Robichon D, Landier A, Lereclus D, Fouet A. The incompatibility between the PlcR- and AtxA-controlled regulons may have selected a nonsense mutation in Bacillus anthracis. *Mol Microbiol* **2001**;42:1189-98.
181. Minoprio P. Parasite polyclonal activators: new targets for vaccination approaches? *Int J Parasitol* **2001**;31:588-91.
182. Mock M, Mignot T. Anthrax toxins and the host: a story of intimacy. *Cell Microbiol* **2003**;5:15-23.
183. Mossoro C, Glaziou P, Yassibanda S, et al. Chronic diarrhea, hemorrhagic colitis, and hemolytic-uremic syndrome associated with HEP-2 adherent Escherichia coli in adults infected with human immunodeficiency virus in Bangui, Central African Republic. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3086-8.
184. Moyrand F, Klapproth B, Himmelreich U, Dromer F, Janbon G. Isolation and characterization of capsule structure mutant strains of Cryptococcus neoformans. *Mol Microbiol* **2002**;45:837-49.
185. Muller-Alouf H, Proft T, Zollner TM, et al. Pyrogenicity and cytokine-inducing properties of Streptococcus pyogenes superantigens: comparative study of streptococcal mitogenic exotoxin Z and pyrogenic exotoxin A. *Infect Immun* **2001**;69:4141-5.
186. Nacer A, Berry L, Slomianny C, Mattei D. Plasmodium falciparum signal sequences: simply sequences or special signals? *Int J Parasitol* **2001**;31:1371-9.
187. Naffakh N, Massin P, van der Werf S. The transcription/replication activity of the polymerase of influenza A viruses is not correlated with the level of proteolysis induced by the PA subunit. *Virology* **2001**;285:244-52.
188. Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* **2003**;36:337-47.
189. Nicolas L, Prina E, Lang T, Milon G. Real-time PCR for detection and quantitation of leishmania in mouse tissues. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1666-9.
190. Nielsen-LeRoux C, Rao DR, Murphy JR, et al. Various levels of cross-resistance to Bacillus sphaericus strains in Culex pipiens (Diptera: Culicidae) colonies resistant to B. sphaericus strain 2362. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:5049-54.
191. Nir-Paz R, Prevost MC, Nicolas P, Blanchard A, Wroblewski H. Susceptibilities of Mycoplasma fermentans and Mycoplasma hyorhinitis to membrane-active peptides and enrofloxacin in human tissue cell cultures. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1218-25.

192. Oelschlaeger TA, Zhang D, Schubert S, et al. The High-Pathogenicity Island Is Absent in Human Pathogens of *Salmonella enterica* Subspecies I but Present in Isolates of Subspecies III and VI. *J Bacteriol* **2003**;185:1107-11.
193. Op DB, Cocquerel L, Dubuisson J. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J Gen Virol* **2001**;82:2589-95.
194. Op DB, Molenkamp R, Caron M, Ben Younes A, Bredenbeek P, Dubuisson J. Role of the transmembrane domains of prM and E proteins in the formation of yellow fever virus envelope. *J Virol* **2003**;77:813-20.
195. Ouzilou L, Caliot E, Pelletier I, Prevost MC, Pringault E, Colbere-Garapin F. Poliovirus transcytosis through M-like cells. *J Gen Virol* **2002**;83:2177-82.
196. Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis* **2001**;32:510-4.
197. Ozden S, Seilhean D, Gessain A, Hauw JJ, Gout O. Severe demyelinating myelopathy with low human T cell lymphotropic virus type 1 expression after transfusion in an immunosuppressed patient. *Clin Infect Dis* **2002**;34:855-60.
198. Page AL, Parsot C. Chaperones of the type III secretion pathway: jacks of all trades. *Mol Microbiol* **2002**;46:1-11.
199. Page AL, Sansonetti P, Parsot C. Spa15 of *Shigella flexneri*, a third type of chaperone in the type III secretion pathway. *Mol Microbiol* **2002**;43:1533-42.
200. Paquelin A, Ghigo JM, Bertin S, Wandersman C. Characterization of HasB, a *Serratia marcescens* TonB-like protein specifically involved in the haemophore-dependent haem acquisition system. *Mol Microbiol* **2001**;42:995-1005.
201. Patino LA, Courvalin P, Perichon B. vanE gene cluster of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* BM4405. *J Bacteriol* **2002**;184:6457-64.
202. Pelletier I, Ouzilou L, Arita M, Nomoto A, Colbere-Garapin F. Characterization of the poliovirus 147S particle: new insights into poliovirus uncoating. *Virology* **2003**;305:55-65.
203. Petit C, Buseyne F, Boccaccio C, Abastado JP, Heard JM, Schwartz O. Nef is required for efficient HIV-1 replication in cocultures of dendritic cells and lymphocytes. *Virology* **2001**;286:225-36.
204. Pfeffer S, Dunoyer P, Heim F, Richards KE, Jonard G, Ziegler-Graff V. P0 of beet Western yellows virus is a suppressor of posttranscriptional gene silencing. *J Virol* **2002**;76:6815-24.
205. Picardeau M, Brenot A, Saint G, I. First evidence for gene replacement in *Leptospira* spp. Inactivation of *L. biflexa* flaB results in non-motile mutants deficient in endoflagella. *Mol Microbiol* **2001**;40:189-99.
206. Picardeau M, Ren S, Saint G, I. Killing effect and antitoxic activity of the *Leptospira interrogans* toxin-antitoxin system in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* **2001**;183:6494-7.
207. Pizarro-Cerda J, Jonquieres R, Gouin E, Vandekerckhove J, Garin J, Cossart P. Distinct protein patterns associated with *Listeria monocytogenes* InIA- or InIB-phagosomes. *Cell Microbiol* **2002**;4:101-15.

208. Prevost G, Mourey L, Colin DA, Menestrina G. Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;257:53-83.
209. Pugsley AP, Bayan N, Sauvonnnet N. Disulfide bond formation in secreton component PulK provides a possible explanation for the role of DsbA in pullulanase secretion. *J Bacteriol* **2001**;183:1312-9.
210. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Mol Microbiol* **2002**;46:709-17.
211. Pym AS, Domenech P, Honore N, Song J, Deretic V, Cole ST. Regulation of catalase-peroxidase (KatG) expression, isoniazid sensitivity and virulence by furA of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* **2001**;40:879-89.
212. Pym AS, Saint-Joanis B, Cole ST. Effect of katG mutations on the virulence of *Mycobacterium tuberculosis* and the implication for transmission in humans. *Infect Immun* **2002**;70:4955-60.
213. Radcliff FJ, Ferrero RL. Effect of low-dose antigen exposure on development of immunity to *Helicobacter pylori* infection in mice. *Infect Immun* **2001**;69:5186-8.
214. Ramdani-Bouguessa N, Rahal K. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolated in Algiers, Algeria. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:824-6.
215. Rasolofo-Razanamparany V, Cassel-Beraud AM, Roux J, Sansonetti PJ, Phalipon A. Predominance of serotype-specific mucosal antibody response in *Shigella flexneri*-infected humans living in an area of endemicity. *Infect Immun* **2001**;69:5230-4.
216. Rasolofo-Razanamparany V, Ramarokoto H, Auregan G, Gicquel B, Chanteau S. A combination of two genetic markers is sufficient for restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex in areas with a high incidence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1530-5.
217. Rasolofo R, V, Menard D, Auregan G, Gicquel B, Chanteau S. Extrapulmonary and pulmonary tuberculosis in antananarivo (madagascar): high clustering rate in female patients. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3964-9.
218. Raynaud C, Guilhot C, Rauzier J, et al. Phospholipases C are involved in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* **2002**;45:203-17.
219. Richard JF, Mainguy G, Gibert M, Marvaud JC, Stiles BG, Popoff MR. Transcytosis of iota-toxin across polarized CaCo-2 cells. *Mol Microbiol* **2002**;43:907-17.
220. Robbe-Saule V, Coynault C, Ibanez-Ruiz M, Hermant D, Norel F. Identification of a non-haem catalase in *Salmonella* and its regulation by RpoS (sigmaS). *Mol Microbiol* **2001**;39:1533-45.
221. Rocha E. Is there a role for replication fork asymmetry in the distribution of genes in bacterial genomes? *Trends Microbiol* **2002**;10:393-5.
222. Rossi MS, Fetherston JD, Letoffe S, Carniel E, Perry RD, Ghigo JM. Identification and characterization of the hemophore-dependent heme acquisition system of *Yersinia pestis*. *Infect Immun* **2001**;69:6707-17.
223. Rousee JM, Bermond D, Piemont Y, et al. *Dialister pneumosintes* associated with human brain abscesses. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3871-3.

224. Rowe-Magnus AD, Davies J, Mazel D. Impact of integrons and transposons on the evolution of resistance and virulence. *Curr Top Microbiol Immunol* **1903**;264:167-88.
225. Rowe-Magnus DA, Guerout AM, Mazel D. Bacterial resistance evolution by recruitment of super-integron gene cassettes. *Mol Microbiol* **2002**;43:1657-69.
226. Rowe-Magnus DA, Mazel D. Integrons: natural tools for bacterial genome evolution. *Curr Opin Microbiol* **2001**; 4:565-9.
227. Sala M, Vartanian JP, Kousignian P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: absence of correlation between JC virus neurovirulence and polymorphisms in the transcriptional control region and the major capsid protein loci. *J Gen Virol* **2001**;82:899-907.
228. Salaun C, Gyan E, Rodrigues P, Heard JM. Pit2 assemblies at the cell surface are modulated by extracellular inorganic phosphate concentration. *J Virol* **2002**;76:4304-11.
229. Salaun C, Rodrigues P, Heard JM. Transmembrane topology of PiT-2, a phosphate transporter-retrovirus receptor. *J Virol* **2001**;75:5584-92.
230. Sapriel G, Wandersman C, Delepelaire P. The SecB Chaperone Is Bifunctional in *Serratia marcescens*: SecB Is Involved in the Sec Pathway and Required for HasA Secretion by the ABC Transporter. *J Bacteriol* **2003**;185:80-8.
231. Sauzet JP, Perlaza BL, Brahim K, Daubersies P, Druilhe P. DNA immunization by *Plasmodium falciparum* liver-stage antigen 3 induces protection against *Plasmodium yoelii* sporozoite challenge. *Infect Immun* **2001**;69:1202-6.
232. Savine E, Warren RM, van der Spuy GD, et al. Stability of variable-number tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units from 12 loci in serial isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* **2002**;40:4561-6.
233. Scherf A, Figueiredo LM, Freitas-Junior LH. *Plasmodium* telomeres: a pathogen's perspective. *Curr Opin Microbiol* **2001**;4:409-14.
234. Scott-Algara D, Buseyne F, Blanche S, et al. Frequency and phenotyping of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD8⁺ T cells in HIV-infected children, using major histocompatibility complex class I peptide tetramers. *J Infect Dis* **2001**;183:1565-73.
235. Sebbane F, Mandrand-Berthelot MA, Simonet M. Genes encoding specific nickel transport systems flank the chromosomal urease locus of pathogenic yersiniae. *J Bacteriol* **2002**;184:5706-13.
236. Singh MK, Janvier G, Calvez V, Coulaud P, Riviere Y. A long-term follow-up of an HIV type 1-infected patient reveals a coincidence of Nef-directed cytotoxic T lymphocyte effectors and high incidence of epitope-deleted variants. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:1265-71.
237. Skouloubris S, Labigne A, De Reuse H. The AmiE aliphatic amidase and AmiF formamidase of *Helicobacter pylori*: natural evolution of two enzyme paralogues. *Mol Microbiol* **2001**;40:596-609.
238. Sola C, Filliol I, Gutierrez MC, Mokrousov I, Vincent V, Rastogi N. Spoligotype database of *Mycobacterium tuberculosis*: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:390-6.
239. Soutourina OA, Semenova EA, Parfenova VV, Danchin A, Bertin P. Control of bacterial motility by environmental factors in polarly flagellated and peritrichous bacteria isolated from Lake Baikal. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:3852-9.

240. Stulke J, Martin-Verstraete I, Zagorec M, Rose M, Klier A, Rapoport G. Induction of the *Bacillus subtilis* ptsGHI operon by glucose is controlled by a novel antiterminator, GlcT. *Mol Microbiol* **1997**;25:65-78.
241. Subtil A, Parsot C, Dautry-Varsat A. Secretion of predicted Inc proteins of *Chlamydia pneumoniae* by a heterologous type III machinery. *Mol Microbiol* **2001**;39:792-800.
242. Taha MK, Bichier E, Perrocheau A, Alonso JM. Circumvention of herd immunity during an outbreak of meningococcal disease could be correlated to escape mutation in the *porA* gene of *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* **2001**;69:1971-3.
243. Taha MK, Deghmane AE, Antignac A, Zarantonelli ML, Larribe M, Alonso JM. The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. *Trends Microbiol* **2002**;10:376-82.
244. Taha MK, Parent DC, I, Schlumberger M, et al. *Neisseria meningitidis* serogroups W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1083-4.
245. Tchamedeu KA, Couture-Tosi E, Saint-Girons I, Picardeau M. Inactivation of the spirochete *recA* gene results in a mutant with low viability and irregular nucleoid morphology. *J Bacteriol* **2002**;184:452-8.
246. Tedin K, Norel F. Comparison of DeltareIA strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* serovar Typhimurium suggests a role for ppGpp in attenuation regulation of branched-chain amino acid biosynthesis. *J Bacteriol* **2001**;183:6184-96.
247. Truccolo J, Charavay F, Merien F, Perolat P. Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin, ofloxacin, and doxycycline for treatment of experimental leptospirosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:848-53.
248. Umeda A, Garnier F, Courvalin P, Galimand M. Association between the *vanB2* glycopeptide resistance operon and Tn1549 in enterococci from France. *J Antimicrob Chemother* **2002**;50:253-6.
249. Vartanian JP, Henry M, Wain-Hobson S. Sustained G→A hypermutation during reverse transcription of an entire human immunodeficiency virus type 1 strain Vau group O genome. *J Gen Virol* **2002**;83:801-5.
250. Vartanian JP, Pineau P, Henry M, et al. Identification of a hepatitis B virus genome in wild chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthi*) from East Africa indicates a wide geographical dispersion among equatorial African primates. *J Virol* **2002**;76:11155-8.
251. Vaz-Santiago J, Lule J, Rohrlisch P, et al. Ex vivo stimulation and expansion of both CD4(+) and CD8(+) T cells from peripheral blood mononuclear cells of human cytomegalovirus-seropositive blood donors by using a soluble recombinant chimeric protein, IE1-pp65. *J Virol* **2001**;75:7840-7.
252. Viala J, Mazodier P. ClpP-dependent degradation of PopR allows tightly regulated expression of the *clpP3 clpP4* operon in *Streptomyces lividans*. *Mol Microbiol* **2002**;44:633-43.
253. Vignuzzi M, Gerbaud S, van der Werf S, Escriou N. Naked RNA immunization with replicons derived from poliovirus and Semliki Forest virus genomes for the generation of a cytotoxic T cell response against the influenza A virus nucleoprotein. *J Gen Virol* **2001**;82:1737-47.
254. Vignuzzi M, Gerbaud S, van der Werf S, Escriou N. Expression of a membrane-anchored glycoprotein, the influenza virus hemagglutinin, by dicistronic replicons derived from the poliovirus genome. *J Virol* **2002**;76:5285-90.

255. Wagner R, Straub ML, Souciet JL, Potier S, de Montigny J. New plasmid system to select for *Saccharomyces cerevisiae* purine-cytosine permease affinity mutants. *J Bacteriol* **2001**;183:4386-8.
256. Weber-Lotfi F, Dietrich A, Russo M, Rubino L. Mitochondrial targeting and membrane anchoring of a viral replicase in plant and yeast cells. *J Virol* **2002**;76:10485-96.
257. Weber C, Boursaux-Eude C, Coralie G, Caro V, Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J Clin Microbiol* **2001**;39:4396-403.
258. Wilde C, Bachellier S, Hofnung M, Carniel E, Clement JM. Palindromic unit-independent transposition of IS1397 in *Yersinia pestis*. *J Bacteriol* **2002**;184:4739-46.
259. Wilde C, Bachellier S, Hofnung M, Clement JM. Transposition of IS1397 in the family Enterobacteriaceae and first characterization of ISKpn1, a new insertion sequence associated with *Klebsiella pneumoniae* palindromic units. *J Bacteriol* **2001**;183:4395-404.

2 - MARSEILLE

Marseille a une production scientifique qui la place en deuxième position en dehors de l'Île-de-France en terme de microbiologie, avec au cours des deux dernières années une position qui s'est raffermie, en particulier, par rapport à Lyon. Parmi les thèmes retrouvés, on trouve le **groupe des Rickettsies** (Rickettsies, *Coxiella*, *Bartonella*, *Ehrlichia*), les **pathogènes émergents** bactériens et viraux (1^{er} en France). L'étude des infections à rétrovirus **dont le VIH** pèse un poids important dans 3 IFR (3^{ème} en France). Le **Paludisme** bénéficie d'une équipe en médecine, en pharmacie et une à l'IMTSSA (2^{ème} en France). La **pathogénicité des bactéries** à Gram négatif a un très important pôle sur le pyocyanique (*Brucella* et *Salmonella*) mais aussi sur un pathogène des plantes (*Schwanella*). La recherche sur les anti-infectieux est forte et comprend : l'évaluation de la **sensibilité** aux antibiotiques des bactéries intracellulaires, la détection des **mécanismes de résistance** bactériens et viraux (VIH) et la recherche de **cibles moléculaires** pour le développement d'antibiotiques et d'antiviraux. Enfin, il existe un secteur développé en bio-technologie en relation avec l'IRD sur les **bactéries de l'environnement**, en particulier les bactéries fermentantes.

Les forces sont organisées dans 3 IFR. L'IFR48 regroupe les maladies transmissibles et pathologies tropicales. Cet IFR a une production qui le place en 2^{ème} position en France après l'IPP sur ce thème. Les thèmes majeurs dans cet IFR sont les rickettsies, les microorganismes émergents, le paludisme, la résistance aux anti-infectieux, la sensibilité génétique aux infections. L'IFR22 de biologie structurale et microbiologie du CNRS, situé chemin Joseph Aiguier comprend des unités travaillant sur des microorganismes de l'environnement et sur **Pseudomonas**. Celles-ci sont particulièrement bien équipées dans l'analyse des protéines par spectrométrie de masse mais aussi en biologie structurale et constituent un pôle tout à fait significatif. Par ailleurs, dans cet IFR, il existe une équipe spécialisée dans la production d'anticorps monoclonaux humanisés, une équipe de bioinformatique et biologie structurale travaillant

sur la génomique bactérienne (J.M. Claverie) et une autre sur les virus émergents (C. Cambillau).

L'IFR57 est celui d'immunologie et cancer, localisé au sud de Marseille, sur Luminy et l'Institut Paoli-Calmettes et les recherches sur la physiopathologie microbienne (dont *Salmonella* et *Brucella* au CIML, avec J.P. Gorvel et le SIDA dans l'U119 et le CIML). D. Olive travaille dans cette unité sur le HIV. Ce site est particulièrement bien équipé dans le domaine animalier puisqu'il constitue un pôle de création et d'entretien de **souris transgéniques**.

Au niveau des équipements, Marseille est assez bien équipée en **laboratoires de sécurité** avec un laboratoire P3 hospitalier, 3 laboratoires distincts situés à la Faculté de Médecine (dont 1 laboratoire commun de 8 boxs). Par ailleurs, il existe un laboratoire P3 sur le site du Pharo, un laboratoire P3 commun à Luminy, un sur le site Paoli-Calmettes pour le VIH et un à l'hôpital Laveran. Un P3 est en construction au CIML et un l'IMTSSA.

Il existe par ailleurs une spécificité marseillaise qui est l'**Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (IMTSSA)**. Installé à la fin du 19^{ème} siècle, cet institut, situé au Pharo, possède une très grande bibliothèque dans le domaine de la pathologie tropicale, a l'habitude d'accueillir de très nombreux étrangers en formation et édite un journal de médecine tropicale.

Sur le plan hospitalier, les services de microbiologie, de maladies infectieuses et parasitologie, sont regroupés en fédération. Le laboratoire de microbiologie (bactériologie, sérologie, hygiène) de la Timone est actuellement le plus important de France en terme d'activité (50 MB). Ce laboratoire a été un des laboratoires référents pour l'analyse des poudres pour le bioterrorisme.

Un autre élément structural important est le **génopôle marseillais** dont la stratégie prioritaire est le transcriptome mais la génomique bactérienne y est un élément avec des capacités en séquençage raisonnables. La récente évaluation par l'EMBL a identifié ce thème comme des plus performants. La transcription pour les procaryotes est insuffisamment développée et pourrait être un investissement commun sur le site.

Enfin, il existe un potentiel considérable d'analyse **en protéomique et en biologie structurale**. Sur le plan de **l'imagerie**, la ville est aussi bien équipée, les manques concernent la possibilité d'acquérir un FacScan et un microscope confocal *in vivo* en P3 pour manipuler les agents pathogènes. Les **biothèques** posent le problème majeur des collections d'Arbovirus et de pathogènes bactériens intracellulaires uniques au monde, agents potentiels de bioterrorisme, existant sur place et qui ne sont pas dans des conditions permettant leur pérennisation.

Sur le plan **épidémiologique**, un Centre National de Référence (Rickettsies), et 2 Centres Collaborateurs OMS sont identifiés (méningocoques et maladies bactériennes transmises par les arthropodes). Par ailleurs, l'Observatoire Régional de la Santé a une position de leader dans l'évaluation des infections par HIV et le suivi thérapeutique de patients usagers de drogues par voie intraveineuse.

Sur le **plan industriel**, le développement n'est pas pour l'instant à la hauteur de celui d'autres villes. Il existe une nouvelle start-up créée en thérapeutique immunitaire (Trophos). Une nouvelle petite société vient d'être créée pour définir des stratégies diagnostiques (Inodiag). Il existe, en revanche, de nombreuses relations avec l'industrie du diagnostic (Bio-Mérieux) et du médicament (HMR-Aventis). Incontestablement, ce domaine est pour l'instant une des parties faibles de la structure marseillaise.

En **terme d'enseignement**, de nouveaux enseignements sont développés avec une visibilité nationale. C'est probablement l'enseignement le plus connu en France en terme de **pathologie tropicale**. Par ailleurs, il existe un **DEA** de microbiologie et maladies infectieuses à Marseille, associant les responsables de pathologie infectieuse au plan national et les personnels enseignants militaires. Enfin, l'enseignement en maîtrise de maladies infectieuses (MSBM) a un succès particulier, puisqu'une centaine d'étudiants y sont tous les ans inscrits. Un DEA de microbiologie fondamentale est aussi présent.

Les thèmes abordés qui sont susceptibles d'être **communs** sont assez largement la **microbiologie médicale** où clairement le site marseillais est le site le plus fort travaillant dans ce domaine affilié au CNRS. D'autre part, le **bioterrorisme** constitue un des points forts des équipes marseillaises. En effet, c'est à Marseille que le plus grand nombre de publications sur les pathogènes de rang A et B sont identifiés. Les éléments

de bioterrorisme à Marseille sont d'une part les Rickettsies, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia rickettsii*, mais aussi la **peste**, **Brucella**, quelques éléments sur le **charbon**, et les **infections virales**. Il est à noter qu'un contrat NIH est obtenu par l'équipe des virus émergents dans le cadre du bioterrorisme. Les connexions du laboratoire, les collaborations internationales vers le sud nous amènent à recevoir des prélèvements suspects d'infections par les virus de fièvres hémorragiques. Marseille est, avec l'institut Pasteur, le 2^{ème} pôle bioterrorisme susceptible d'être identifié.

Le troisième élément est celui des **pathogènes émergents** où Marseille a une place particulièrement importante avec, en particulier, le plus gros virus jamais décrit (Mimivirus) mais aussi les virus liés aux arthropodes. Une autre particularité de Marseille est l'approche génomique, **pôle génomique des microorganismes pathogènes**, qui doit être développée elle aussi en parallèle avec celle de Pasteur avec des éléments de post-génomique, en renforçant le pôle séquence qui fait déjà l'objet d'un développement de grande qualité autour de microorganismes de l'environnement, sur le site du CNRS. Le 5^{ème} pôle de compétence est celui de **pathologie tropicale**. Incontestablement, la recherche y est un des pôles lisibles et est associée à la qualité de l'enseignement de l'IMTSSA. Le potentiel en terme d'information (bibliothèque, journaux) fait de ce site un site bien identifié dans le domaine de la pathologie tropicale à l'égal d'Anvers ou de Liverpool.

Les **thérapeutiques anti-infectieuses** bénéficient aussi de nombreux aspects convergents, en particulier **la variabilité génétique des virus**, incluant la détection moléculaire des résistances pour les bactéries intracellulaires et les virus ou les recherches plus fondamentales de cibles moléculaires. Enfin, la biologie structurale est fédérante avec son approche de "drug design" dans le domaine des virus.

Enfin, les **maladies transmises par les arthropodes** constituent incontestablement une force importante, comme en témoigne la reconnaissance d'un site OMS et la production spécifique associée au paludisme, aux virus émergents et aux rickettsies, dont le centre de recherche est le plus important au monde.

Au total, Marseille a beaucoup d'atouts pour pouvoir développer la recherche en microbiologie médicale et les éléments à développer à l'avenir sont une **meilleure**

intégration épidémiologique, avec peut-être l'intégration du CIRE dans le site de la Timone et une réflexion autour d'un rapprochement de l'ORS sur des thèmes plus liés à la pathologie transmissible. Incontestablement, il manque un effort de **IRD** dans le domaine de l'entomologie. Il existe beaucoup de thèmes en commun avec **l'Institut Pasteur**, le génopôle microbiologie, le bioterrorisme, la pathologie tropicale et un développement à Marseille d'équipes de l'Institut Pasteur constituerait une évolution extrêmement satisfaisante. Enfin, le développement de **valorisation** en terme de société émanant du potentiel scientifique et technique est un phénomène qui ne fait que commencer et qui doit s'accélérer de façon prioritaire.

Bibliographie Marseille

1. Ansaldi M, Jourlin-Castelli C, Lepelletier M, Theraulaz L, Mejean V. Rapid dephosphorylation of the TorR response regulator by the TorS unorthodox sensor in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* **2001**;183:2691-5.
2. Arzouni JP, Parola P, La Scola B, Postic D, Brouqui P, Raoult D. Human infection caused by *Leptospira fainei*. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:865-8.
3. Attoui H, Fang Q, Jaafar FM, et al. Common evolutionary origin of aquareoviruses and orthoreoviruses revealed by genome characterization of Golden shiner reovirus, Grass carp reovirus, Striped bass reovirus and golden ide reovirus (genus *Aquareovirus*, family *Reoviridae*). *J Gen Virol* **2002**;83:1941-51.
4. Attoui H, Stirling JM, Munderloh UG, et al. Complete sequence characterization of the genome of the St Croix River virus, a new orbivirus isolated from cells of *Ixodes scapularis*. *J Gen Virol* **2001**;82:795-804.
5. Aucan C, Traore Y, Fumoux F, Rihet P. Familial correlation of immunoglobulin G subclass responses to *Plasmodium falciparum* antigens in Burkina Faso. *Infect Immun* **2001**;69:996-1001.
6. Ball G, Durand E, Lazdunski A, Filloux A. A novel type II secretion system in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol Microbiol* **2002**;43:475-85.
7. Barbouche R, Feyfant E, Belhaj B, Fenouillet E. Pharmacophore determination of a gp120 C terminal-derived anti-HIV peptide construct interfering with membrane fusion suggesting that processing of the gp120 C terminus is a prelude to fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2002**;18:201-6.
8. Belaich A, Parsiegla G, Gal L, Villard C, Haser R, Belaich JP. Cel9M, a new family 9 cellulase of the *Clostridium cellulolyticum* cellulosome. *J Bacteriol* **2002**;184:1378-84.
9. Biagini P, Gallian P, Attoui H, et al. Genetic analysis of full-length genomes and subgenomic sequences of TT virus-like mini virus human isolates. *J Gen Virol* **2001**;82:379-83.
10. Cantaloube JF, Biagini P, Attoui H, Gallian P, De Micco P, De L, X. Evolution of hepatitis C virus in blood donors and their respective recipients. *J Gen Virol* **2003**;84:441-6.
11. Casalot L, De Luca G, Dermoun Z, Rousset M, De Philip P. Evidence for a fourth hydrogenase in *Desulfovibrio fructosovorans*. *J Bacteriol* **2002**;184:853-6.
12. Casalta JP, Habib G, La Scola B, Drancourt M, Caus T, Raoult D. Molecular diagnosis of *Granulicatella elegans* on the cardiac valve of a patient with culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1845-7.
13. Cascales E, Bernadac A, Gavioli M, Lazzaroni JC, Lloubes R. Pal lipoprotein of *Escherichia coli* plays a major role in outer membrane integrity. *J Bacteriol* **2002**;184:754-9.
14. Cascales E, Lloubes R, Sturgis JN. The TolQ-TolR proteins energize TolA and share homologies with the flagellar motor proteins MotA-MotB. *Mol Microbiol* **2001**;42:795-807.
15. Cavard D. Assembly of colicin A in the outer membrane of producing *Escherichia coli* cells requires both phospholipase A and one porin, but phospholipase A is sufficient for secretion. *J Bacteriol* **2002**;184:3723-33.

16. Chamkha M, Garcia JL, Labat M. Metabolism of cinnamic acids by some Clostridiales and emendation of the descriptions of *Clostridium aerotolerans*, *Clostridium celerecrescens* and *Clostridium xylanolyticum*. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:2105-11.
17. Chamkha M, Labat M, Patel BK, Garcia JL. Isolation of a cinnamic acid-metabolizing *Clostridium glycolicum* strain from oil mill wastewaters and emendation of the species description. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:2049-54.
18. Chamkha M, Patel BK, Traore A, Garcia JL, Labat M. Isolation from a shea cake digester of a tannin-degrading *Streptococcus gallolyticus* strain that decarboxylates protocatechuic and hydroxycinnamic acids, and emendation of the species. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:939-44.
19. Chenine AL, Pion M, Matouskova E, Gondois-Rey F, Vigne R, Hirsch I. Adaptation of a CXCR4-Using Human Immunodeficiency Type 1 NDK Virus in Intestinal Cells Is Associated with CD4-Independent Replication. *Virology* **2002**;304:403-14.
20. Chollet R, Bollet C, Chevalier J, Mallea M, Pages JM, Davin-Regli A. mar Operon involved in multidrug resistance of *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1093-7.
21. Coquillat D, Bruge J, Danve B, et al. Activity and cross-reactivity of antibodies induced in mice by immunization with a group B meningococcal conjugate. *Infect Immun* **2001**;69:7130-9.
22. Couillault C, Ewbank JJ. Diverse bacteria are pathogens of *Caenorhabditis elegans*. *Infect Immun* **2002**;70:4705-7.
23. Cuzin N, Ouattara AS, Labat M, Garcia JL. *Methanobacterium congolense* sp. nov., from a methanogenic fermentation of cassava peel. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:489-93.
24. de Groot A, Koster M, Gerard-Vincent M, et al. Exchange of Xcp (Gsp) secretion machineries between *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas alcaligenes*: species specificity unrelated to substrate recognition. *J Bacteriol* **2001**;183:959-67.
25. De L, X, Crochu S, Billoir F, et al. Genome sequence analysis of Tamana bat virus and its relationship with the genus *Flavivirus*. *J Gen Virol* **2002**;83:2443-54.
26. Dedieu L, Pages JM, Bolla JM. Environmental regulation of *Campylobacter jejuni* major outer membrane protein porin expression in *Escherichia coli* monitored by using green fluorescent protein. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:4209-15.
27. Delmas F, Di Giorgio C, Robin M, et al. In vitro activities of position 2 substitution-bearing 6-nitro- and 6-amino-benzothiazoles and their corresponding anthranilic acid derivatives against *Leishmania infantum* and *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2588-94.
28. Di Giorgio C, Delmas F, Filloux N, et al. In Vitro Activities of 7-Substituted 9-Chloro and 9-Amino-2-Methoxyacridines and Their Bis- and Tetra-Acridine Complexes against *Leishmania infantum*. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:174-80.
29. Drancourt M, Bollet C, Carta A, Rousselier P. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:925-32.
30. Drancourt M, Carlioz A, Raoult D. rpoB sequence analysis of cultured *Tropheryma whippelii*. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2425-30.

31. Drancourt M, Jarlier V, Raoult D. The Environmental Pathogen *Mycobacterium ulcerans* Grows in Amphibian Cells at Low Temperatures. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:6403-4.
32. Drancourt M, Raoult D. *rpoB* gene sequence-based identification of *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1333-8.
33. Duran S, Saves M, Spire B, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* **2001**;15:2441-4.
34. Duran S, Solas C, Spire B, et al. 'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?' A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS* **2001**;15:1075-7.
35. Fang R, Houhamdi L, Raoult D. Detection of *Rickettsia prowazekii* in body lice and their feces by using monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3358-63.
36. Fardeau ML, Ollivier B, Garcia JL, Patel BK. Transfer of *thermobacteroides leptospartum* and *Clostridium thermolacticum* as *Clostridium stercorarium* subsp. *leptospartum* subsp. *thermolacticum* subsp. nov., comb. nov. and *C. stercorarium* subsp. *thermolacticum* subsp. nov., comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:1127-31.
37. Favel A, Peyron F, De Meo M, et al. Amphotericin B susceptibility testing of *Candida lusitanae* isolates by flow cytometry: comparison with the Etest and the NCCLS broth macrodilution method. *J Antimicrob Chemother* **1999**;43:227-32.
38. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:312-6.
39. Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, *Bartonella* infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1309-16.
40. Fenouillet E, Barbouche R, Courageot J, Miquelis R. The catalytic activity of protein disulfide isomerase is involved in human immunodeficiency virus envelope-mediated membrane fusion after CD4 cell binding. *J Infect Dis* **2001**;183:744-52.
41. Foucault C, Barrau K, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* Bacteremia among Homeless People. *Clin Infect Dis* **2002**;35:684-9.
42. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* **2001**;32:1440-7.
43. Fournier PE, Fujita H, Takada N, Raoult D. Genetic identification of rickettsiae isolated from ticks in Japan. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2176-81.
44. Fournier PE, Minnick MF, Lepidi H, Salvo E, Raoult D. Experimental model of human body louse infection using green fluorescent protein-expressing *Bartonella quintana*. *Infect Immun* **2001**;69:1876-9.
45. Fournier PE, Robson J, Zeaiter Z, McDougall R, Byrne S, Raoult D. Improved culture from lymph nodes of patients with cat scratch disease and genotypic characterization of *Bartonella henselae* isolates in Australia. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3620-4.
46. Gallian P, Biagini P, Attoui H, et al. High genetic diversity revealed by the study of TLMV infection in French hemodialysis patients. *J Med Virol* **2002**;67:630-5.

47. Gerard-Vincent M, Robert V, Ball G, et al. Identification of XcpP domains that confer functionality and specificity to the *Pseudomonas aeruginosa* type II secretion apparatus. *Mol Microbiol* **2002**;44:1651-65.
48. Ghigo E, Capo C, Aurouze M, et al. Survival of *Tropheryma whipplei*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* **2002**;70:1501-6.
49. Ghigo E, Capo C, Raoult D, Mege JL. Interleukin-10 stimulates *Coxiella burnetii* replication in human monocytes through tumor necrosis factor down-modulation: role in microbicidal defect of Q fever. *Infect Immun* **2001**;69:2345-52.
50. Gluschankof P, Suzan M. HIV-1 gag polyprotein rescues HLA-DR intracellular transport in a human CD4+ cell line. *Virology* **2002**;300:160-9.
51. Gon S, Patte JC, Dos SJ, Mejean V. Reconstitution of the trimethylamine oxide reductase regulatory elements of *Shewanella oneidensis* in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* **2002**;184:1262-9.
52. Gondois-Rey F, Biancotto A, Pion M, et al. Production of HIV-1 by resting memory T lymphocytes. *AIDS* **2001**;15:1931-40.
53. Gondois-Rey F, Grivel JC, Biancotto A, et al. Segregation of R5 and X4 HIV-1 variants to memory T cell subsets differentially expressing CD62L in ex vivo infected human lymphoid tissue. *AIDS* **2002**;16:1245-9.
54. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, et al. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* **2003**;187:461-6.
55. Gregori G, Citterio S, Ghiani A, et al. Resolution of viable and membrane-compromised bacteria in freshwater and marine waters based on analytical flow cytometry and nucleic acid double staining. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:4662-70.
56. Greub G, Raoult D. "Actinobaculum massiliae," a new species causing chronic urinary tract infection. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3938-41.
57. Greub G, Raoult D. Crescent bodies of *Parachlamydia acanthamoeba* and its life cycle within *Acanthamoeba polyphaga*: an electron micrograph study. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:3076-84.
58. Greub G, Raoult D. Parachlamydiaceae: potential emerging pathogens. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:625-30.
59. Guigoni C, Coulon P. Rabies virus is not cytolytic for rat spinal motoneurons in vitro. *J Neurovirol* **2002**;8:306-17.
60. Halfon P, Riflet H, Renou C, Quentin Y, Cacoub P. Molecular evidence of male-to-female sexual transmission of hepatitis C virus after vaginal and anal intercourse. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1204-6.
61. Halfon P, Roubicek C, Gerolami V, et al. Use of phylogenetic analysis of hepatitis C virus (HCV) hypervariable region 1 sequences to trace an outbreak of HCV in an autodialysis unit. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1541-5.
62. Halfon P, Trimoulet P, Bourliere M, et al. Hepatitis C virus genotyping based on 5' noncoding sequence analysis (Trugene). *J Clin Microbiol* **2001**;39:1771-3.

63. Haziza B, Chauvin JP, Gluschankof P, Suzan M. Caprine arthritis encephalitis virus: evidence for a B/D-type assembly pathway in a C-type lentivirus replication. *Virology* **2001**;286:434-45.
64. Hernandez-Eugenio G, Fardeau ML, Cayol JL, et al. *Clostridium thiosulfatireducens* sp. nov., a proteolytic, thiosulfate- and sulfur-reducing bacterium isolated from an upflow anaerobic sludge blanket (UASB) reactor. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:1461-8.
65. Hernandez-Eugenio G, Fardeau ML, Cayol JL, et al. *Sporanaerobacter acetigenes* gen. nov., sp. nov., a novel acetogenic, facultatively sulfur-reducing bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:1217-23.
66. Houhamdi L, Fournier PE, Fang R, Lepidi H, Raoult D. An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii*. *J Infect Dis* **2002**;186:1639-46.
67. Houpikian P, Fournier PE, Raoult D. Phylogenetic position of *Bartonella vinsonii* subsp. *arupensis* based on 16S rDNA and *gltA* gene sequences. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:179-82.
68. Houpikian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* **2002**;34:E28-E31
69. Houpikian P, Raoult D. 16S/23S rRNA intergenic spacer regions for phylogenetic analysis, identification, and subtyping of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2768-78.
70. Houpikian P, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for identification of difficult-to-culture pathogens in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* **2002**;16:377-92, x.
71. Houpikian P, Raoult D. Traditional and molecular techniques for the study of emerging bacterial diseases: one laboratory's perspective. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:122-31.
72. Journet L, Bouveret E, Rigal A, Lloubes R, Lazdunski C, Benedetti H. Import of α licins across the outer membrane of *Escherichia coli* involves multiple protein interactions in the periplasm. *Mol Microbiol* **2001**;42:331-44.
73. Kaabia N, Scauarda D, Lena G, Drancourt M. Molecular identification of *Staphylococcus lugdunensis* in a patient with meningitis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1824-5.
74. Karlin D, Longhi S, Receveur V, Canard B. The N-terminal domain of the phosphoprotein of Morbilliviruses belongs to the natively unfolded class of proteins. *Virology* **2002**;296:251-62.
75. Koch N, Ndiokubwayo JB, Yahi N, Tourres C, Fantini J, Tamalet C. Genetic analysis of hiv type 1 strains in bujumbura (burundi): predominance of subtype c variant. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:269-73.
76. Koch N, Yahi N, Fantini J, Tamalet C. Mutations in HIV-1 gag cleavage sites and their association with protease mutations. *AIDS* **2001**;15:526-8.
77. Koussemon M, Combet-Blanc Y, Patel BK, et al. *Propionibacterium microaerophilum* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from olive mill wastewater. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:1373-82.
78. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**; 51:1471-9.

79. La Scola B, Fournier PE, Brouqui P, Raoult D. Detection and culture of *Bartonella quintana*, *Serratia marcescens*, and *Acinetobacter* spp. from decontaminated human body lice. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1707-9.
80. La Scola B, Liang Z, Zeaiter Z, Houpiqian P, Grimont PA, Raoult D. Genotypic characteristics of two serotypes of *Bartonella henselae*. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2002-8.
81. La Scola B, Mallet MN, Grimont PA, Raoult D. Description of *Afipia birgiae* sp. nov. and *Afipia massiliensis* sp. nov. and recognition of *Afipia felis* genospecies A. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:1773-82.
82. La Scola B, Meconi S, Fenollar F, Rolain JM, Roux V, Raoult D. Emended description of *Rickettsia felis* (Bouyer et al. 2001), a temperature-dependent cultured bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:2035-41.
83. La Scola B, Mezi L, Auffray JP, Berland Y, Raoult D. Patients in the intensive care unit are exposed to amoeba-associated pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23:462-5.
84. Le M, V, Chene G, Carrieri MP, et al. Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;27:372-6.
85. Lepidi H, Durack DT, Raoult D. Diagnostic methods current best practices and guidelines for histologic evaluation in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* **2002**;16:339-61, ix.
86. Lopez M, Cocchi F, Avitabile E, et al. Novel, soluble isoform of the herpes simplex virus (HSV) receptor nectin1 (or PRR1-HI gR-HveC) modulates positively and negatively susceptibility to HSV infection. *J Virol* **2001**;75:5684-91.
87. Maamar H, De Philip P, Belaich JP, Tardif C. IS_{Cce1} and IS_{Cce2}, Two Novel Insertion Sequences in *Clostridium cellulolyticum*. *J Bacteriol* **2003**;185:714-25.
88. Mandelbrot L, Msellati P, Meda N, et al. 15 Month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery. *Sex Transm Infect* **2002**;78:267-70.
89. Maurin M, Abergel C, Raoult D. DNA gyrase-mediated natural resistance to fluoroquinolones in *Ehrlichia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:2098-105.
90. Maurin M, Bakken JS, Dumler JS. Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma* (*Ehrlichia*) phagocytophilum strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:413-5.
91. Maurin M, Bryskier A, Raoult D. Antibiotic susceptibilities of *Parachlamydia acanthamoeba* in amoebae. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3065-7.
92. Maurin M, Raoult D. Use of aminoglycosides in treatment of infections due to intracellular bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:2977-86.
93. Meconi S, Capo C, Remacle-Bonnet M, Pommier G, Raoult D, Mege JL. Activation of protein tyrosine kinases by *Coxiella burnetii*: role in actin cytoskeleton reorganization and bacterial phagocytosis. *Infect Immun* **2001**;69:2520-6.
94. Meresse S, Unsworth KE, Habermann A, et al. Remodelling of the actin cytoskeleton is essential for replication of intravacuolar *Salmonella*. *Cell Microbiol* **2001**;3:567-77.

95. Miltgen J, Morillon M, Koeck JL, et al. Two cases of pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* subsp *canetti*. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:1350-2.
96. Moreau PL, Gerard F, Lutz NW, Cozzone P. Non-growing *Escherichia coli* cells starved for glucose or phosphate use different mechanisms to survive oxidative stress. *Mol Microbiol* **2001**;39:1048-60.
97. Nachin L, El Hassouni M, Loiseau L, Expert D, Barras F. SoxR-dependent response to oxidative stress and virulence of *Erwinia chrysanthemi*: the key role of SufC, an orphan ABC ATPase. *Mol Microbiol* **2001**;39:960-72.
98. Nardi A, Corda Y, Baty D, Duche D. Colicin A immunity protein interacts with the hydrophobic helical hairpin of the colicin A channel domain in the *Escherichia coli* inner membrane. *J Bacteriol* **2001**;183:6721-5.
99. Navarro JM, Damier L, Boretto J, et al. Glutamic residue 438 within the protease-sensitive subdomain of HIV-1 reverse transcriptase is critical for heterodimer processing in viral particles. *Virology* **2001**;290:300-8.
100. Nicolas P, Decousset L, Riglet V, Castelli P, Stor R, Blanchet G. Clonal expansion of sequence type (ST-)5 and emergence of ST-7 in serogroup A meningococci, Africa. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:849-54.
101. Parola P, Inokuma H, Camicas JL, Brouqui P, Raoult D. Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:1014-7.
102. Parola P, Mathieu D, Panuel M, Poitout D, Brouqui P. Photo quiz. Diagnosis: hydatid bone disease (cystic echinococcosis). *Clin Infect Dis* **2000**;31:426, 543-426, 544.
103. Parola P, Ranque S, Badiaga S, et al. Controlled trial of 3-day quinine-clindamycin treatment versus 7-day quinine treatment for adult travelers with uncomplicated falciparum malaria imported from the tropics. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:932-5.
104. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* **2001**;32:897-928.
105. Peyron F, Favel A, Calaf R, Michel-Nguyen A, Bonaly R, Coulon J. Sterol and fatty acid composition of *Candida lusitanae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:531-3.
106. Picard C, Greenway A, Holloway G, Olive D, Collette Y. Interaction with simian Hck tyrosine kinase reveals convergent evolution of the Nef protein from simian and human immunodeficiency viruses despite differential molecular surface usage. *Virology* **2002**;295:320-7.
107. Pidoux O, Argenson JN, Jacomo V, Drancourt M. Molecular identification of a *Dietzia maris* hip prosthesis infection isolate. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2634-6.
108. Pion M, Liska V, Chenine AL, et al. Extensively deleted simian immunodeficiency virus (SIV) DNA in macaques inoculated with supercoiled plasmid DNA encoding full-length SIVmac239. *Virology* **2001**;289:103-13.
109. Pouvelle B, Traore B, Nogueira PA, Pradines B, LePolard C, Gysin J. Modeling of *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocyte Cytoadhesion in Microvascular Conditions: Chondroitin-4-Sulfate Binding, A Competitive Phenotype. *J Infect Dis* **2003**;187:292-302.
110. Pradel E, Pages JM. The AcrAB-TolC efflux pump contributes to multidrug resistance in the nosocomial pathogen *Enterobacter aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2640-3.

111. Pradines B, Alibert S, Houdoin C, et al. In vitro increase in chloroquine accumulation induced by dihydroethano- and ethenoanthracene derivatives in *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2061-8.
112. Pradines B, Fusai T, Daries W, et al. Ferrocene-chloroquine analogues as antimalarial agents: in vitro activity of ferrochloroquine against 103 Gabonese isolates of *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* **2001**;48:179-84.
113. Pradines B, Ramiandrasoa F, Rolain JM, et al. In vitro potentiation of antibiotic activities by a catecholate iron chelator against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:225-8.
114. Pradines B, Rogier C, Fusai T, et al. In vitro activities of antibiotics against *Plasmodium falciparum* are inhibited by iron. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:1746-50.
115. Pradines B, Rolain JM, Ramiandrasoa F, et al. Iron chelators as antimalarial agents: in vitro activity of dicatecholate against *Plasmodium falciparum*. *J Antimicrob Chemother* **2002**;50:177-87.
116. Raoult D. Use of macrolides for q Fever. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:446
117. Raoult D, La Scola B, Enea M, et al. A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:73-81.
118. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier PE. Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* **2002**;34:1331-6.
119. Renesto P, Gouvernet J, Drancourt M, Roux V, Raoult D. Use of *rpoB* gene analysis for detection and identification of *Bartonella* species. *J Clin Microbiol* **2001**;39:430-7.
120. Robert V, Hayes F, Lazdunski A, Michel GP. Identification of XcpZ domains required for assembly of the secreton of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol* **2002**;184:1779-82.
121. Rolain JM, La Scola B, Liang Z, Davoust B, Raoult D. Immunofluorescent detection of intraerythrocytic *Bartonella henselae* in naturally infected cats. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2978-80.
122. Rolain JM, Maurin M, Mallet MN, Parzy D, Raoult D. Culture and Antibiotic Susceptibility of *Bartonella quintana* in Human Erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:614-9.
123. Rolain JM, Stuhl L, Maurin M, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of three rickettsial species including *Rickettsia felis* by a quantitative PCR DNA assay. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2747-51.
124. Sartor C, Limouzin-Perotti F, Legre R, et al. Nosocomial Infections with *Aeromonas hydrophila* from Leeches. *Clin Infect Dis* **2002**;35:E1-E5
125. Sartor C, Zandotti C, Romain F, et al. Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23:615-9.
126. Sekeyova Z, Roux V, Raoult D. Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of 'gene D', which encodes an intracytoplasmic protein. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:1353-60.
127. Seroude V, Audoly G, Gluschankof P, Suzan M. Tryptophan 95, an amino acid residue of the Caprine arthritis encephalitis virus vif protein which is essential for virus replication. *Virology* **2001**;280:232-42.

128. Seroude V, Audoly G, Gluschankof P, Suzan M. Viral and cellular specificities of caprine arthritis encephalitis virus Vif protein. *Virology* **2002**;292:156-61.
129. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, et al. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;29:374-7.
130. Tolou HJ, Couissinier-Paris P, Durand JP, et al. Evidence for recombination in natural populations of dengue virus type 1 based on the analysis of complete genome sequences. *J Gen Virol* **2001**;82:1283-90.
131. Trimoulet P, Halfon P, Pohier E, Khiri H, Chene G, Fleury H. Evaluation of the VERSANT HCV RNA 3.0 assay for quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2031-6.
132. Van Wambeke F, Christaki U, Giannakourou A, Moutin T, Souvemerzoglou K. Longitudinal and vertical trends of bacterial limitation by phosphorus and carbon in the Mediterranean Sea. *Microb Ecol* **2002**;43:119-33.
133. Walburger A, Lazdunski C, Corda Y. The Tol/Pal system function requires an interaction between the C-terminal domain of TolA and the N-terminal domain of TolB. *Mol Microbiol* **2002**;44:695-708.
134. Yahi N, Fantini J, Tourres C, Tivoli N, Koch N, Tamalet C. Use of drug resistance sequence data for the systematic detection of non-B human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtypes: how to create a sentinel site for monitoring the genetic diversity of HIV-1 at a country scale. *J Infect Dis* **2001**;183:1311-7.
135. Yarzabal A, Brasseur G, Ratouchniak J, et al. The high-molecular-weight cytochrome c Cyc2 of *Acidithiobacillus ferrooxidans* is an outer membrane protein. *J Bacteriol* **2002**;184:313-7.
136. Zeaiter Z, Fournier PE, Ogata H, Raoult D. Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing groEL sequences. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:165-71.
137. Zeaiter Z, Fournier PE, Raoult D. Genomic variation of *Bartonella henselae* strains detected in lymph nodes of patients with cat scratch disease. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1023-30.
138. Zeaiter Z, Liang Z, Raoult D. Genetic classification and differentiation of *Bartonella* species based on comparison of partial ftsZ gene sequences. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3641-7.

3 - LYON

Ce déplacement sur place a été organisé localement par Jérôme ETIENNE, Professeur de Microbiologie à Lyon. L'analyse de la littérature de ces dernières années montre que Lyon contribue de manière très significative à la recherche en maladies infectieuses et microbiologie française. Le tri effectué sur les 2 dernières années permet de trouver 81 publications. Les domaines les plus performants concernent les **bactéries de l'environnement**, on retrouve 17 publications suivi par **les hépatites**, on trouve 12 publications, le **virus de la rougeole** avec 8 publications, les rétrovirus avec 7 publications, **les staphylocoques** avec 7 publications, **les herpès** avec 5 publications. Il est à noter dans ces 6 domaines que la ville de Lyon est la seule pour 4 domaines visibles (bactéries de l'environnement, rougeole, staphylocoques et herpès) et 1^{ère} pour les hépatites.

Sur le plan des **équipes de recherche**, il existe un fort potentiel du CNRS, regroupé dans l'IFR de Microbiologie, écologie, évolution dirigé par Philippe NORMAND à la Faculté des Sciences. Un regroupement autour de la Virologie et de l'Immunologie s'est fait dans l'IFR 128, sur Gerland. Des unités de recherche du pôle santé Rockefeller sont groupées dans l'IFR de site. Parmi les spécificités, il faut noter la présence d'une école vétérinaire, mais il y a très peu de travaux lisibles dans ce domaine, et la coopération s'est, pour l'instant, avérée peu satisfaisante d'après les microbiologistes et infectiologues locaux.

Le document sur la virologie en annexe montre qu'il s'agit d'un des meilleurs pôles français avec 31 équipes, 100 chercheurs, 26 post-doc, 64 doctorants.

Sur le plan **épidémiologique**, il existe une très bonne équipe actuellement, plus concentrée sur les problèmes de HIV et Hépatite C. Sur le plans des Centres Nationaux de Référence, il existe plusieurs Centres Nationaux de Référence: *Legionella*, Staphylocoques, Arbovirus et fièvres hémorragiques virales en relation avec l'Institut Pasteur, Grippe sud, Rougeole et entérovirus (Les Centres OMS sont à vérifier dans le listing).

En terme **d'équipements**, l'équipement majeur présent est le **P4** développé par la fondation MERIEUX. Aux hospices civils, il y a un P3 au centre de Biologie Nord, Hôpital de la Croix Rousse qui est prévu pour 2004, un P3 dans le centre de Biologie Est prévu dans l'hôpital de Neurocardiologie en 2006. Il y a deux P3 existants et un P3 prévu dans l'IFR 128, il y a un P3 dans l'IFR de Gerland et un Ab3 dans l'école vétérinaire. Il existe deux animaleries transgéniques A2. Il existe une animalerie A3 dans l'IFR 128 et un centre de ressources biologiques pour les maladies virales chroniques dans le centre biologique Nord des Hospices Civils de Lyon (une feuille est jointe). Sur le plan des plateaux techniques, il existe un très bon génopôle lyonnais qui comporte en particulier une très bonne partie transcriptome pour lequel l'IFR de la Faculté des Sciences est particulièrement présent. Sur la partie protéomique, une coopération majeure de qualité exceptionnelle est en phase avec Grenoble dans le pôle de Biologie structurale.

Dans l'environnement, par ailleurs, on note une présence de **très grosses industries** telles que Biomérieux qui est intégrée dans une unité mixte, dans l'IFR de Biosciences; Aventis Pasteur est aussi parmi les spécificités. En terme d'organisation, on note la présence d'un pôle **AFSSAPS** important et d'une école normale supérieure de Biologie. Enfin, il existe un pôle **AFSA** de recherche sur le prion.

Un thème, tout de suite apparent, est le potentiel incontestable en terme de vaccination. En effet, les équipes de Virologie s'intéressent à leur application, à l'assemblage de la structure ainsi qu'à la régulation transcriptionnelle et post-transcriptionnelle, à la réponse immunitaire de l'hôte, aux vecteurs viraux et aux vaccins. La présence d'Aventis Pasteur dans l'environnement immédiat et de l'AFSSAPS, en plus des possibilités d'utilisation du P4 pour les virus les plus dangereux, fait que ce site peut être reconnu en France comme étant un site essentiel de recherche dans les vaccins. Ceci pourrait être fait en association avec la fondation MERIEUX qui organise des cours sur la Vaccinologie depuis de nombreuses années. Ce domaine pourrait faire l'objet d'une restructuration prioritaire avec la localisation d'un **Observatoire National de Références** sur les vaccins et la surveillance vaccinale. La réaffectation de tâches spécifiquement consacrées aux vaccins de l'AFSSAPS lyonnais serait utile.

Le deuxième thème qui apparaît fédérateur se situe autour des **pneumonies**. Il existe incontestablement un potentiel considérable dans ce domaine très transversal. Sur le plan des cliniciens, le Professeur CHIDIAC a une expérience des modèles expérimentaux d'infections par aérosol et serait prêt à reprendre une recherche dans ce domaine. Les pédiatres sont plus particulièrement intéressés par les pneumonies virales et en particulier ont réalisé la description d'un nouveau tableau de pneumonies nécrosantes à Staphylocoques avec le Professeur ETIENNE. Parmi les pneumologues, le Professeur MORNEIX effectue une recherche en physiopathologie des infections chroniques ; J. BIENVENU, de la Faculté de Pharmacie s'intéresse à l'immunologie du sepsis, en particulier l'expression génomique des monocytes de patients infectés. Ils pourraient recentrer leur recherche sur le problème des pneumopathies. Sur le plan microbiologique, Lyon est Centre National de Référence pour la grippe et des infections respiratoires pour la France du Sud. Le P4 lyonnais serait l'endroit désigné si nous étions face à un risque de mutant grippal et, par ailleurs, dans le domaine bactériologique, les centres nationaux de référence de *Legionella* et du staphylocoque dans ses expressions respiratoires permettent d'obtenir une masse critique unique en France dans le domaine des pneumopathies. S'il était créé l'équivalent d'un **centre de surveillance**, de formation et de recherche sur les pneumonies, on pourrait imaginer d'y localiser des forces, reliées à l'InVS, suffisantes pour pouvoir assurer une information permanente et une veille scientifique et technique et l'organisation des réseaux pour l'infection pulmonaire.

Il existe, associant l'IFR environnement de la faculté des sciences et les hospices civils, un potentiel en terme de bio-informatique pour les **diagnostics par séquences** moléculaires. Par ailleurs, la séquence de génomes bactériens non cultivés a amené à constituer des banques ayant généré la mise en place d'une Start Up (Libragéne) à la recherche d'agents antimicrobiens. Elle a été créée en 2001.

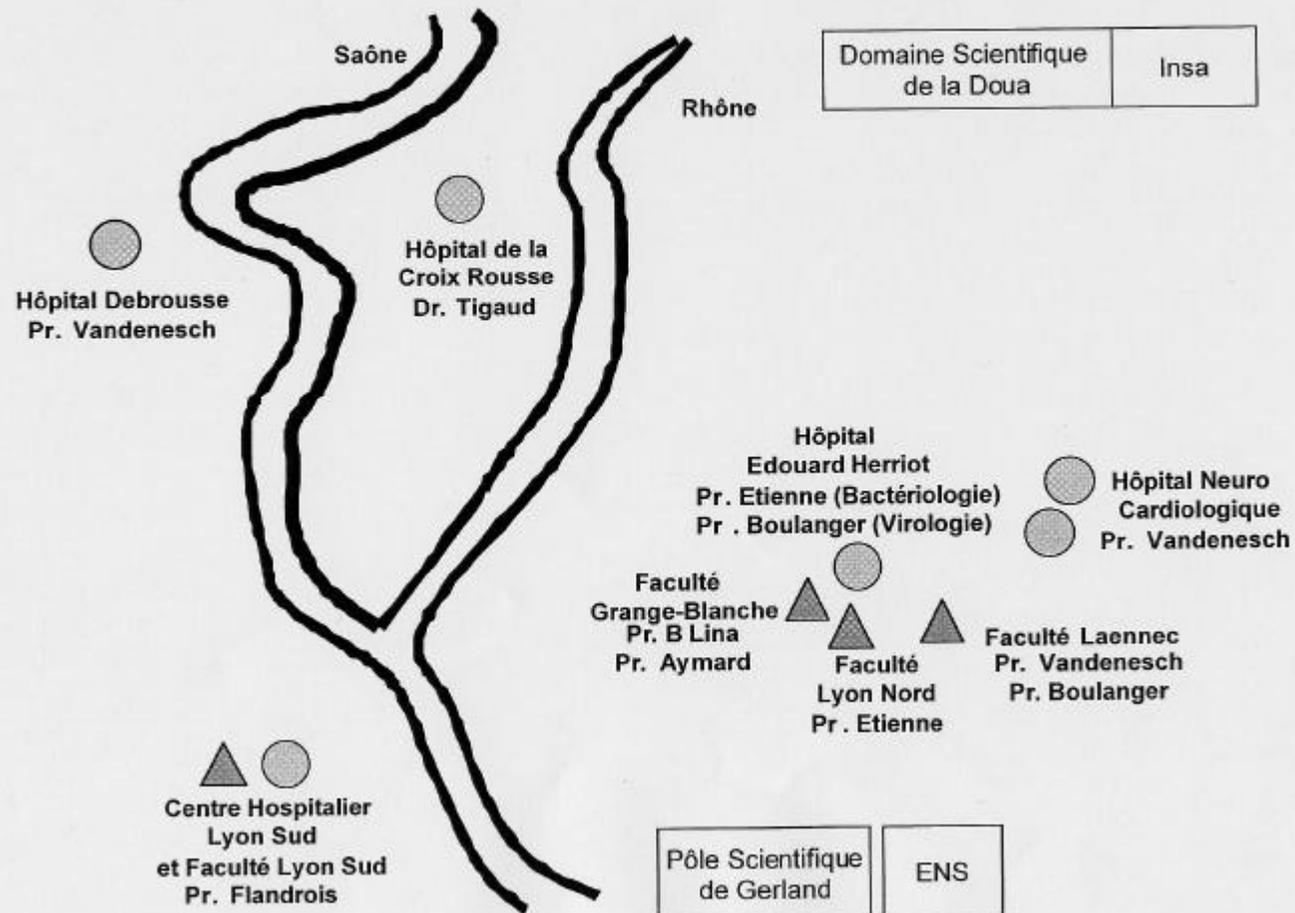
Enfin, il existe un pôle de **maladies contagieuses** à l'hôpital de la Croix Rousse où pourrait être mis en place une véritable stratégie d'isolement et de traitement de maladies extrêmement contagieuses. En effet, il existe une chambre en P3 qui est la seule en France à être fonctionnelle, un laboratoire P2 qui sert pour le traitement des examens biologiques de base (hémogramme, ionogramme) des patients hospitalisés pour

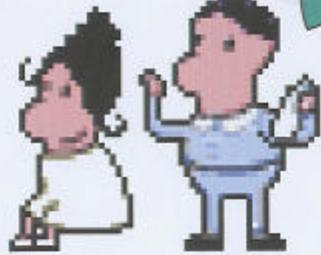
maladies contagieuses. La construction d'un P3 est prévu par les hospices civils de Lyon. Cette entité pourrait être mise à contribution pour pouvoir réaliser les exercices d'accueil et de traitement des malades extrêmement contagieux. Ceci pourrait être corrélé avec l'équipe de Vincent DEUBEL pour la stérilisation des prélèvements avant diagnostic afin d'éviter le passage dans le P4 et pourrait être associé à l'équipe de Madame PONTIER qui a commencé un travail de modélisation sur hantavirus avec A. ZEILER, qui pourrait réaliser des études de modélisation de diffusion de l'infection dans le modèle fièvre hémorragique ou variole. Celle-ci serait d'une contribution importante aux décisions prises par le ministère de la santé.

Enfin, la ville de LYON **avec le P4** devrait renforcer son pôle de recherche sur les microorganismes à manipuler dans le laboratoire P4 et sur les hépatites.

En conclusion, LYON présente un potentiel de recherche considérable. Les éléments qui apparaissent les plus forts sont l'existence d'un P4, le potentiel dans le domaine du vaccin des hépatites, la recherche dans le domaine des pneumopathies infectieuses, le modèle d'application bioinformatique qui pourrait se révéler très utile dans les méthodes de diagnostic basées sur la séquence et la réalisation de la mise en place pratique de l'isolement et du traitement des malades extrêmement contagieux.

Contexte de la Microbiologie Lyonnaise





Veille & épidémiologie

CNR Grippe France sud

CNR Rougeole

Diagnostic, surveillance Infections Respiratoires

Diagnostic, surveillance Herpes Simplex chimio-résistants

Diagnostic, surveillance Hépatites, variabilité génétique

Collections

Médicaments

Production de vaccins

Surveillance sanitaire

Recherche appliquée

Diagnostic moléculaire

Vaccins

Vecteurs viraux

Recherche fondamentale

Relations hôte-virus:

Réponse immunitaire innée

Réponse Immunitaire acquise

Immunodépression

Recherche fondamentale

Mécanismes d'entrée

Réplication

Assemblage

Structure

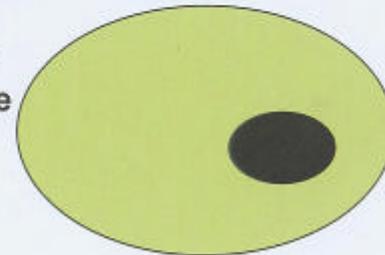
Regulation transcriptionnelle
& post-transcriptionnelle

Oncogénèse

Apoptose

Intégration

Persistance



Bibliographie Lyon

1. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol* **2002**;76:6919-28.
2. Balandreau J, Viallard V, Cournoyer B, Coenye T, Laevens S, Vandamme P. *Burkholderia cepacia* genomovar III is a common plant-associated bacterium. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:982-5.
3. Bardy M, Gay B, Pebernard S, et al. Interaction of human immunodeficiency virus type 1 Vif with Gag and Gag-Pol precursors: co-encapsidation and interference with viral protease-mediated Gag processing. *J Gen Virol* **2001**;82:2719-33.
4. Baty F, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. Modeling the Lag Time of *Listeria monocytogenes* from Viable Count Enumeration and Optical Density Data. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:5816-25.
5. Bencsik A, Lezmi S, Baron T. Autonomic nervous system innervation of lymphoid territories in spleen: a possible involvement of noradrenergic neurons for prion neuroinvasion in natural scrapie. *J Neurovirol* **2001**;7:447-53.
6. Berthomme H, Thomas J, Texier P, Epstein A, Feldman LT. Enhancer and long-term expression functions of herpes simplex virus type 1 latency-associated promoter are both located in the same region. *J Virol* **2001**;75:4386-93.
7. Bertout S, Renaud F, Barton R, et al. Genetic polymorphism of *Aspergillus fumigatus* in clinical samples from patients with invasive aspergillosis: investigation using multiple typing methods. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1731-7.
8. Bes M, Saidi SL, Becharnia F, et al. Population diversity of *Staphylococcus intermedius* isolates from various host species: typing by 16S-23S intergenic ribosomal DNA spacer polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2275-7.
9. Ceccherini M, Pote J, Kay E, et al. Degradation and transformability of DNA from transgenic leaves. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:673-8.
10. Chagneau C, Heyde M, Alonso S, Portalier R, Laloi P. External-pH-dependent expression of the maltose regulon and *ompF* gene in *Escherichia coli* is affected by the level of glycerol kinase, encoded by *glpK*. *J Bacteriol* **2001**;183:5675-83.
11. Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* **2001**;33:62-9.
12. Courtois S, Cappellano CM, Ball M, et al. Recombinant environmental libraries provide access to microbial diversity for drug discovery from natural products. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:49-55.
13. Courtois S, Frostegard A, Goransson P, Depret G, Jeannin P, Simonet P. Quantification of bacterial subgroups in soil: comparison of DNA extracted directly from soil or from cells previously released by density gradient centrifugation. *Environ Microbiol* **2001**;3:431-9.
14. Crozet C, Flamant F, Bencsik A, Aubert D, Samarut J, Baron T. Efficient transmission of two different sheep scrapie isolates in transgenic mice expressing the ovine PrP gene. *J Virol* **2001**;75:5328-34.

15. Dannaoui E, Borel E, Monier MF, Piens MA, Picot S, Persat F. Acquired itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47:333-40.
16. Danve C, Decaussin G, Busson P, Ooka T. Growth transformation of primary epithelial cells with a NPC-derived Epstein-Barr virus strain. *Virology* **2001**;288:223-35.
17. Delmas J, Schorr O, Jamard C, et al. Inhibitory effect of adefovir on viral DNA synthesis and covalently closed circular DNA formation in duck hepatitis B virus-infected hepatocytes in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:425-33.
18. Demaneche S, Bertolla F, Buret F, et al. Laboratory-scale evidence for lightning-mediated gene transfer in soil. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:3440-4.
19. Demaneche S, Kay E, Gourbiere F, Simonet P. Natural transformation of *Pseudomonas fluorescens* and *Agrobacterium tumefaciens* in soil. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:2617-21.
20. Dufour P, Gillet Y, Bes M, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* **2002**;35:819-24.
21. Dufour P, Jarraud S, Vandenesch F, et al. High genetic variability of the *agr* locus in *Staphylococcus* species. *J Bacteriol* **2002**;184:1180-6.
22. Evlashev A, Valentin H, Rivaller P, Azocar O, Rabourdin-Combe C, Horvat B. Differential permissivity to measles virus infection of human and CD46-transgenic murine lymphocytes. *J Gen Virol* **2001**;82:2125-9.
23. Fournillier A, Wychowski C, Boucreux D, et al. Induction of hepatitis C virus E1 envelope protein-specific immune response can be enhanced by mutation of N-glycosylation sites. *J Virol* **2001**;75:12088-97.
24. Freydiere AM, Parant F, Noel-Baron F, et al. Identification of *Candida glabrata* by a 30-second trehalase test. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3602-5.
25. Gambotti L, Trepo C, Chidiac C, et al. Factors associated with the time elapsed between initial detection of HIV antibodies and first contact for healthcare in HIV seroconverters of the Lyon University Hospitals. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;29:319-20.
26. Germon P, Ray MC, Vianney A, Lazzaroni JC. Energy-dependent conformational change in the TolA protein of *Escherichia coli* involves its N-terminal domain, TolQ, and TolR. *J Bacteriol* **2001**;183:4110-4.
27. Gheit T, Sekkat S, Cova L, et al. Experimental transfection of *Macaca sylvanus* with cloned human hepatitis B virus. *J Gen Virol* **2002**;83:1645-9.
28. Gruffat H, Batisse J, Pich D, et al. Epstein-Barr virus mRNA export factor EB2 is essential for production of infectious virus. *J Virol* **2002**;76:9635-44.
29. Hery M, Nazaret S, Jaffre T, Normand P, Navarro E. Adaptation to nickel spiking of bacterial communities in neocaledonian soils. *Environ Microbiol* **2003**;5:3-12.
30. Himoudi N, Abraham JD, Fournillier A, et al. Comparative vaccine studies in HLA-A2.1-transgenic mice reveal a clustered organization of epitopes presented in hepatitis C virus natural infection. *J Virol* **2002**;76:12735-46.

31. Hugouvieux CP, Shevchik VE, Nasser W. PehN, a polygalacturonase homologue with a low hydrolase activity, is coregulated with the other *Erwinia chrysanthemi* polygalacturonases. *J Bacteriol* **2002**;184:2664-73.
32. Huguet V, Batzli JM, Zimpfer JF, Normand P, Dawson JO, Fernandez MP. Diversity and specificity of *Frankia* strains in nodules of sympatric *Myrica gale*, *Alnus incana*, and *Shepherdia canadensis* determined by *rrs* gene polymorphism. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:2116-22.
33. Jarraud S, Mougel C, Thioulouse J, et al. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, *agr* groups (alleles), and human disease. *Infect Immun* **2002**;70:631-41.
34. Jolivet-Reynaud C, Lesenechal M, O'Donnell B, et al. Localization of hepatitis B surface antigen epitopes present on variants and specifically recognised by anti-hepatitis B surface antigen monoclonal antibodies. *J Med Virol* **2001**;65:241-9.
35. Kay E, Bertolla F, Vogel TM, Simonet P. Opportunistic colonization of *Ralstonia solanacearum*-infected plants by *Acinetobacter* sp. and its natural competence development. *Microb Ecol* **2002**;43:291-7.
36. Kay E, Vogel TM, Bertolla F, Nalin R, Simonet P. In situ transfer of antibiotic resistance genes from transgenic (transplastomic) tobacco plants to bacteria. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:3345-51.
37. Khuth ST, Akaoka H, Pagenstecher A, et al. Morbillivirus infection of the mouse central nervous system induces region-specific upregulation of MMPs and TIMPs correlated to inflammatory cytokine expression. *J Virol* **2001**;75:8268-82.
38. Kouomou DW, Nerrienet E, Mfoupouendoun J, Tene G, Whittle H, Wild TF. Measles virus strains circulating in Central and West Africa: Geographical distribution of two B3 genotypes. *J Med Virol* **2002**;68:433-40.
39. Kouomou DW, Wild TF. Adaptation of wild-type measles virus to tissue culture. *J Virol* **2002**;76:1505-9.
40. Lamy B, Roy P, Carret G, Flandrois JP, Delignette-Muller ML. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis* **2002**;35:842-50.
41. Laurent F, Lelievre H, Cornu M, et al. Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47:277-83.
42. Lavillette D, Boson B, Russell SJ, Cosset FL. Activation of membrane fusion by murine leukemia viruses is controlled in cis or in trans by interactions between the receptor-binding domain and a conserved disulfide loop of the carboxy terminus of the surface glycoprotein. *J Virol* **2001**;75:3685-95.
43. Lavillette D, Ruggieri A, Boson B, Maurice M, Cosset FL. Relationship between SU subdomains that regulate the receptor-mediated transition from the native (fusion-inhibited) to the fusion-active conformation of the murine leukemia virus glycoprotein. *J Virol* **2002**;76:9673-85.
44. Le Guerhier F, Pichoud C, Jamard C, et al. Antiviral activity of beta-L-2',3'-dideoxy-2',3'-didehydro-5-fluorocytidine in woodchucks chronically infected with woodchuck hepatitis virus. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:1065-77.
45. Lina G, Boutite F, Tristan A, Bes M, Etienne J, Vandenesch F. Bacterial Competition for Human Nasal Cavity Colonization: Role of *Staphylococcal agr* Alleles. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:18-23.

46. Lo PF, Riffard S, Meugnier H, et al. *Legionella gresilensis* sp. nov. and *Legionella belliardensis* sp. nov., isolated from water in France. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**;51:1949-57.
47. Loreille O, Roumat E, Verneau O, Bouchet F, Hanni C. Ancient DNA from *Ascaris*: extraction amplification and sequences from eggs collected in coprolites. *Int J Parasitol* **2001**;31:1101-6.
48. Lyon GM, Zurita S, Casquero J, et al. Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru. *Clin Infect Dis* **2003**;36:34-9.
49. Martin F, Chowdhury S, Neil SJ, Chester KA, Cosset FL, Collins MK. Targeted Retroviral Infection of Tumor Cells by Receptor Cooperation. *J Virol* **2003**;77:2753-6.
50. Masse N, Barrett T, Muller CP, Wild TF, Buckland R. Identification of a second major site for CD46 binding in the hemagglutinin protein from a laboratory strain of measles virus (MV): potential consequences for wild-type MV infection. *J Virol* **2002**;76:13034-8.
51. Miche L, Balandreau J. Effects of rice seed surface sterilization with hypochlorite on inoculated *Burkholderia vietnamiensis*. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:3046-52.
52. Miche L, Faure D, Blot M, Cabanne-Giuli E, Balandreau J. Detection and activity of insertion sequences in environmental strains of *Burkholderia*. *Environ Microbiol* **2001**;3:766-73.
53. Montesano R. Hepatitis B immunization and hepatocellular carcinoma: The Gambia Hepatitis Intervention Study. *J Med Virol* **2002**;67:444-6.
54. Mougél C, Thioulouse J, Perrière G, Nesme X. A mathematical method for determining genome divergence and species delineation using AFLP. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:573-86.
55. Pelandakis M, Pernin P. Use of multiplex PCR and PCR restriction enzyme analysis for detection and exploration of the variability in the free-living amoeba *Naegleria* in the environment. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:2061-5.
56. Penin F, Combet C, Germanidis G, Frainais PO, Deleage G, Pawlotsky JM. Conservation of the conformation and positive charges of hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment. *J Virol* **2001**;75:5703-10.
57. Poly F, Ranjard L, Nazaret S, Gourbiere F, Monrozier LJ. Comparison of *nifH* gene pools in soils and soil microenvironments with contrasting properties. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:2255-62.
58. Portes-Sentis S, Manet E, Gourru G, Sergeant A, Gruffat H. Identification of a short amino acid sequence essential for efficient nuclear targeting of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus-8 K8 protein. *J Gen Virol* **2001**;82:507-12.
59. Prassolov A, Hohenberg H, Kalinina T, et al. New hepatitis B virus of cranes that has an unexpected broad host range. *J Virol* **2003**;77:1964-76.
60. Prigent-Combaret C, Brombacher E, Vidal O, et al. Complex regulatory network controls initial adhesion and biofilm formation in *Escherichia coli* via regulation of the *csgD* gene. *J Bacteriol* **2001**;183:7213-23.
61. Prigent-Combaret C, Prensier G, Le Thi TT, Vidal O, Lejeune P, Dorel C. Developmental pathway for biofilm formation in curli-producing *Escherichia coli* strains: role of flagella, curli and colanic acid. *Environ Microbiol* **2000**;2:450-64.
62. Ranjard L, Prigent-Combaret C, Nazaret S, Cournoyer B. Methylation of inorganic and organic selenium by the bacterial thiopurine methyltransferase. *J Bacteriol* **2002**;184:3146-9.

63. Renaud FN, Aubel D, Riegel P, Meugnier H, Bollet C. *Corynebacterium freneyi* sp. nov., alpha-glucosidase-positive strains related to *Corynebacterium xerosis*. *Int J Syst Evol Microbiol* **2001**; 51:1723-8.
64. Reverchon S, Rouanet C, Expert D, Nasser W. Characterization of indigoidine biosynthetic genes in *Erwinia chrysanthemi* and role of this blue pigment in pathogenicity. *J Bacteriol* **2002**;184:654-65.
65. Rezzonico F, Moenne-Loccoz Y, Defago G. Effect of Stress on the Ability of a *phlA*-Based Quantitative Competitive PCR Assay To Monitor Biocontrol Strain *Pseudomonas fluorescens* CHAO. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:686-90.
66. Rokbi B, Seguin D, Guy B, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* gene expression within mouse and human gastric mucosae by real-time reverse transcriptase PCR. *Infect Immun* **2001**;69:4759-66.
67. Servet-Delprat C, Vidalain PO, Azocar O, Le Deist F, Fischer A, Rabourdin-Combe C. Consequences of Fas-mediated human dendritic cell apoptosis induced by measles virus. *J Virol* **2000**;74:4387-93.
68. Seyfried M, Lyon D, Rainey FA, Wiegel J. *Caloramator viterbensis* sp. nov., a novel thermophilic, glycerol-fermenting bacterium isolated from a hot spring in Italy. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:1177-84.
69. Smith JS, Herrero R, Munoz N, et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among middle-age women in Brazil and the Philippines. *Sex Transm Dis* **2001**;28:187-94.
70. Smith JS, Munoz N, Herrero R, et al. Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis* **2002**;185:324-31.
71. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis* **2002**;186 Suppl 1:S3-28.
72. Soulat D, Vaganay E, Duclos B, Genestier AL, Etienne J, Cozzone AJ. *Staphylococcus aureus* contains two low-molecular-mass phosphotyrosine protein phosphatases. *J Bacteriol* **2002**;184:5194-9.
73. Valsesia-Wittmann S. Role of chimeric murine leukemia virus env beta-turn polyproline spacers in receptor cooperation. *J Virol* **2001**;75:8478-86.
74. Vanhems P, Allard R, Dhenain M, et al. HIV seroconversion interval and demographic characteristics: no evidence of selection bias. *Sex Transm Infect* **2001**;77:446-8.
75. Vidalain PO, Laine D, Zaffran Y, et al. Interferons mediate terminal differentiation of human cortical thymic epithelial cells. *J Virol* **2002**;76:6415-24.
76. Vincent S, Tigaud I, Schneider H, Buchholz CJ, Yanagi Y, Gerlier D. Restriction of measles virus RNA synthesis by a mouse host cell line: trans-complementation by polymerase components or a human cellular factor(s). *J Virol* **2002**;76:6121-30.
77. Voirin N, Trepo C, Esteve J, et al. Effects of co-infection with hepatitis C virus and GB virus C on CD4 cell count and HIV-RNA level among HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **2002**;16:1556-9.
78. Vose JR. Perspectives on the manufacture of combination vaccines. *Clin Infect Dis* **2001**;33 Suppl 4:S334-S339

79. Werner G, Cuny C, Schmitz FJ, Witte W. Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3586-90.
80. Zhang CX, Ooka T. Expression of the complementary-strand transcripts from BamHI -A region of the Epstein-Barr virus genome in various induced virus-carrying B cell lines. *Virology* **1995**;208:180-8.
81. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* **2003**;13:57-68.

4 - BORDEAUX

La visite à Bordeaux a été organisée par Madame BEBEAR (doyen de l'UFR Médecine).

Sur le plan de la **recherche**, un travail a été réalisé, qui montrait l'existence de 66 publications. Les thèmes majeurs qui ressortaient sont le **VIH**, l'évaluation de la sensibilité aux **antibiotiques** des bactéries atypiques et les mécanismes de résistance, les infections à *Helicobacter pylorii*, les mycoplasmes, la Trypanosomiase et la Leishmaniose.

La recherche est organisée à Bordeaux en 6 IFR, dont 3 sont concernés par les maladies infectieuses et la microbiologie, l'IFR 66 de pathologies infectieuses et cancer, l'IFR 99 d'épidémiologie et de manière marginale, l'IFR de neuro-sciences. Les IFR sont installés sur le site de l'université de Bordeaux 2.

Dans l'IFR 66 en parasitologie, Théo BALTZ travaille sur la trypanosomiase et la leishmaniose et souhaiterait un regroupement dans le cadre de l'IRD. Sa recherche se situe dans le cadre d'une animalerie vétérinaire. Il est actuellement investi dans le séquençage de ces 2 microorganismes avec SANGER et avec TIGR. Sur le plan de la bactériologie, Mme BEBEAR (Unité EA516) travaille sur *Chlamydia* et les mycoplasmes, essentiellement sur les mécanismes de résistance et la détection pour le diagnostic. La capacité actuelle à cultiver les pathogènes est insuffisante et, en dépit du fait que son laboratoire est centre national de référence, elle n'a pas les moyens de cultiver *Chlamydia psittacci*, ce qui est un déficit important. Francis MEGRAUD a une unité de recherche sur le thème *Campylobacter* et *Helicobacter*, en particulier dans le cadre des infections bactériennes chroniques associées au cancer. Il travaille en bonne collaboration avec les gastro-entérologues et les médecins épidémiologistes. Claudine QUENTIN, professeur à la faculté de pharmacie, travaille essentiellement sur la résistance aux antibiotiques dans le domaine des entérobactéries et des pyocyaniques, dans les infections nosocomiales en général, plus fondamentalement avec l'unité de LITUAK sur les intégrons et avec les pharmacologues sur les problèmes d'efflux et de

modélisation pharmacologique. Sur le plan virologique, Hervé FLEURY (Unité EA2968) travaille essentiellement sur le VIH et le VHC en étudiant sur le plan génétique les variations associées aux résistances, les variations spontanées et la variabilité du VHC. E. LI TUAK a une unité de recherche fondamentale sur la réplication virale (HI V et VHC) et les mécanismes d'intégration génomique. Sur le plan immunologique, l'équipe de J.F. Moreau qui est responsable d'une UMR CNRS travaille sur le Cytomégalovirus, l'autoimmunité et les problèmes de réponse immunitaire au cours des interruptions thérapeutiques.

Les cliniciens sont regroupés dans 2 fédérations cliniques, la fédération de maladies infectieuses et la fédération de médecine interne et maladies infectieuses, comportant chacune un potentiel de 200 lits. Elles sont par ailleurs regroupées dans les GESCSA (qui est un groupe de recherche sur le Sida en Aquitaine) qui regroupe les services cliniques et l'unité Salamon. Ils ont intégré ultérieurement la virologie et l'immunologie. Ce pôle est aussi articulé sur le VIH avec, comme thèmes majeurs, les troubles métaboliques et la lipodystrophie, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des inhibiteurs de protéases et, enfin, les stratégies d'interruption de thérapeutique. En clinique, les hépatogastro-entérologues ont aussi un investissement fort dans le cadre des maladies infectieuses pour l'hépatite C ou pour *Helicobacter pylori*, de même que les dermatovénérologues qui insistent sur l'épidémie actuelle de syphilis avec les problèmes de la délocalisation du dispensaire de dépistage et des problèmes de coordination avec la DASS et la DRASS. Il est à noter que, sur le plan de la **restructuration hospitalière**, est en train d'être créé un département virologie-immunologie dans le cadre d'une fédération plus large de biologie.

A côté de ce pôle, le pôle constitué par l'unité 99, où l'unité majoritaire est l'unité 593 de l'Inserm dirigée par R. Salamon, a une activité autour du VIH autochtone et africain et travaille d'autre part actuellement sur *Helicobacter pylori*. Cet institut fédératif est tout à fait volontaire pour évoluer vers une coopération dans le domaine des maladies sexuellement transmises ou des *Chlamydia*.

Dans les autres IFR, VINCENDEAU est un parasitologue qui travaille sur le domaine des relations hôtes-parasites, en particulier le rôle des molécules anti-

inflammatoires dans le domaine des trypanosomiasés et coopère dans le cadre de l'infectiologie en général. A côté de cet IFR, un IFR INRA existe pour lequel, sur le plan microbiologique, est réalisé un travail sur les mycoplasmes des plantes et des animaux où s'effectue une coopération avec les médecins. Par ailleurs, on peut noter une virologie des plantes avec les viroïdes et les *poxvirus* et enfin un travail sur les champignons. Enfin, hors IFR, il existe un institut du CNRS, l'IBGC, qui travaille plus particulièrement sur les levures et où a été développé récemment un travail sur les prions des levures.

Sur le **plan structurel**, dans le domaine des laboratoires de sécurité, le site apparaît mal équipé. Il existe un P3 à l'hôpital Pellegrin pour la virologie, qui a servi pour le traitement des poudres dans le cadre de la crise du bioterrorisme en 2002. En réalité, ce laboratoire est un P2 bis sans autoclave. Il existe un laboratoire, un vrai P3, avec 4 boxes dans l'IFR 66 construit par l'université. Il n'est pas totalement occupé et pourrait être utilisé par les autres équipes. Un P2 existe aussi à l'hôpital Haut Lévêque, permettant la culture des mycobactéries. Il n'existe pas d'animalerie A2 et A3. Une animalerie A2 est en cours de construction pour permettre la manipulation des souris transgéniques. Il existe un véritable besoin de mise à niveau, en particulier, en terme de P2 car la manipulation des agents pathogènes et des organismes génétiquement modifiés ne se fait pas dans des conditions raisonnables. Sur le plan des plates-formes technologiques, les capacités en terme de séquençage sont assez faibles. Sur le plan hospitalier, la virologie est assez bien dotée avec la présence de 2 séquenceurs capillaires. En revanche, la plate-forme technique commune avec l'UF de biologie moléculaire est dotée d'un seul séquenceur à plaques et il existe un séquenceur avec 1 capillaire pour l'ensemble de l'IFR. Sur le plan de la génomique en général, une demande de génopole a été réalisée qui a été rejetée une première fois, un dossier est en cours avec une thématisation autour des végétaux, de la microbiologie et des neurosciences. Une plate-forme de génomique fonctionnelle a été mise en place par l'université en coopération avec la région, avec la construction d'un bâtiment de 3.000 m². Elle comprend 3 pôles, un pôle bio-informatique, protéomique et microséquençage ; un pôle d'imagerie microscopique électronique et photonique ; et enfin un pôle décentralisé sur l'INRA dans le thème du transcriptome. La biologie structurale est faible au niveau

bordelais. Enfin, au niveau organisationnel, les fédérations hospitalières ont permis de regrouper les cliniciens et les biologistes. Au total, il est nécessaire d'obtenir un effort significatif en terme d'équipements à Bordeaux car les niveaux des laboratoires de sécurité, de la génomique et de la biologie structurale ont besoin d'être rehaussés.

Sur le plan **épidémiologique**, la meilleure équipe d'épidémiologie dans le domaine des maladies infectieuses en France est implantée à Bordeaux avec l'IFR 99. Il existe 2 CNR, un pour *Campylobacter* et *Helicobacter* et un pour les *Chlamydia*. Il est à noter que *Chlamydia psittacci* n'est pas cultivée actuellement, ce qui représente un déficit, en particulier dans le cadre de la carte du bioterrorisme. Par ailleurs, il n'existe pas de CNR pour les mycoplasmes, en dépit du fait que c'est une pathologie commune qui représente un problème de santé publique. Il faudrait proposer à l'InVS de programmer la création d'un CNR dans le domaine des mycoplasmes. Le laboratoire sert d'ailleurs à cet égard déjà de laboratoire de référence. Par ailleurs, une CIRE vient de se constituer, qui apparaît parfaitement ouverte à un travail institutionnel avec les différents éléments des IFR. En terme d'enseignement, les particularités bordelaises sont l'existence d'une école de santé navale (ESNA) qui constitue une particularité comme à Lyon.

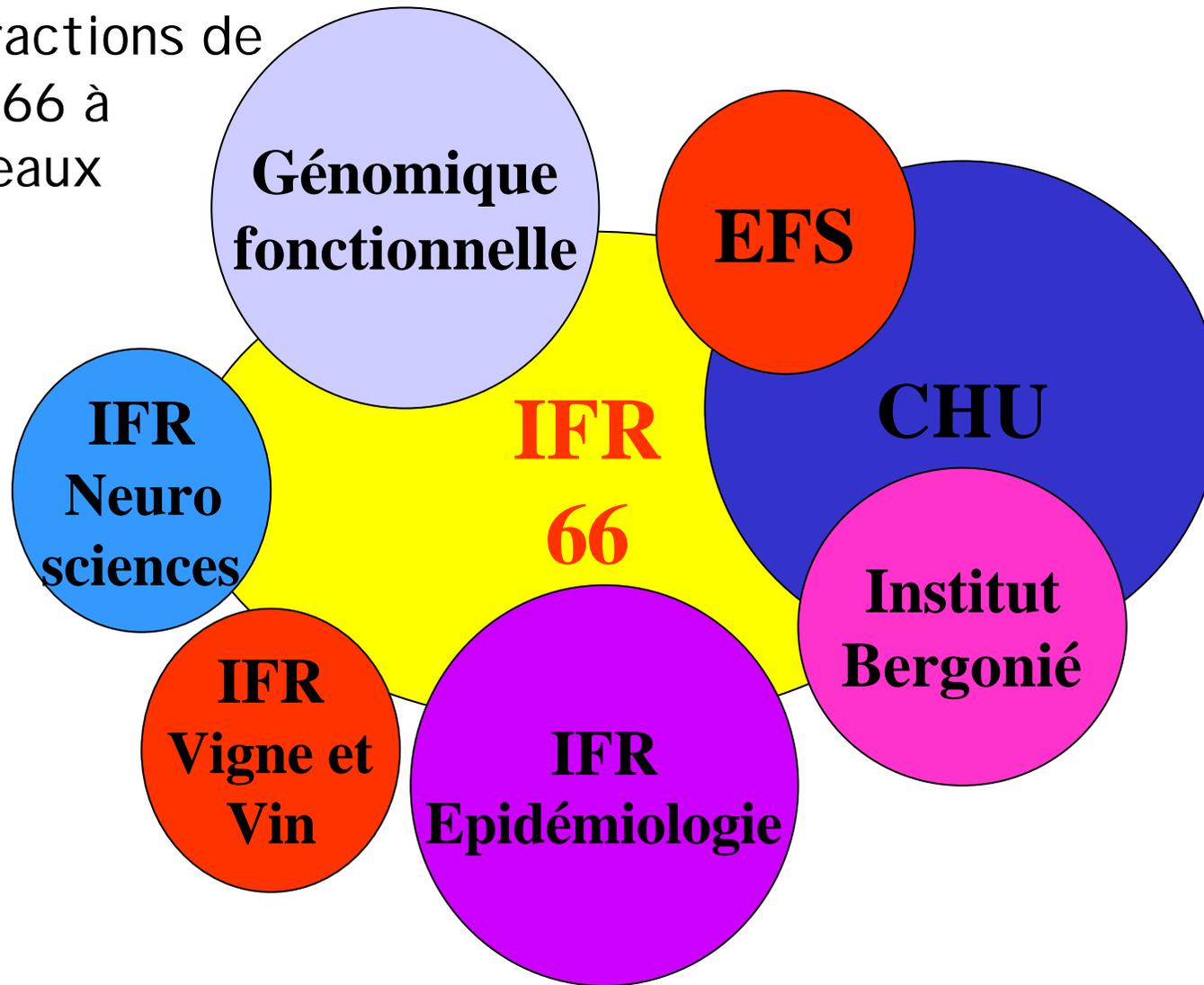
Sur le plan **industriel**, peu de choses existent. Une société appelée Sorebio et produisant des anticorps monoclonaux rachetée par une société suisse. L'office de valorisation industrielle créée par le Professeur LATREILLE a fait faillite.

Sur les différents **thèmes** qui sont susceptibles de regrouper les forces en présence pourrait être créé un thème de **surveillance sur les MST** qui, avec le support de l'unité de recherche en épidémiologie et l'existence de laboratoires environnants, pourrait accoupler les forces autour de *Chlamydia*, mycoplasme, VIH, syphilis. Ceci pourrait créer un pôle très fort à Bordeaux. Le VIH est déjà très structuré, d'une manière très transversale et doit continuer à rester un des pôles prioritaires à Bordeaux. L'infection en hépatogastro-entérologie constitue aussi un pôle évident avec le VHC, *Helicobacter* et *Campylobacter*. L'étude des mycoplasmes qui constituent un pont entre l'INRA et le CHU devrait se développer. La création d'un CNR devrait être demandé afin de renforcer le rôle épidémiologique et de surveillance des pôles actuels.

Enfin, en terme de bioterrorisme, il faut absolument commencer à constituer un pôle technologique autour de *Chlamydia psittacci* qui est un des agents de bioterrorisme pour lequel aucune structure médicale n'est actuellement compétente. Ceci nécessiterait en priorité l'aide du ministère de la Santé. Enfin, en terme de besoins structuraux, il existe un véritable besoin de mise à niveau des laboratoires et d'augmentation du potentiel technologique en terme de génomique et post génomique.



Interactions de
l'IFR 66 à
Bordeaux



Bibliographie Bordeaux

1. Accoceberry I, Thellier M, Datry A, et al. One-step purification of *Enterocytozoon bieneusi* spores from human stools by immunoaffinity expanded-bed adsorption. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1947-51.
2. Anglaret X, Dakoury-Dogbo N, Bonard D, et al. Causes and empirical treatment of fever in HIV-infected adult outpatients, Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* **2002**;16:909-18.
3. Arpin C, Dubois V, Rogues AM, et al. Cross-infection due to imipenem-resistant *Bacteroides fragilis* associated with a totally implantable venous port. *J Clin Microbiol* **2002**;40:3032-4.
4. Arpin C, Labia R, Andre C, Frigo C, El Harrif Z, Quentin C. SHV-16, a beta-lactamase with a pentapeptide duplication in the omega loop. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:2480-5.
5. Arpin C, Labia R, Dubois V, Noury P, Souquet M, Quentin C. TEM-80, a novel inhibitor-resistant beta-lactamase in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:1183-9.
6. Ba BB, Bernard A, Iliadis A, et al. New approach for accurate simulation of human pharmacokinetics in an in vitro pharmacodynamic model: application to ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* **2001**;47:223-7.
7. Barroso G, Bois F, Labarere J. Duplication of a truncated paralog of the family B DNA polymerase gene Aa-polB in the *Agrocybe aegerita* mitochondrial genome. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:1739-43.
8. Barroso G, Sonnenberg AS, Van Griensven LJ, Labarere J. Molecular cloning of a widely distributed microsatellite core sequence from the cultivated mushroom *Agaricus bisporus*. *Fungal Genet Biol* **2000**;31:115-23.
9. Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, et al. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* **2002**;35:1231-7.
10. Bourdineaud JP. At acidic pH, the GPA2-cAMP pathway is necessary to counteract the ORD1-mediated repression of the hypoxic SRP1/TIR1 yeast gene. *Yeast* **2001**;18:841-8.
11. Breton AM, Schaeffer J, Aigle M. The yeast Rvs161 and Rvs167 proteins are involved in secretory vesicles targeting the plasma membrane and in cell integrity. *Yeast* **2001**;18:1053-68.
12. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H, et al. cagA Status and eradication treatment outcome of anti-*Helicobacter pylori* triple therapies in patients with nonulcer dyspepsia. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1319-22.
13. Broutet N, Moran A, Hynes S, Sakarovitch C, Megraud F. Lewis antigen expression and other pathogenic factors in the presence of atrophic chronic gastritis in a European population. *J Infect Dis* **2002**;185:503-12.
14. Carrieri P, Cailleton V, Le M, V, et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;28:232-9.

15. Castetbon K, Anglaret X, Attia A, et al. Effect of early chemoprophylaxis with co-trimoxazole on nutritional status evolution in HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS* **2001**; 15:869-76.
16. Caumont A, Lan NT, Uyen NT, et al. Sequence analysis of env C2/V3, gag p17/p24, and pol protease regions of 25 HIV type 1 isolates from Ho Chi Minh City, Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:1285-91.
17. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* **2002**;34:649-57.
18. Coustou-Linares V, Maddelein ML, Begueret J, Saupe SJ. In vivo aggregation of the HET-s prion protein of the fungus *Podospora anserina*. *Mol Microbiol* **2001**;42:1325-35.
19. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* **2001**;15:771-9.
20. Dahourou G, Guillot S, Le Gall O, Crainic R. Genetic recombination in wild-type poliovirus. *J Gen Virol* **2002**;83:3103-10.
21. Daulouede S, Bouteille B, Moynet D, et al. Human macrophage tumor necrosis factor (TNF)-alpha production induced by *Trypanosoma brucei gambiense* and the role of TNF-alpha in parasite control. *J Infect Dis* **2001**;183:988-91.
22. Dubois V, Arpin C, Melon M, et al. Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of *Pseudomonas aeruginosa* P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2072-8.
23. Dubois V, Arpin C, Noury P, Quentin C. Clinical strain of *Pseudomonas aeruginosa* carrying a bla(TEM-21) gene located on a chromosomal interrupted TnA type transposon. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3624-6.
24. Dubois V, Poirel L, Marie C, Arpin C, Nordmann P, Quentin C. Molecular characterization of a novel class 1 integron containing bla(GES-1) and a fused product of aac3-Ib/aac6'-Ib' gene cassettes in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:638-45.
25. Goni-Urriza M, Arpin C, Capdepuy M, Dubois V, Caumette P, Quentin C. Type II topoisomerase quinolone resistance-determining regions of *Aeromonas caviae*, *A. hydrophila*, and *A. sobria* complexes and mutations associated with quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:350-9.
26. Ladner J, Leroy V, Karita E, Van De Perre P, Dabis F. Malaria, HIV and pregnancy. *AIDS* **2003**;17:275-6.
27. Lafarge X, Merville P, Cazin MC, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients resolves when circulating gammadelta T lymphocytes expand, suggesting a protective antiviral role. *J Infect Dis* **2001**;184:533-41.
28. Le M, V, Chene G, Carrieri MP, et al. Clinical, biologic, and behavioral predictors of early immunologic and virologic response in HIV-infected patients initiating protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;27:372-6.
29. Lecoq K, Belloc I, Desgranges C, Daignan-Fornier B. Role of adenosine kinase in *Saccharomyces cerevisiae*: identification of the ADO1 gene and study of the mutant phenotypes. *Yeast* **2001**;18:335-42.

30. Lecoq K, Belloc I, Desgranges C, Konrad M, Daignan-Fornier B. YLR209c encodes *Saccharomyces cerevisiae* purine nucleoside phosphorylase. *J Bacteriol* **2001**;183:4910-3.
31. Legrand E, Neau D, Galperine T, et al. CD4 T lymphocyte proliferative responses to hepatitis C virus (HCV) antigens in patients coinfecting with HCV and human immunodeficiency virus who responded to anti-HCV treatment. *J Infect Dis* **2002**;186:302-11.
32. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* **2002**;16:631-41.
33. Leroy V, Montcho C, Manigart O, et al. Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DI TRAME ANRS 049a trial. *AIDS* **2001**;15:517-22.
34. Lewden C, Raffi F, Chene G, Sobel A, Leport C. Mortality in a cohort of HIV-infected adults started on a protease inhibitor-containing therapy: standardization to the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;26:480-2.
35. Lewden C, Raffi F, Cuzin L, et al. Factors associated with mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected adults initiating protease inhibitor-containing therapy: role of education level and of early transaminase level elevation (APROCO-ANRS EP11 study). The Antiproteases Cohorte Agence Nationale de Recherches sur le SIDA EP 11 study. *J Infect Dis* **2002**;186:710-4.
36. Malembic S, Saillard C, Bove JM, Garnier M. Effect of polyclonal, monoclonal, and recombinant (single-chain variable fragment) antibodies on in vitro morphology, growth, and metabolism of the phytopathogenic mollicute *Spiroplasma citri*. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:2113-9.
37. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;27:161-7.
38. Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:2926-32.
39. Masquelier B, Chaix ML, Burgard M, et al. Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;27:99-104.
40. Masquelier B, Neau D, Chene G, et al. Mechanism of virologic failure after substitution of a protease inhibitor by nevirapine in patients with suppressed plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2001**;28:309-12.
41. Masquelier B, Peytavin G, Leport C, et al. Mechanisms of early virologic failure in antiretroviral-naïve patients starting protease inhibitor-containing regimens: the APROVIR Study. *J Infect Dis* **2002**;186:1503-7.
42. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:1836-42.
43. Masse A, Pringault O, De Wit R. Experimental study of interactions between purple and green sulfur bacteria in sandy sediments exposed to illumination deprived of near-infrared wavelengths. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:2972-81.

44. Megraud F, Roberts P, Williamson R. Ranitidine bismuth citrate can help to overcome *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in vivo. *Helicobacter* **2000**;5:222-6.
45. Mercie P, Viallard JF, Thiebaut R, et al. Efavirenz-associated breast hypertrophy in HIV-infection patients. *AIDS* **2001**;15:126-9.
46. Monteiro L, Gras N, Megraud F. Magnetic immuno-PCR assay with inhibitor removal for direct detection of *Helicobacter pylori* in human feces. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3778-80.
47. Neau D, Trimoulet P, Winnock M, et al. Impact of protease inhibitors on intrahepatic hepatitis C virus viral load. *AIDS* **2001**;15:1736-8.
48. Niobe SN, Bebear CM, Clerc M, Pellegrin JL, Bebear C, Maugein J. Disseminated *Mycobacterium lentiflavum* infection in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Microbiol* **2001**;39:2030-2.
49. Occhialini A, Marais A, Urdaci M, et al. Composition and gene expression of the *cag* pathogenicity island in *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric carcinoma and gastritis patients in Costa Rica. *Infect Immun* **2001**;69:1902-8.
50. Oleastro M, Menard A, Santos A, et al. Real-Time PCR Assay for Rapid and Accurate Detection of Point Mutations Conferring Resistance to Clarithromycin in *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* **2003**;41:397-402.
51. Paillard D, Grellet J, Dubois V, Saux MC, Quentin C. Discrepancy between uptake and intracellular activity of moxifloxacin in a *Staphylococcus aureus*-human THP-1 monocytic cell model. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:288-93.
52. Parissi V, Calmels C, De S, V, et al. Functional interactions of human immunodeficiency virus type 1 integrase with human and yeast HSP60. *J Virol* **2001**;75:11344-53.
53. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, et al. Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VI RAPHAR study). *AIDS* **2002**;16:1331-40.
54. Pellegrin I, Caumont A, Garrigue I, et al. Predictive value of provirus load and DNA human immunodeficiency virus genotype for successful abacavir-based simplified therapy. *J Infect Dis* **2003**;187:38-46.
55. Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, et al. Persistence of zidovudine-resistance mutations in HIV-1 isolates from patients removed from zidovudine therapy for at least 3 years and switched to a stavudine-containing regimen. *AIDS* **2001**;15:1071-3.
56. Pereyre S, Gonzalez P, De Barbeyrac B, et al. Mutations in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:3142-50.
57. Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:3156-61.
58. Raheison S, Gonzalez P, Renaudin H, Charron A, Bebear C, Bebear CM. Evidence of active efflux in resistance to ciprofloxacin and to ethidium bromide by *Mycoplasma hominis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:672-9.
59. Rancinan C, Neau D, Saves M, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in HIV-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS* **2002**;16:1357-62.

60. Rayne F, Bouamr F, Lalanne J, Mamoun RZ. The NH₂-terminal domain of the human T-cell leukemia virus type 1 capsid protein is involved in particle formation. *J Virol* **2001**;75:5277-87.
61. Roudet-Tavert G, German-Retana S, Delaunay T, Delecolle B, Candresse T, Le Gall O. Interaction between potyvirus helper component-proteinase and capsid protein in infected plants. *J Gen Virol* **2002**;83:1765-70.
62. Salamon R, Marimoutou C, Ekra D, et al. Clinical and biological evolution of HIV-1 seroconverters in Abidjan, Cote d'Ivoire, 1997-2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;29:149-57.
63. Saves M, Raffi F, Capeau J, et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **2002**;34:1396-405.
64. Tallet B, Astier-Gin T, Moynet D, Londres-Gagliardi D, Guillemain B. Sequence variations in the amino- and carboxy-terminal parts of the surface envelope glycoprotein of HTLV type 1 induce specific neutralizing antibodies. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2001**;17:337-48.
65. Trimoulet P, Halfon P, Pohier E, Khiri H, Chene G, Fleury H. Evaluation of the VERSANT HCV RNA 3.0 assay for quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2031-6.
66. Trimoulet P, Neau D, Le Bail B, et al. Intrahepatic HCV RNA loads in 37 HIV-HCV co-infected patients with controlled HIV infection. *J Med Virol* **2002**;67:143-51.
67. Viallard JF, Bloch-Michel C, Caubet O, et al. Gammadelta T lymphocytosis associated with granulomatous disease in a patient with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* **2002**;35:e134-e137
68. Viallard JF, Parrens M, Boiron JM, Texier J, Mercie P, Pellegrin JL. Reversible myelofibrosis induced by tuberculosis. *Clin Infect Dis* **2002**;34:1641-3.
69. Viallard JF, Parrens M, Hermine O, et al. Severe prolonged red blood cell aplasia and thrombocytopenia induced by parvovirus b19 infection in a patient with sarcoidosis. *Clin Infect Dis* **2003**;36:229-33.

5 - LILLE

La visite a été organisée par le Professeur René COURCOL. La production scientifique évaluée par les citations met Lille dans une position comparable à Bordeaux, Toulouse et Montpellier. Les mots clés que l'on retrouve en premier sont *Bordetella* et la mycologie médicale, puis *Yersinia*, les mycobactéries, l'eau et les bactéries, *Schistosoma*, HIV, *Coxsackie B4*, les pseudomonas et, enfin, l'hépatite C. Il est à noter que la recherche sur les Helminthiases est particulièrement mal évaluée par ce système, la plupart des travaux significatifs étant publiés dans des journaux d'immunologie.

La **recherche est organisée** en quatre campus sur Lille. Le campus Calmette, qui comporte l'Institut Pasteur de Lille et l'Institut de biologie du CNRS, le CHRU et l'Université Technique et Scientifique de Lille sur laquelle se trouve le plateau de protéomique et la glycobioologie. Le quatrième site est constitué avec l'Université Catholique qui comprend une Faculté de Médecine et l'INSA avec un ensemble microbiologique important. Sur le plan de l'enseignement, il existe une école doctorale unique avec une filière pour les maladies infectieuses et transmissibles. Il existe sur le plan de la recherche clinique un centre d'investigation clinique très performant.

En terme **épidémiologique**, la stratégie a été très peu développée, il n'existe pas de Centre National de Référence et il n'y a pas de Centre Collaborateur OMS. On pourrait penser que l'équipe cherche à développer ou à obtenir le Centre de Référence sur la coqueluche car il existe une production scientifique de tout premier ordre dans ce domaine que l'on ne retrouve pas ailleurs. Il existe une surveillance réalisée sur le *Pseudomonas* en particulier dans le réseau RECLIN mais la surveillance apparaît être un domaine sous-développé et qui manque au profil actuel. Enfin, il existe un laboratoire Eau-Environnement dirigé par Monsieur Delatre qui s'intéresse à la microbiologie, en particulier de l'eau et des aliments. Il joue un rôle en particulier dans le cadre de **Biotox** singulièrement dans les stratégies de prélèvements.

Les différents aspects de la recherche sont représentés, la **bactériologie** en terme de recherche est essentiellement localisée au niveau de l'Institut Pasteur de Lille

avec une équipe (Michel SIMONET EMI 364) travaillant essentiellement sur *Yersinia pseudotuberculosis* et *Yersinia enterocolitica* en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris. Camille Locht travaille essentiellement sur *Bordetella* (première équipe nationale) et sur les mycobactéries. L'équipe de **parasitologie** est particulièrement reconnue avec un travail sur la Schistosomiase, la séquence du génome est en cours. L'équipe de Monique Capron y participe avec un leadership qui se trouve au Brésil. Par ailleurs, l'équipe a développé un vaccin qui est actuellement en phase 2, financé par la fondation Bill Gates. L'essai en phase I a été fait au CIC de Lille : c'est l'exemple d'une recherche parfaitement intégrée. Il y a une équipe de recherche sur le paludisme qui a un PTR avec l'Institut Pasteur à Paris. Sur le plan virologique, l'équipe de Didier Hober travaille sur *Coxsackie* B4 et le diabète avec une bonne lisibilité et l'équipe de Dubuisson travaille sur les aspects fondamentaux de l'hépatite C. Ses partenaires en terme de réseau clinique sont plutôt à l'extérieur de Lille. En revanche, il existe des recherches épidémiologiques pratiquées au CI RE sur le virus de l'hépatite C et les toxicomanes.

Sur le plan des **équipements**, la ville est plutôt moins bien équipée en laboratoires de sécurité que d'autres. Il existe un P3 sur l'Institut Pasteur de Lille avec trois modules et une A3. Il existe un P3 dans une Unité INSERM du CHRU. Pour le CHR, il est prévu la construction du premier P3 en 2003 et de deux autres P3 en 2005. Il existe un génopôle, dont la microbiologie est malheureusement exclue, qui comprend une animalerie transgénique, des structures de transcriptomes tout-à-fait performantes, de l'imagerie *in vivo* et il existe des possibilités protéomiques sans plate-forme vraie. Les microbiologistes insistent pour que la microbiologie fasse partie du génopôle lillois. Enfin, sur le plan hospitalier, une fédération est en cours de réalisation qui regrouperait la microbiologie (bactériologie, virologie, parasitologie et mycologie) et les maladies infectieuses.

En terme de **start-up**, de nombreuses petites structures ont été mises en place, il existe d'ailleurs un incubateur sur le campus Hospitalo-Universitaire qui comporte de nombreuses entreprises. Parmi celles directement concernées par le champ, le CEREP créé en 1990 a été coté en bourse à partir de 1997 et est maintenant parti à Poitiers et travaille dans le champ de la **chimie combinatoire** pour la recherche

de nouvelles drogues. Le SEDAC créé en 1999 travaille sur **les vaccins** et le diagnostic en microbiologie, en particulier sur l'organisation de puces peptidiques. L'ISTAC est une nouvelle entreprise dont l'objectif réside dans les thérapeutiques dans le domaine de **l'immunomodulation**. Pasteur Media Vita est une nouvelle petite entreprise créée en 2000 pour **l'information** épidémiologique, en particulier des voyageurs.

Le premier thème présenté est celui des infectiologues avec un très beau projet transversal de **maîtrise de la résistance** antimicrobienne et des infections nosocomiales par le contrôle de l'antibiothérapie. Le projet est porté par Gilles Beaucaire et il pourrait comporter une maîtrise médicamenteuse en amont organisée en particulier avec le Professeur Dupuis, un contrôle du CLIN, une aide à la prescription et à la gestion du protocole, des modèles expérimentaux pouvant être mise en place avec l'EA2689 et l'Unité INSERM 0360, plus particulièrement sur le pyocyanique et sur les champignons. Il y a des équipes susceptibles de modéliser des réponses aux modifications de comportement, le laboratoire UMR 362 d'Economie de la Santé pourrait évaluer la qualité des soins. Seraient aussi associés à ce projet les aspects des surinfections aspergillaires (EA3609) dans les infections nosocomiales. Bien entendu, le laboratoire de microbiologie du CHU serait associé dans la gestion des antibiogrammes, au nombre de tests limité, et dans la surveillance de la résistance d'un certain nombre de pathogènes. Des endroits visités, c'est le seul pour lequel il existe une telle cohésion pour la réalisation d'un tel programme. Par ailleurs, la proximité immédiate d'une frontière avec la Belgique flamande, où les prescriptions et les résistances aux antibiotiques sont plus satisfaisantes, permet de fixer des objectifs de rationalisation réalistes.

Un deuxième thème abordé se situe autour de la **mycologie médicale**, ce pôle est le plus important avec celui de l'Institut Pasteur. Les champignons faisant l'objet d'un travail plus spécifique sont les *Candida*, les *Aspergillus*, les *Saccharomyces* et *Pneumocystis*. Les équipes coordonnent un programme européen de recherche et un réseau dans le cadre du programme de recherche de microbiologie fondamentale. Ces équipes s'intéressent à des aspects très fondamentaux, diagnostiques, avec la PCR et le génotypage, mais aussi cliniques. IL existe un véritable besoin exprimé par les

pharmaciens et par les hospitaliers en qualité diagnostique et en stratégie thérapeutique, car à Lille le coût des antimycotiques dépasse celui des antibiotiques.

Au total, à côté de la mycologie médicale et de l'évaluation des stratégies de prescription des antibiotiques sur l'apparition des infections nosocomiales, il pourrait se développer un pôle des **infections du tube digestif**. En effet, il existe des équipes de gastroentérologues particulièrement dynamiques dans la recherche clinique, singulièrement dans les colites inflammatoires où un des meilleurs registres du monde a été mis en place. Les aspects écologiques et alimentaires sont développés ; par ailleurs un certain nombre de modèles d'infections ont été mis en place sur le plan des virus (hépatite C *enterovirus coxsackie B4*), des bactéries *Yersinia enterocolitica*, des levures (*Saccharomyces*) et sur le plan des **helminthes** (*Schistosome*). Ce thème regroupe la plupart des forces vives de la recherche de Lille et pourrait être mis en place avec bénéfice.

Au total, les acteurs de Lille semblent susceptibles de développer ensemble des projets de recherche intégrée et il faudrait pouvoir les aider par la création d'un génopôle pour lequel trois thèmes apparaissent évidents aux différents acteurs.

Bibliographie Lille

1. Alonso S, Pethe K, Mielcarek N, Raze D, Loch C. Role of ADP-ribosyltransferase activity of pertussis toxin in toxin-adhesin redundancy with filamentous hemagglutinin during Bordetella pertussis infection. *Infect Immun* **2001**;69:6038-43.
2. Alonso S, Reveneau N, Pethe K, Loch C. Eighty-kilodalton N-terminal moiety of Bordetella pertussis filamentous hemagglutinin: adherence, immunogenicity, and protective role. *Infect Immun* **2002**;70:4142-7.
3. Amiel C, De LT, X, Vidal V, Darcissac E, Mouton Y, Bahr GM. Clinical tolerance and immunologic effects after single or repeated administrations of the synthetic immunomodulator murabutide in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;30:294-305.
4. Angyalosi G, Neveu R, Wolowczuk I, et al. HLA class II polymorphism influences onset and severity of pathology in Schistosoma mansoni-infected transgenic mice. *Infect Immun* **2001**;69:5874-82.
5. Bahr GM. Non-specific immunotherapy of HIV-1 infection: potential use of the synthetic immunomodulator murabutide. *J Antimicrob Chemother* **2003**;51:5-8.
6. Bahr GM, Darcissac EC, Casteran N, et al. Selective regulation of human immunodeficiency virus-infected CD4(+) lymphocytes by a synthetic immunomodulator leads to potent virus suppression in vitro and in hu-PBL-SCID mice. *J Virol* **2001**;75:6941-52.
7. Baida N, Yazourh A, Singer E, Izard D. Pseudomonas grimontii sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:1497-503.
8. Biet F, Kremer L, Wolowczuk I, Delacre M, Loch C. Mycobacterium bovis BCG producing interleukin-18 increases antigen-specific gamma interferon production in mice. *Infect Immun* **2002**;70:6549-57.
9. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the Mycobacterium tuberculosis W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* **2002**;10:45-52.
10. Carnoy C, Floquet S, Marceau M, et al. The superantigen gene ypm is located in an unstable chromosomal locus of Yersinia pseudotuberculosis. *J Bacteriol* **2002**;184:4489-99.
11. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol* **2002**;76:3720-30.
12. Chehadeh W, Bouzidi A, Alm G, Wattré P, Hober D. Human antibodies isolated from plasma by affinity chromatography increase the coxsackievirus B4-induced synthesis of interferon-alpha by human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *J Gen Virol* **2001**;82:1899-907.
13. Chieux V, Chehadeh W, Harvey J, Haller O, Wattré P, Hober D. Inhibition of coxsackievirus B4 replication in stably transfected cells expressing human MxA protein. *Virology* **2001**;283:84-92.
14. Chieux V, Chehadeh W, Hautecoeur P, Harvey J, Wattré P, Hober D. Increased levels of antiviral MxA protein in peripheral blood of patients with a chronic disease of unknown etiology. *J Med Virol* **2001**;65:301-8.

15. Cocquerel L, Meunier JC, Op DB, Bonte D, Wychowski C, Dubuisson J. Coexpression of hepatitis C virus envelope proteins E1 and E2 in cis improves the stability of membrane insertion of E2. *J Gen Virol* **2001**;82:1629-35.
16. Cogez V, Talaga P, Lemoine J, Bohin JP. Osmoregulated periplasmic glucans of *Erwinia chrysanthemi*. *J Bacteriol* **2001**;183:3127-33.
17. Collyn F, Lety MA, Nair S, et al. *Yersinia pseudotuberculosis* harbors a type IV pilus gene cluster that contributes to pathogenicity. *Infect Immun* **2002**;70:6196-205.
18. Coppens I, Alonso S, Antoine R, et al. Production of *Neisseria meningitidis* transferrin-binding protein B by recombinant *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* **2001**;69:5440-6.
19. Cordevant C, Tang JS, Cleland D, Lange M. Characterization of members of the legionellaceae family by automated ribotyping. *J Clin Microbiol* **2003**;41:34-43.
20. Dabboussi F, Hamze M, Singer E, Geoffroy V, Meyer JM, Izard D. *Pseudomonas mosselii* sp. nov., a novel species isolated from clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* **2002**;52:363-76.
21. De Beeck AO, Sobczak-Thepot J, Sirma H, Bourgain F, Brechot C, Caillet-Fauquet P. NS1- and minute virus of mice-induced cell cycle arrest: involvement of p53 and p21(cip1). *J Virol* **2001**;75:11071-8.
22. Durand-Joly I, Aliouat eM, Recourt C, et al. *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* is not infectious for SCID mice. *J Clin Microbiol* **2002**;40:1862-5.
23. Elass E, Masson M, Mazurier J, Legrand D. Lactoferrin inhibits the lipopolysaccharide-induced expression and proteoglycan-binding ability of interleukin-8 in human endothelial cells. *Infect Immun* **2002**;70:1860-6.
24. Ewann F, Jackson M, Pethe K, et al. Transient requirement of the PrrA-PrrB two-component system for early intracellular multiplication of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* **2002**;70:2256-63.
25. Follet J, Lemaire-Vieille C, Blanquet-Grossard F, et al. PrP expression and replication by Schwann cells: implications in prion spreading. *J Virol* **2002**;76:2434-9.
26. Fortin NY, Morales M, Nakagawa Y, Focht DD, Deshusses MA. Methyl tert-butyl ether (MTBE) degradation by a microbial consortium. *Environ Microbiol* **2001**;3:407-16.
27. Grangette C, Muller-Alouf H, Goudercourt D, Geoffroy MC, Turneer M, Mercenier A. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *Lactobacillus plantarum*. *Infect Immun* **2001**;69:1547-53.
28. Guyard C, Cailliez JC, Tissier JP, Dei-Cas E, Mercenier A, Menozzi FD. Cloning and characterization of WMSU1, a *Williopsis saturnus* var. *mrakii* gene encoding a new yeast SUN protein involved in the cell wall structure. *Yeast* **2002**;19:1127-38.
29. Guyard C, Seguy N, Cailliez JC, et al. Characterization of a *Williopsis saturnus* var. *mrakii* high molecular weight secreted killer toxin with broad-spectrum antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother* **2002**;49:961-71.
30. Guyot K, Follet-Dumoulin A, Lelievre E, et al. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from humans in France. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3472-80.
31. Guyot K, Follet-Dumoulin A, Recourt C, Lelievre E, Cailliez JC, Dei-Cas E. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of a diagnostic 452-base-pair DNA fragment discriminates between

- Cryptosporidium parvum and C. meleagridis and between C. parvum isolates of human and animal origin. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:2071-6.
32. Hober D, Chehadeh W, Bouzidi A, Wattré P. Antibody-dependent enhancement of coxsackievirus B4 infectivity of human peripheral blood mononuclear cells results in increased interferon-alpha synthesis. *J Infect Dis* **2001**;184:1098-108.
 33. Hober D, Chehadeh W, Weill J, et al. Circulating and cell-bound antibodies increase coxsackievirus B4-induced production of IFN-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 1 diabetes. *J Gen Virol* **2002**;83:2169-76.
 34. Jacob-Dubuisson F, Antoine R, Locht C. Autotransporter proteins, evolution and redefining protein secretion: response. *Trends Microbiol* **2000**;8:533-4.
 35. Jacob-Dubuisson F, Locht C, Antoine R. Two-partner secretion in Gram-negative bacteria: a thrifty, specific pathway for large virulence proteins. *Mol Microbiol* **2001**;40:306-13.
 36. Leclerc H, Moreau A. Microbiological safety of natural mineral water. *FEMS Microbiol Rev* **2002**;26:207-22.
 37. Leclerc H, Mossel DA, Edberg SC, Struijk CB. Advances in the bacteriology of the coliform group: their suitability as markers of microbial water safety. *Annu Rev Microbiol* **1903**;55:201-34.
 38. Leclercq A, Lambert B, Pierard D, Mahillon J. Particular biochemical profiles for enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 isolates on the ID 32E system. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1161-4.
 39. Leclercq A, Wanegue C, Baylac P. Comparison of fecal coliform agar and violet red bile lactose agar for fecal coliform enumeration in foods. *Appl Environ Microbiol* **2002**;68:1631-8.
 40. Locht C, Antoine R, Jacob-Dubuisson F. *Bordetella pertussis*, molecular pathogenesis under multiple aspects. *Curr Opin Microbiol* **2001**;4:82-9.
 41. Mary P, Chihib NE, Charafeddine O, Defives C, Hornez JP. Starvation survival and viable but nonculturable states in *Aeromonas hydrophila*. *Microb Ecol* **2002**;43:250-8.
 42. Masy E, Adriaenssens E, Montpellier C, et al. Human monocytic cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II latency and LMP-1-dependent proliferation. *J Virol* **2002**;76:6460-72.
 43. Menozzi FD, Pethe K, Bifani P, Soncin F, Brennan MJ, Locht C. Enhanced bacterial virulence through exploitation of host glycosaminoglycans. *Mol Microbiol* **2002**;43:1379-86.
 44. Muller-Alouf H, Proft T, Zollner TM, et al. Pyrogenicity and cytokine-inducing properties of *Streptococcus pyogenes* superantigens: comparative study of streptococcal mitogenic exotoxin Z and pyrogenic exotoxin A. *Infect Immun* **2001**;69:4141-5.
 45. Op DB, Cocquerel L, Dubuisson J. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J Gen Virol* **2001**;82:2589-95.
 46. Op DB, Molenkamp R, Caron M, Ben Younes A, Bredenbeek P, Dubuisson J. Role of the transmembrane domains of prM and E proteins in the formation of yellow fever virus envelope. *J Virol* **2003**;77:813-20.
 47. Page F, Altabe S, Hugouvieux CP, Lacroix JM, Robert-Baudouy J, Bohin JP. Osmoregulated periplasmic glucan synthesis is required for *Erwinia chrysanthemi* pathogenicity. *J Bacteriol* **2001**;183:3134-41.

48. Poulain D, Slomianny C, Jouault T, Gomez JM, Trinel PA. Contribution of phospholipomannan to the surface expression of beta-1,2-oligomannosides in *Candida albicans* and its presence in cell wall extracts. *Infect Immun* **2002**;70:4323-8.
49. Pradel E, Locht C. Expression of the putative siderophore receptor gene *bfrZ* is controlled by the extracytoplasmic-function sigma factor *BupI* in *Bordetella bronchiseptica*. *J Bacteriol* **2001**;183:2910-7.
50. Remoue F, Mani JC, Pugnieri M, Schacht AM, Capron A, Riveau G. Functional specific binding of testosterone to *Schistosoma haematobium* 28-kilodalton glutathione S-transferase. *Infect Immun* **2002**;70:601-5.
51. Saulnier FF, Hubert H, Onimus TM, et al. Assessing excess nurse work load generated by multiresistant nosocomial bacteria in intensive care. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2001**;22:273-8.
52. Savine E, Warren RM, van der Spuy GD, et al. Stability of variable-number tandem repeats of mycobacterial interspersed repetitive units from 12 loci in serial isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* **2002**;40:4561-6.
53. Scharfman A, Arora SK, Delmotte P, et al. Recognition of Lewis x derivatives present on mucins by flagellar components of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* **2001**;69:5243-8.
54. Sebbane F, Mandrand-Berthelot MA, Simonet M. Genes encoding specific nickel transport systems flank the chromosomal urease locus of pathogenic yersiniae. *J Bacteriol* **2002**;184:5706-13.
55. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3563-71.
56. Tomavo S. The differential expression of multiple isoenzyme forms during stage conversion of *Toxoplasma gondii*: an adaptive developmental strategy. *Int J Parasitol* **2001**;31:1023-31.
57. Trinel PA, Jouault T, Cutler JE, Poulain D. Beta-1,2-mannosylation of *Candida albicans* mannoproteins and glycolipids differs with growth temperature and serotype. *Infect Immun* **2002**;70:5274-8.
58. Wallet F, Dessein R, Armand S, Courcol RJ. Molecular diagnosis of endocarditis due to *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus*. *Clin Infect Dis* **2002**;35:e117-e119
59. Wallet F, Perez T, Armand S, Wallaert B, Courcol RJ. Pneumonia due to *Bordetella bronchiseptica* in a cystic fibrosis patient: 16S rRNA sequencing for diagnosis confirmation. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2300-1.
60. Werner G, Cuny C, Schmitz FJ, Witte W. Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. *J Clin Microbiol* **2001**;39:3586-90.
61. Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Paltiel AD, et al. Prevention of human immunodeficiency virus-related opportunistic infections in France: a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis* **2003**;36:86-96.
62. Zabawinski C, Van Den Koornhuysen N, D'Hulst C, et al. Starchless mutants of *Chlamydomonas reinhardtii* lack the small subunit of a heterotetrameric ADP-glucose pyrophosphorylase. *J Bacteriol* **2001**;183:1069-77.

6 - TOULOUSE

Un déplacement sur Toulouse a été organisé. Localement, le correspondant-organisateur est le Professeur MASSIP, qui est professeur de maladies infectieuses, chef de service de l'unité des maladies infectieuses à Toulouse.

L'analyse de la **littérature** sur ces dernières années en microbiologie et en maladies infectieuses, montre qu'il existe une progression scientifique qui a atteint un plateau en 1997. Entre 1991 et 1997, le nombre de publications a été pratiquement multiplié par 4. Depuis, il se situe aux alentours de 50 par an. Les mots clés qui ressortent de l'analyse des publications permettent d'identifier HIV et HCV (par les hospitaliers), les mycobactéries dont le BK (à la Faculté des Sciences), le Cytomégalovirus (dans une unité INSERM). Un investissement important dans le domaine des microorganismes, lié aux animaux avec des travaux, par ailleurs, sur *Lactococcus* et *Clostridium* et de nombreux travaux sur *Escherichia coli*.

Sur le plan des **équipes** de recherche, on note un très fort potentiel de l'INRA, associé pour une part à l'école vétérinaire et d'autre part, à une recherche végétale, un pôle CNRS très important avec en particulier l'UMR 5089 (Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale) et l'UMR 5100 (Microbiologie et Génétique). Enfin, il existe un pôle parasitologique et un pôle hospitalo-universitaire. En termes **épidémiologiques**, il existe un CNR sur *Hemophilus* et un réseau de surveillance de *Burkholderia cepacia* isolés au cours de la mucoviscidose.

En terme **d'équipements**, pour les laboratoires de sécurité, un grand nombre d'équipements sont prévus. Il existe un P3 de recherche à Rangueil, un P3 virologique à Purpan. Un 2^{ème} P3 virologique est prévu pour 2005 à Purpan et pour 2004 (bactériologie) à Rangueil. Il existe par ailleurs un P3 pour la recherche des mycobactéries à l'UMR 5089. Les vétérinaires ont un P3 et une animalerie A3 en construction qui permettront d'accueillir 20 gros animaux et 50 petits animaux. Sur le plan des plateaux techniques, il existe un génopôle dans lequel une partie est consacrée aux transcriptomes avec, en cours, des études sur *Ralstonia*, *Escherichia coli* et les mycobactéries. Enfin, il existe un

plateau protéomique dans l'unité 5089, qui est ouvert à des études sous forme de coopération.

Parmi les autres éléments, des **Start-Up** ont commencé à se mettre en place, l'une pour le traitement du paludisme (Palumed), l'autre pour des vaccins viraux (Bio-vector).

Parmi les **thèmes** qui seraient susceptibles d'être abordés à Toulouse et qui pourraient avoir un intérêt général dans le cadre du bioterrorisme, *Burkholderia* qui a fait l'objet d'un travail hospitalier. Une autre espèce est étudiée par l'INRA (un phytopathogène). Enfin, l'équipe de Krish (UMR 5100) possède des phages contre *Burkholderia*. Il serait intéressant de voir émerger sur Toulouse un modèle expérimental de *Burkholderia mallei* et de *B. pseudomallei*, associant les différentes compétences dans ce domaine, en particulier pour la mise au point d'un modèle expérimental permettant de tester les phages anti-infectieux.

Pour les **Poxvirus**, les vétérinaires toulousains ont une équipe parmi les seules ayant un modèle expérimental, avec un virus proche de celui de la myxomatose dans des formes de reproduction abortive. Compte-tenu de la faiblesse des forces en présence en France, il faut absolument encourager cette recherche sur les Poxvirus, d'autant que les virus à développement défectueux sont susceptibles de constituer de futurs vaccins, et que les Poxvirus sont parmi les virus les plus faciles à manipuler génétiquement.

Parmi les modèles expérimentaux, pour lesquels le pays est très désarmé en terme **d'infections respiratoires**, il existe à l'école vétérinaire un modèle expérimental d'infections par le virus respiratoire syncytial bovin. C'est une infection par nébulisation. Il est d'autant plus intéressant à étudier qu'une grande animalerie va être développée et que des modèles d'infections **par aérosol** pourraient être mis en place dans ces équipes.

Il existe des travaux importants (M. Daffe) sur les **mycobactéries** qui gagneraient à faire l'objet d'une coopération avec les hospitalo-universitaires.

Un travail développé sur place est extrêmement original. Il porte sur les **phages**. Un chercheur américain, le Dr Krish, a eu l'occasion de faire un stage scientifique en Géorgie dans le plus grand dépositaire d'agents de bioterrorisme qui associait une recherche unique au monde sur l'utilisation des phages en thérapie. Les

techniques utilisées depuis des dizaines d'années ne sont pas utilisables dans la science telle que nous la connaissons, mais il existe anecdotiquement des cas spectaculaires de traitements efficaces par les phages. Compte-tenu de l'augmentation des résistances aux antibiotiques et du développement possible de la qualité de préparation de ces phages (ils font partie des virus faciles à manipuler génétiquement), il serait très utile de relancer une recherche sur les phages. Ce chercheur possède une très grande collection de phages, incluant ceux efficaces sur la plupart des agents du bioterrorisme. Il serait essentiel d'entrer en contact avec lui pour sanctuariser ces phages, afin qu'ils ne disparaissent pas quand il partira à la retraite.

Enfin, il existe un pôle important sur *Escherichia coli* qui a déjà été utilisé comme agent de diarrhées dans le bioterrorisme. Ces équipes qui travaillent sur le pouvoir pathogène d'*Escherichia coli* sont d'une part l'UMR 5089 et, d'autre part, les vétérinaires et les équipes médicales. Il existe par ailleurs des travaux faits sur les toxines bactériennes. Là aussi, on pourrait imaginer de voir un pôle fédérant ces différentes activités.

Au total, les éléments qui sont parus les plus intéressants d'un point de vue du bioterrorisme sont la possibilité de réaliser des modèles expérimentaux, en particulier d'aérosol, avec les équipes de l'INRA et les équipes vétérinaires, la possibilité de voir émerger un pôle *Burkholderia* et un pôle Poxvirus et, enfin, le développement des phages pour la phage-thérapie avec, peut être, la création d'un dépositaire ou d'une collection spécifique.

Bibliographie Toulouse

1. Andreoletti O, Lacroux C, Chabert A, et al. PrP(Sc) accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J Gen Virol* 2002;83:2607-16.
2. Arrode G, Boccaccio C, Abastado JP, Davrinche C. Cross-presentation of human cytomegalovirus pp65 (UL83) to CD8+ T cells is regulated by virus-induced, soluble-mediator-dependent maturation of dendritic cells. *J Virol* 2002;76:142-50.
3. Ben Halima M, Pasquier C, Slim A, et al. First molecular characterization of hiv-1 tunisian strains. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:94-6.
4. Bennasser Y, Badou A, Tkaczuk J, Bahraoui E. Signaling Pathways Triggered by HIV-1 Tat in Human Monocytes to Induce TNF-alpha. *Virology* 2002;303:174-80.
5. Berge M, Garcia P, Iannelli F, et al. The puzzle of zmpB and extensive chain formation, autolysis defect and non-translocation of choline-binding proteins in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 2001;39:1651-60.
6. Berge M, Langen H, Claverys JP, Martin B. Identification of a protein that inactivates the competence-stimulating peptide of *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2002;184:610-3.
7. Berge M, Moscoso M, Prudhomme M, Martin B, Claverys JP. Uptake of transforming DNA in Gram-positive bacteria: a view from *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 2002;45:411-21.
8. Birck C, Chen Y, Hulett FM, Samama JP. The crystal structure of the phosphorylation domain in PhoP reveals a functional tandem association mediated by an asymmetric interface. *J Bacteriol* 2003;185:254-61.
9. Boulestin A, Sandres-Saune K, Payen JL, et al. Genetic heterogeneity of the envelope 2 gene and eradication of hepatitis C virus after a second course of interferon-alpha. *J Med Virol* 2002; 68:221-8.
10. Bozonnet S, Dols-Laffargue M, Fabre E, et al. Molecular characterization of DSR-E, an alpha-1,2 linkage-synthesizing dextranucrase with two catalytic domains. *J Bacteriol* 2002;184:5753-61.
11. Bruand C, Farache M, McGovern S, Ehrlich SD, Polard P. DnaB, DnaD and DnaI proteins are components of the *Bacillus subtilis* replication restart primosome. *Mol Microbiol* 2001;42:245-55.
12. Campanac C, Pineau L, Payard A, Baziard-Mouysset G, Roques C. Interactions between biocide cationic agents and bacterial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1469-74.
13. Campo N, Daveran-Mingot ML, Leenhouts K, Ritzenthaler P, Le Bourgeois P. Cre-loxP recombination system for large genome rearrangements in *Lactococcus lactis*. *Appl Environ Microbiol* 2002;68:2359-67.
14. Chapuy-Regaud S, Duthoit F, Malfroy-Mastrorillo L, Gourdon P, Lindley ND, Trombe MC. Competence regulation by oxygen availability and by Nox is not related to specific adjustment of central metabolism in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2001;183:2957-62.
15. Charcosset JY, Chauvet E. Effect of culture conditions on ergosterol as an indicator of biomass in the aquatic hyphomycetes. *Appl Environ Microbiol* 2001;67:2051-5.

16. Charpentier X, Chalut C, Remy MH, Masson JM. Penicillin-binding proteins 1a and 1b form independent dimers in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2002;184:3749-52.
17. Conter A, Sturny R, Gutierrez C, Cam K. The RcsCB His-Asp phosphorelay system is essential to overcome chlorpromazine-induced stress in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2002;184:2850-3.
18. Corre J, Louarn JM. Evidence from terminal recombination gradients that FtsK uses replicore polarity to control chromosome terminus positioning at division in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2002;184:3801-7.
19. Cougoule C, Constant P, Etienne G, Daffe M, Maridonneau-Parini I. Lack of fusion of azurophil granules with phagosomes during phagocytosis of *Mycobacterium smegmatis* by human neutrophils is not actively controlled by the bacterium. *Infect Immun* 2002;70:1591-8.
20. Dabernat H, Delmas C, Seguy M, et al. Diversity of beta-lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2208-18.
21. Davalos-Garcia M, Conter A, Toesca I, Gutierrez C, Cam K. Regulation of *osmC* gene expression by the two-component system *rcsB-rcsC* in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2001;183:5870-6.
22. Desplats C, Dez C, Tetart F, Eleaume H, Krisch HM. Snapshot of the genome of the pseudo-T-even bacteriophage RB49. *J Bacteriol* 2002;184:2789-804.
23. Devic E, Li D, Dauta A, et al. Detection of anatoxin-a(s) in environmental samples of cyanobacteria by using a biosensor with engineered acetylcholinesterases. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:4102-6.
24. Echenique JR, Trombe MC. Competence repression under oxygen limitation through the two-component MicAB signal-transducing system in *Streptococcus pneumoniae* and involvement of the PAS domain of MicB. *J Bacteriol* 2001;183:4599-608.
25. Euzéby JP. Nomenclature of the subgenera *Moraxella* and *Branhamella* and of the nine species included in these subgenera and proposal to modify rule 34a of the Bacteriological Code (1990 Revision). Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:1939-41.
26. Euzéby JP, Tindall BJ. Nomenclatural type of orders: corrections necessary according to Rules 15 and 21a of the Bacteriological Code (1990 Revision), and designation of appropriate nomenclatural types of classes and subclasses. Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:725-7.
27. Euzéby JP, Tindall BJ. Necessary corrections to the Approved Lists of Bacterial Names according to Rule 40d (formerly Rule 46). Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;52:2321-2.
28. Even S, Lindley ND, Coccagn-Bousquet M. Molecular physiology of sugar catabolism in *Lactococcus lactis* IL1403. *J Bacteriol* 2001;183:3817-24.
29. Even S, Lindley ND, Loubiere P, Coccagn-Bousquet M. Dynamic response of catabolic pathways to autoacidification in *Lactococcus lactis*: transcript profiling and stability in relation to metabolic and energetic constraints. *Mol Microbiol* 2002;45:1143-52.
30. Faumont N, Al Saati T, Brousset P, Offer C, Delsol G, Meggetto F. Demonstration by single-cell PCR that Reed-Sternberg cells and bystander B lymphocytes are infected by different Epstein-Barr virus strains in Hodgkin's disease. *J Gen Virol* 2001;82:1169-74.
31. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS* 2001;15:2397-406.

32. Fleury B, Bergonier D, Berthelot X, Peterhans E, Frey J, Vilei EM. Characterization of P40, a cytoadhesin of *Mycoplasma agalactiae*. *Infect Immun* 2002;70:5612-21.
33. Fleury B, Bergonier D, Berthelot X, Schlatter Y, Frey J, Vilei EM. Characterization and analysis of a stable serotype-associated membrane protein (P30) of *Mycoplasma agalactiae*. *J Clin Microbiol* 2001;39:2814-22.
34. Fontaine L, Meynial-Salles I, Girbal L, Yang X, Croux C, Soucaille P. Molecular characterization and transcriptional analysis of *adhE2*, the gene encoding the NADH-dependent aldehyde/alcohol dehydrogenase responsible for butanol production in alcohologenic cultures of *Clostridium acetobutylicum* ATCC 824. *J Bacteriol* 2002;184:821-30.
35. Godfrin-Estevenson AM, Pasta F, Lane D. The *parAB* gene products of *Pseudomonas putida* exhibit partition activity in both *P. putida* and *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 2002;43:39-49.
36. Guerin JL, Gelfi J, Boullier S, et al. Myxoma virus leukemia-associated protein is responsible for major histocompatibility complex class I and Fas-CD95 down-regulation and defines scrapins, a new group of surface cellular receptor abductor proteins. *J Virol* 2002;76:2912-23.
37. Guerin JL, Gelfi J, Camus C, et al. Characterization and functional analysis of Serp3: a novel myxoma virus-encoded serpin involved in virulence. *J Gen Virol* 2001;82:1407-17.
38. Hoste H. Adaptive physiological processes in the host during gastrointestinal parasitism. *Int J Parasitol* 2001;31:231-44.
39. Hudrisier D, Riond J, Gairin JE. Molecular and functional dissection of the H-2Db-restricted subdominant cytotoxic T-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus. *J Virol* 2001;75:2468-71.
40. Izopet J, Cazabat M, Pasquier C, et al. Evolution of total and integrated HIV-1 DNA and change in DNA sequences in patients with sustained plasma virus suppression. *Virology* 2002;302:393-404.
41. Izopet J, Souyris C, Hance A, et al. Evolution of human immunodeficiency virus type 1 populations after resumption of therapy following treatment interruption and shift in resistance genotype. *J Infect Dis* 2002;185:1506-10.
42. Izopet J, Souyris C, Sandres-Saune K, et al. Virological and immunological effects of salvage therapy following treatment interruption and a shift in HIV-1 resistance genotype. *J Med Virol* 2002;68:305-10.
43. Laffont CM, Alvinerie M, Bousquet-Melou A, Toutain PL. Licking behaviour and environmental contamination arising from pour-on ivermectin for cattle. *Int J Parasitol* 2001;31:1687-92.
44. Lenaers G, Pelloquin L, Olichon A, et al. What similarity between human and fission yeast proteins is required for orthology? *Yeast* 2002;19:1125-6.
45. Lenfant F, Pizzato N, Liang S, Davrinche C, Le Bouteiller P, Horuzsko A. Induction of HLA-G-restricted human cytomegalovirus pp65 (UL83)-specific cytotoxic T lymphocytes in HLA-G transgenic mice. *J Gen Virol* 2003;84:307-17.
46. Leroy A, Vanzo NF, Sousa S, Dreyfus M, Carpousis AJ. Function in *Escherichia coli* of the non-catalytic part of RNase E: role in the degradation of ribosome-free mRNA. *Mol Microbiol* 2002;45:1231-43.

47. Martin-Yken H, Dagkessamanskaia A, De Groot P, Ram A, Klis F, Francois J. *Saccharomyces cerevisiae* YCRO17c/CWH43 encodes a putative sensor/transporter protein upstream of the BCK2 branch of the PKC1-dependent cell wall integrity pathway. *Yeast* 2001;18:827-40.
48. Miedouge M, Chatelut M, Mansuy JM, et al. Screening of blood from potential organ and cornea donors for viruses. *J Med Virol* 2002;66:571-5.
49. Nguyen M, Quemard A, Broussy S, Bernadou J, Meunier B. Mn(III) pyrophosphate as an efficient tool for studying the mode of action of isoniazid on the InhA protein of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2137-44.
50. Nougayrede JP, Boury M, Tasca C, et al. Type III secretion-dependent cell cycle block caused in HeLa cells by enteropathogenic *Escherichia coli* O103. *Infect Immun* 2001;69:6785-95.
51. Pasquier C, Bujan L, Daudin M, et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol* 2003;69:344-9.
52. Perals K, Capioux H, Vincourt JB, Louarn JM, Sherratt DJ, Cornet F. Interplay between recombination, cell division and chromosome structure during chromosome dimer resolution in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* 2001;39:904-13.
53. Poinot V, Belanger E, Laberge S, et al. Unusual methyl-branched alpha,beta-unsaturated acyl chain substitutions in the Nod Factors of an arctic rhizobium, *Mesorhizobium* sp. strain N33 (*Oxytropis arctobia*). *J Bacteriol* 2001;183:3721-8.
54. Prudhomme M, Turlan C, Claverys JP, Chandler M. Diversity of Tn4001 transposition products: the flanking IS256 elements can form tandem dimers and IS circles. *J Bacteriol* 2002;184:433-43.
55. Puech V, Guilhot C, Perez E, et al. Evidence for a partial redundancy of the fibronectin-binding proteins for the transfer of mycoloyl residues onto the cell wall arabinogalactan termini of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 2002;44:1109-22.
56. Puissant B, Blancher A. Mutations of the 3' untranslated region of the SDF1 gene in apes and monkeys: potential impact on sensitivity to AIDS induced by lentiviruses. *AIDS* 2001;15:1313-5.
57. Sabathe F, Soucaille P. Characterization of the CipA Scaffolding Protein and In Vivo Production of a Minicellulosome in *Clostridium acetobutylicum*. *J Bacteriol* 2003;185:1092-6.
58. Saint-Amans S, Girbal L, Andrade J, Ahrens K, Soucaille P. Regulation of carbon and electron flow in *Clostridium butyricum* VPI 3266 grown on glucose-glycerol mixtures. *J Bacteriol* 2001;183:1748-54.
59. Saves I, Lewis LA, Westrelin F, Warren R, Daffe M, Masson JM. Specificities and functions of the recA and pps1 intein genes of *Mycobacterium tuberculosis* and application for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2002;40:943-50.
60. Spenatto N, Viraben R. Substantial increase in gonorrhoea among homosexual men attending an STD centre in Toulouse, France. *Sex Transm Infect* 2001;77:391-2.
61. Trempat P, Tabiasco J, Andre P, et al. Evidence for early infection of nonneoplastic natural killer cells by Epstein-Barr virus. *J Virol* 2002;76:11139-42.
62. Valarcher JF, Bourhy H, Lavenu A, et al. Persistent infection of B lymphocytes by bovine respiratory syncytial virus. *Virology* 2001;291:55-67.

7 - MONTPELLIER

Le déplacement sur Montpellier a été organisé avec l'aide de Christian DEVAUX, Directeur de Recherche du CNRS, par ailleurs Directeur Adjoint des Sciences de la Vie du CNRS. Il est responsable d'une Unité de Recherche en rétrovirologie. L'analyse de la littérature sur ces dernières années en Microbiologie et en Maladies Infectieuses montre une progression des résultats. L'analyse des résultats à l'intérieur de la ville montre que la microbiologie en général n'est pas un domaine particulièrement développé à Montpellier qui a toutefois d'autres atouts. Si on fait une analyse précise de la production par thème, on note que les thèmes les plus forts sont autour de la rétrovirologie et du HIV (plus de 150 personnes travaillent effectivement dans ce domaine), sur les protozoaires avec *Leishmania* et *Trypanozoma* et sur *Brucella*. Il existe un pôle **pharmaceutique et thérapeutique** extrêmement fort sur le plan académique.

Sur le plan **épidémiologique**, une équipe de l'IRD (M. Tiberenc) s'est spécialisée dans les maladies émergentes, en particulier d'origine tropicale. Il existe un CNR des **Leishmanioses** ; en revanche, la disparition de l'activité épidémiologique sur la brucellose est regrettable.

Sur le plan des infrastructures en terme de laboratoires, il existe 7 structures de type P3 susceptibles de permettre la manipulation des pathogènes. Il existe une génopôle de très grande qualité associant des capacités en transcriptome et en protéomique. Sur le plan des animaleries, la construction d'une animalerie A2 (Clinique de la souris) est en cours de réalisation, il n'y a pas d'animalerie A3.

Il existe une activité considérable à terme de **développement industriel** puisque que l'on note la présence de Sanofi, de Pierre Fabre avec ses molécules naturelles, de Idemix pour la recherche d'antiviraux, et Selectbiotic dans la recherche d'antibactériens. Sur le plan de la puissance scientifique, Montpellier représente pour le CNRS le 6^{ème} pôle scientifique. Il existe des interfaces extrêmement marquées avec la physique, la chimie et la biologie, en particulier dans le domaine des puces à DNA.

Les éléments qui ont été vus un peu plus en détail sont les travaux de l'UMR 5094 qui travaille sur l'inhibition de la transcription chez les procaryotes et qui actuellement met au point deux molécules actives contre les bactéries à gram positif, en particulier les bacillus, et travaille également sur les inhibiteurs des systèmes de sécrétion de type IV, en particulier pour *Brucella*. La société Selectbiotic est spécifiquement en charge du développement de ces molécules, c'est une jeune société qui vient d'être créée avec trois chercheurs de l'INRA, du CNRS et de l'université, qui a moins d'un an. Cette unité collabore avec M. Mock de l'Institut Pasteur sur le **Charbon**.

L'Unité INSERM 583 est une unité de neurosciences qui travaillait sur les molécules protectrices du cerveau qui se sont révélées actives dans la prévention des complications liées au **gaz sarin** (agent du bioterrorisme). Des formes galéniques sont actuellement développées pour être utilisables dans les 2 à 3 heures suivant l'exposition au gaz sarin. Ces deux travaux font maintenant l'objet de développement avec le Cressa et avec le laboratoire Ipsen.

L'UMR 5094 (CPBS) est spécialisé dans la production d'anticorps humanisés en utilisant la technique du phage display ; elle collabore avec l'équipe de De Vauchelle à l'INRA qui, lui, travaille sur des baculovirus sur des cellules d'insectes dans la même perspective de production **d'anticorps humanisés**. Ces anticorps sont produits à titre thérapeutique.

J.N. Allaire de Idenix représente une société créée en 1998 qui comporte actuellement une centaine de personnes dans le monde dont la valeur actuelle est estimée à 500 000 euros. Cette société travaille sur la mise au point de médicaments pour l'instant essentiellement antiviraux, en particulier des analogues nucléosidiques. 23 personnes travaillent dans ce domaine à Montpellier dans un laboratoire coopératif qui comprend Idenix, CNRS et Université de Montpellier 2. Ce laboratoire était le premier de ce type, les moyens en personnel et en fonctionnement sont essentiellement fournis par Idenix, le CNRS et l'Université fournissant les locaux et les moyens d'infrastructures. Trois molécules sont en phase préclinique ou clinique, deux anti-hépatite B et un anti-HCV. Le programme comporte des recherches sur le virus HIV, sur les *arenavirus* avec les équipes de Lyon et Marseille, sur les *Flavivirus* dans un groupe

européen du 5^{ème} PCRD pour la recherche de molécules à activité contre la Dengue, HCV et West Nile et, enfin actuellement sur les virus respiratoires.

L'unité 431 est spécifiquement concentrée autour du problème de *Brucella*. Des développements sont en cours, les chercheurs de cette unité regrettent de ne pas avoir pu séquencer *Brucella* en France (projet rejeté au génoscope). Ils ont dû profiter d'un consortium international qui a séquencé la bactérie au Sanger Center en Angleterre. Parmi les travaux intéressants, le travail en collaboration avec Selectbiotic sur l'inhibition des systèmes de sécrétion se fait en relation avec Chiron. L'autre approche thérapeutique se fait autour des éléments initiaux de la phagocytose par les macrophages dans le cadre d'un brevet déposé avec Sanofi.

L'Unité de Parasitologie, UMR 5093, est une unité qui se concentre sur les trypanosoides incluant *Leishmania* pour lequel il est aussi Centre National de Référence ; il postule pour pouvoir être un centre de ressources biologiques dans le cadre des collections nationales. Il a participé au séquençage international du génome de *Leishmania*.

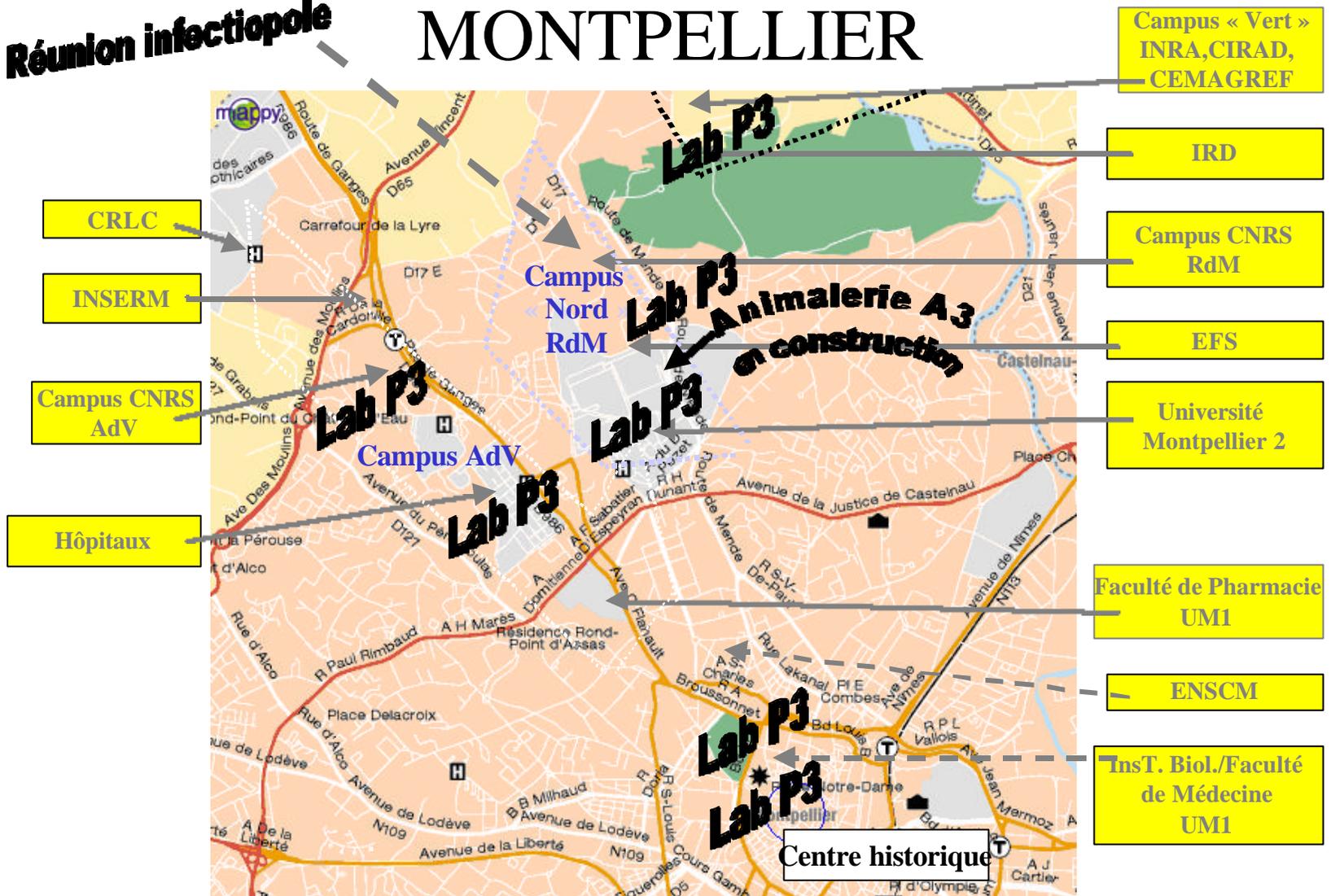
Jean-Pierre REYNES est infectiologue, Chef de Service de Maladies Infectieuses et il présente le projet des hôpitaux de Montpellier de créer un **centre de responsabilité** comprenant toute l'infectiologie, la microbiologie et l'hygiène. La restructuration hospitalière devrait permettre dans les deux années à venir de créer une partie de service comprenant des **chambres d'isolement en dépression** pour faire face aux besoins des maladies extrêmement contagieuses. L'orientation du service est essentiellement dans le domaine des essais thérapeutiques, en particulier pour HIV avec un service de pharmacologie pour la phase 1 et un **centre d'investigation clinique**.

P. Corbeau dans le domaine immunologique, qui appartient à l'UPR 1142, travaille sur les inhibiteurs de récepteur CCR5 qui est un co-récepteur du HIV et qui est actuellement en phase 3 thérapeutique en collaboration avec un laboratoire américain. Enfin, l'UR 34 de l'IRD travaille sur les cellules cibles du VIH en particulier le CD4 et, à partir de cette unité, 7 chercheurs en 2001 viennent de créer une nouvelle Start-Up qui s'appelle Approach technology sur des stratégies diagnostiques dans le cadre d'un partenariat avec BioMérieux.

Au total, il existe incontestablement au niveau de Montpellier une véritable puissance en terme **thérapeutique**. Il faudrait tendre vers une **coordination** des forces dans ce domaine là, car cela paraît être le site dans lequel les stratégies thérapeutiques anti-infectieuses pourraient le mieux se développer. Il serait utile de compléter le tableau en particulier en **bactériologie hospitalière** en voyant apparaître des personnes qui se spécialisent dans les microorganismes résistants et dans l'évaluation et le criblage des molécules sur les bactéries. Il serait très intéressant de voir aussi se développer une évaluation des anti-infectieux dans le domaine de la **parasitologie** car les modèles parasitaires sont de très bonne qualité. En terme d'équipement, la ville est parfaitement dotée, les besoins qui émergent sont moins en terme de nouvelle plate-forme que de renforcement de celles qui existent, en particulier en personnel.

Réunion infectiopole

MONTPELLIER



Bibliographie Montpellier

1. Agnew P, Holzmuller P, Michalakis Y, Sereno D, Lemesre JL, Renaud F. In vitro growth of *Leishmania amazonensis* promastigotes resistant to pentamidine is dependent on interactions among strains. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:1928-9.
2. Alvarez-Martinez MT, Machold J, Weise C, Schmidt-Eisenlohr H, Baron C, Rouot B. The *Brucella suis* homologue of the *Agrobacterium tumefaciens* chromosomal virulence operon *chvE* is essential for sugar utilization but not for survival in macrophages. *J Bacteriol* **2001**;183:5343-51.
3. Bachrach E, Pelegrin M, Piechaczyk M, Pedersen FS, Duch M. Efficient gene transfer into spleen cells of newborn mice by a replication-competent retroviral vector. *Virology* **2002**;293:328-34.
4. Berhe G, Minet C, Le Goff C, et al. Development of a dual recombinant vaccine to protect small ruminants against peste-des-petits-ruminants virus and capripoxvirus infections. *J Virol* **2003**;77:1571-7.
5. Bertout S, Renaud F, Barton R, et al. Genetic polymorphism of *Aspergillus fumigatus* in clinical samples from patients with invasive aspergillosis: investigation using multiple typing methods. *J Clin Microbiol* **2001**;39:1731-7.
6. Bosseno MF, Barnabe C, Magallon GE, et al. Predominance of *Trypanosoma cruzi* lineage I in Mexico. *J Clin Microbiol* **2002**;40:627-32.
7. Brillard J, Duchaud E, Boemare N, Kunst F, Givaudan A. The PhIA hemolysin from the entomopathogenic bacterium *Photorhabdus luminescens* belongs to the two-partner secretion family of hemolysins. *J Bacteriol* **2002**;184:3871-8.
8. Brillard J, Ribeiro C, Boemare N, Brehelin M, Givaudan A. Two distinct hemolytic activities in *Xenorhabdus nematophila* are active against immunocompetent insect cells. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:2515-25.
9. Brown SP, Hochberg ME, Grenfell BT. Does multiple infection select for raised virulence? *Trends Microbiol* **2002**;10:401-5.
10. Camarasa C, Bidard F, Bony M, Barre P, Dequin S. Characterization of *Schizosaccharomyces pombe* malate permease by expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:4144-51.
11. Castet V, Fournier C, Soulier A, et al. Alpha interferon inhibits hepatitis C virus replication in primary human hepatocytes infected in vitro. *J Virol* **2002**;76:8189-99.
12. Cournaud V, Formenty P, Akoua-Koffi C, et al. Partial molecular characterization of two simian immunodeficiency viruses (SIV) from African colobids: SIVwrc from Western red colobus (*Piliocolobus badius*) and SIVolc from olive colobus (*Procolobus verus*). *J Virol* **2003**;77:744-8.
13. Cournaud V, Salemi M, Pourrut X, et al. Characterization of a novel simian immunodeficiency virus with a *vpu* gene from greater spot-nosed monkeys (*Cercopithecus nictitans*) provides new insights into simian/human immunodeficiency virus phylogeny. *J Virol* **2002**;76:8298-309.
14. de Meeus T, Renaud F, Mouveroux E, et al. Genetic structure of *Candida glabrata* populations in AIDS and non-AIDS patients. *J Clin Microbiol* **2002**;40:2199-206.

15. Derothe JM, Le Brun N, Loubes C, Perriat-Sanguinet M, Moulia C. Susceptibility of natural hybrids between house mouse subspecies to *Sarcocystis muris*. *Int J Parasitol* **2001**;31:15-9.
16. Desquesnes M, McLaughlin G, Zoungrana A, Davila AM. Detection and identification of *Trypanosoma* of African livestock through a single PCR based on internal transcribed spacer 1 of rDNA. *Int J Parasitol* **2001**;31:610-4.
17. Dollet M. Phloem-restricted trypanosomatids form a clearly characterised monophyletic group among trypanosomatids isolated from plants. *Int J Parasitol* **2001**;31:459-67.
18. Ekaza E, Teyssier J, Ouahrani-Bettache S, Liautard JP, Kohler S. Characterization of *Brucella suis* clpB and clpAB mutants and participation of the genes in stress responses. *J Bacteriol* **2001**;183:2677-81.
19. Fournier AM, Baillat V, Alix-Panabieres C, et al. Dynamics of spontaneous HIV-1 specific and non-specific B-cell responses in patients receiving antiretroviral therapy. *AIDS* **2002**;16:1755-60.
20. Gachon F, Devaux C, Mesnard JM. Activation of HTLV-I transcription in the presence of Tax is independent of the acetylation of CREB-2 (ATF-4). *Virology* **2002**;299:271-8.
21. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard JM. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* **2002**;76:12813-22.
22. Grossiord BP, Luesink EJ, Vaughan EE, Arnaud A, De Vos WM. Characterization, Expression, and Mutation of the *Lactococcus lactis* galPMKTE Genes, Involved in Galactose Utilization via the Leloir Pathway. *J Bacteriol* **2003**;185:870-8.
23. Guilloteau LA, Dornand J, Gross A, et al. Nramp1 Is Not a Major Determinant in the Control of *Brucella melitensis* Infection in Mice. *Infect Immun* **2003**;71:621-8.
24. Hebrard E, Drucker M, Leclerc D, et al. Biochemical characterization of the helper component of Cauliflower mosaic virus. *J Virol* **2001**;75:8538-46.
25. Holzmuller P, Sereno D, Cavaleyra M, et al. Nitric oxide-mediated proteasome-dependent oligonucleosomal DNA fragmentation in *Leishmania amazonensis* amastigotes. *Infect Immun* **2002**;70:3727-35.
26. Hougard JM, Alley ES, Yameogo L, Dadzie KY, Boatman BA. Eliminating onchocerciasis after 14 years of vector control: a proved strategy. *J Infect Dis* **2001**;184:497-503.
27. Jubier-Maurin V, Boigegrain RA, Cloeckeaert A, et al. Major outer membrane protein Omp25 of *Brucella suis* is involved in inhibition of tumor necrosis factor alpha production during infection of human macrophages. *Infect Immun* **2001**;69:4823-30.
28. Kikhno I, Gutierrez S, Croizier L, Croizier G, Ferber ML. Characterization of pif, a gene required for the per os infectivity of *Spodoptera littoralis* nucleopolyhedrovirus. *J Gen Virol* **2002**;83:3013-22.
29. Kim FJ, Manel N, Boublik Y, Battini JL, Sitbon M. Human T-cell leukemia virus type 1 envelope-mediated syncytium formation can be activated in resistant Mammalian cell lines by a carboxy-terminal truncation of the envelope cytoplasmic domain. *J Virol* **2003**;77:963-9.
30. Kohler S, Ekaza E, Paquet JY, et al. Induction of dnaK through its native heat shock promoter is necessary for intramacrophagic replication of *Brucella suis*. *Infect Immun* **2002**;70:1631-4.

31. Kohler S, Layssac M, Naroeni A, Gentschev I, Rittig M, Liautard JP. Secretion of listeriolysin by *Brucella suis* inhibits its intramacrophagic replication. *Infect Immun* **2001**;69:2753-6.
32. Lachaud L, Chabbert E, Dubessay P, Reynes J, Lamothe J, Bastien P. Comparison of various sample preparation methods for PCR diagnosis of visceral leishmaniasis using peripheral blood. *J Clin Microbiol* **2001**;39:613-7.
33. Lachaud L, Marchergui-Hammami S, Chabbert E, Dereure J, Dedet JP, Bastien P. Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol* **2002**;40:210-5.
34. Ladner J, Leroy V, Karita E, Van De Perre P, Dabis F. Malaria, HIV and pregnancy. *AIDS* **2003**;17:275-6.
35. Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) O2_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa: a four-year prospective multicenter study. *J Infect Dis* **2002**;186:486-92.
36. Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: an 18-month follow-up study. *AIDS* **2002**;16:1363-70.
37. Lelouard H, Reggio H, Roy C, Sahuquet A, Mangeat P, Montcourrier P. Glycocalyx on rabbit intestinal M cells displays carbohydrate epitopes from Muc2. *Infect Immun* **2001**;69:1061-71.
38. Luyten K, Riou C, Blondin B. The hexose transporters of *Saccharomyces cerevisiae* play different roles during enological fermentation. *Yeast* **2002**;19:713-26.
39. Malcles MH, Cueille N, Mechali F, Coux O, Bonne-Andrea C. Regulation of bovine papillomavirus replicative helicase e1 by the ubiquitin-proteasome pathway. *J Virol* **2002**;76:11350-8.
40. Masy E, Adriaenssens E, Montpellier C, et al. Human monocytic cell lines transformed in vitro by Epstein-Barr virus display a type II latency and LMP-1-dependent proliferation. *J Virol* **2002**;76:6460-72.
41. Naroeni A, Porte F. Role of cholesterol and the ganglioside GM(1) in entry and short-term survival of *Brucella suis* in murine macrophages. *Infect Immun* **2002**;70:1640-4.
42. Peeters M, Courgnaud V, Abela B, et al. Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:451-7.
43. Remoue F, Mani JC, Pugniere M, Schacht AM, Capron A, Riveau G. Functional specific binding of testosterone to *Schistosoma haematobium* 28-kilodalton glutathione S-transferase. *Infect Immun* **2002**;70:601-5.
44. Reynes J, Portales P, Segondy M, et al. CD4 T cell surface CCR5 density as a host factor in HIV-1 disease progression. *AIDS* **2001**;15:1627-34.
45. Rittig MG, Alvarez-Martinez MT, Porte F, Liautard JP, Rouot B. Intracellular survival of *Brucella* spp. in human monocytes involves conventional uptake but special phagosomes. *Infect Immun* **2001**;69:3995-4006.
46. Roggero R, Robert-Hebmann V, Harrington S, et al. Binding of human immunodeficiency virus type 1 gp120 to CXCR4 induces mitochondrial transmembrane depolarization and cytochrome c-mediated apoptosis independently of Fas signaling. *J Virol* **2001**;75:7637-50.

47. Rosenfeld E, Beauvoit B, Blondin B, Salmon JM. Oxygen consumption by anaerobic *Saccharomyces cerevisiae* under enological conditions: effect on fermentation kinetics. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:113-21.
48. Rosenfeld E, Beauvoit B, Rigoulet M, Salmon JM. Non-respiratory oxygen consumption pathways in anaerobically-grown *Saccharomyces cerevisiae*: evidence and partial characterization. *Yeast* **2002**;19:1299-321.
49. Sereno D, Holzmuller P, Mangot I, Cuny G, Ouaisi A, Lemesre JL. Antimonial-mediated DNA fragmentation in *Leishmania infantum* amastigotes. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:2064-9.
50. Volkoff AN, Beliveau C, Rocher J, et al. Evidence for a conserved polydnavirus gene family: ichnovirus homologs of the Csl V repeat element genes. *Virology* **2002**;300:316-31.

Le rapport actuel montre que le pays doit faire un effort pour gérer au mieux les **crises** en maladies infectieuses. Celles-ci restent une cause de mortalité importante dans le pays et les niveaux de résistance aux antibiotiques sont parmi les plus élevés du monde. La gestion des molécules antibiotiques est probablement la plus mauvaise du monde, avec des niveaux de prescription uniques : le pays est considéré comme le contre-exemple mondial sur l'utilisation des antibiotiques. Notre politique de vaccination contre l'hépatite B est unanimement condamnée. Chaque événement nouveau est géré en urgence, ce qui fait prendre des responsabilités considérables aux politiques, du fait de l'absence de démarche et d'organisation rationnelle. Cela a été le cas pour l'histoire du sang contaminé et pour la vaccination contre l'hépatite B. Cela a été le cas plus récemment pour la prévention des infections par le nouveau variant de la maladie de Creutzfeld-Jacob. Les terreurs modernes se cristallisent autour de quelques événements médiatiques, en négligeant les quelques dix mille personnes qui meurent d'infections nosocomiales par an dans le pays. Enfin, le niveau d'équipement du pays en maladies infectieuses est embryonnaire. Cet état de fait est la conséquence de choix politiques.

Les maladies infectieuses n'ont jamais été considérées comme étant une **priorité politique**. C'est ainsi que des efforts ont été spécifiquement faits pour le SIDA, puis pour l'hépatite C, sans comprendre que c'est l'ensemble des maladies infectieuses qui doit être géré d'une manière cohérente. Les réponses données sont des réponses ponctuelles à un sujet donné, sans travail sur le fond. Cette absence de volonté politique claire s'associe à un déficit de financement. Un effort a été fait par le Président de la République pour créer un appel d'offres en microbiologie. Celui-ci est malheureusement devenu un appel d'offres tourné exclusivement, ou presque, vers la recherche fondamentale, en oubliant les problèmes pratiques posés à l'homme. Par ailleurs, son niveau financier n'était pas à la hauteur des enjeux. Il faut noter qu'aux Etats-Unis, en 2003, seront consacrés près de 3,6 milliards de dollars à la recherche sur les maladies infectieuses, soit pratiquement autant que pour le cancer et 1,2 milliard 2, rien qu'au domaine du bioterrorisme, c'est-à-dire, plus que le budget de l'INSERM en France. Ceci donne le niveau des enjeux. Ce sous-développement financier est associé à un sous-

CONCLUSIONS

développement des installations. En effet, la plupart des laboratoires manipulent dans des conditions qui ne sont plus légales. C'est vrai pour les organismes génétiquement modifiés qui sont manipulés hors des laboratoires de sécurité. C'est vrai pour les microorganismes pathogènes qui sont manipulés dans les hôpitaux, dans les laboratoires, dans des conditions exposant ceux qui les manipulent à des infections. Même les laboratoires nationaux de référence ne manipulent pas dans des conditions légales ! Le niveau d'équipement des hôpitaux pour l'accueil des malades contagieux est bas. Enfin, il n'existe plus dans le pays d'instance qui puisse être consultée et qui **soit crédible** auprès du public, des médias et des gouvernants. Ainsi, on voit se développer dans la presse et dans le public une approche complètement irrationnelle des maladies infectieuses car il n'existe plus personne ayant la légitimité pour revenir à des données raisonnables.

Au total, nos capacités à répondre en terme de bioterrorisme et de maladies infectieuses doivent être renforcées. Le système n'ayant pas un éclairage politique clair, tous les lobbies sont en œuvre et, dans ce domaine, la recherche biomédicale a toujours été défavorisée. C'est ainsi que, dans le financement de la défense (dans l'armée), la proportion de ce qui est consacré à la bio-défense est particulièrement bas, car l'essentiel de la direction générale des armements est constitué de polytechniciens et que la capacité qu'ont les quelques biologistes à lutter contre ces groupes de pression est faible. Ceci se traduit par une faiblesse structurelle du pays. Ainsi, de la même manière, au niveau des hôpitaux, les décisions d'équipement ne sont pas prises du fait de l'intérêt national mais du fait des arrangements locaux dans le cadre des CME, des directeurs d'hôpitaux et des syndicats. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant de voir que l'infrastructure basique des hôpitaux est complètement déficiente. Ainsi, dans le cadre de la crise du bioterrorisme en 2001, sur les 4 plus grandes villes françaises choisies dans un premier temps pour traiter les poudres dans les CHU, une seule a été capable de le faire, dans deux il n'y avait pas de P3 (Lille et Lyon), dans la troisième, les P3 ont été réservés à la virologie par leur chef de service. Enfin, il existe des conflits dignes de ceux rapportés dans la guerre des Gaules entre les différents ministères et les différents services des ministères. Certains responsables de service refusent de communiquer entre eux. La politique des uns est complètement obscure aux autres.

Certain développement demandé par telle structure de façon secrète ne bénéficie pas à l'ensemble du pays. Par ailleurs, il apparaît plus important de ménager les susceptibilités des uns et des autres que d'obtenir une réponse cohérente, efficace et active.

Je pense qu'il est essentiel d'avoir un **discours politique fondateur**, au plus haut niveau, autour de la lutte contre les maladies infectieuses, incluant le bioterrorisme et les maladies contagieuses. La lutte contre les maladies infectieuses est faite par la société entière. Elle fait appel à des éléments très profonds dans les relations humaines qui incluent l'hygiène, la circulation des personnes, la liberté, mais aussi l'organisation de l'ensemble des services. Seul, un discours politique fort sera susceptible de faire une priorité à la réorganisation et à la lutte contre les maladies infectieuses. Pour pouvoir mettre en place quelque chose de stable, il faut se donner les moyens de **comprendre**, il faut **organiser** et il faut **enseigner**.

Pour comprendre, il faut développer la recherche. Elle est actuellement éparpillée, mal financée, mal évaluée. Personne n'est capable de déterminer le financement que le pays consacre à ce domaine. Plus encore, la seule stratégie faite dans le pays pour se mettre en situation de répondre à un événement inattendu et dangereux (la construction d'un P4) a été réalisée par Monsieur MERI EUX sur des fonds privés et absolument pas par une politique de l'Etat. La France est le seul état à posséder un P4 privé ! L'armée, en particulier, n'a pas financé de P4. Il est intéressant de savoir que le coût d'un P4 est très inférieur à celui d'un avion de chasse ! (entre 1/5 et 1/10 de son prix !).

Pour organiser la réponse dans le domaine des maladies infectieuses, il serait utile de créer une cellule capable de coordonner les efforts des différents EPST, EPIC et des ministères de la santé, de la recherche et de la défense. A défaut de créer un équivalent de la branche du NIH consacré aux maladies infectieuses, il est souhaitable que le maximum des fonds et des moyens consacrés aux maladies infectieuses soit à terme géré par l'**INSERM** dans le cadre d'instituts autonomes fonctionnant comme des **agences** de moyens. Il est essentiel de clairement indiquer à l'**INSERM** qu'une part de ses responsabilités se situe dans le domaine des maladies infectieuses et de la microbiologie appliquée. En effet, le pays a un retard considérable en biotechnologies et

en thérapeutique et ces domaines doivent être privilégiés. Eventuellement, des appels d'offre spécifiques peuvent être réalisés dans ce domaine.

Il serait utile d'avoir une réflexion de fond avec l'**Institut Pasteur** actuel, qui est probablement à l'aube d'une phase nouvelle. Le service rendu au pays ne sera pas de même nature si l'Institut Pasteur se cantonne au 15^{ème} arrondissement de Paris ou s'il décide de rayonner en rejoignant des structures plus larges et plus polyvalentes dans le pays, y compris à l'extérieur du 15^{ème} arrondissement.

En terme de recherche, et afin de permettre une certaine organisation, je propose la création **d'infectiopôles**, au même titre que les génopoles ou les cancéropoles qui, dans une première vague, devraient toucher Lyon, Marseille, Lille, Bordeaux, Montpellier et peut-être Toulouse. A Paris pourrait se créer un premier infectiopôle autour de l'Institut Pasteur et de la faculté Necker. Ces infectiopôles reprendraient une organisation rationnelle comprenant la recherche fondamentale, le soin, le diagnostic, l'épidémiologie et la valorisation sur un site géographique unique. La mise en place des moyens techniques et humains sur ces infectiopôles et celle de thématiques spécifiques joueraient un rôle majeur dans le réaménagement du pays. Il faut créer, par ailleurs et rapidement, un **appel d'air** de 50 millions d'Euros, comportant des appels d'offres autour de la biotechnologie, incitant à la création de mini-entreprises de diagnostic et une partie de mises au point technique en réservant une partie raisonnable à la recherche sur le bioterrorisme afin d'attirer les chercheurs dans ce domaine particulier. Le tout est probablement à gérer dans le cadre d'un institut.

Dans le domaine de l'organisation, il convient aussi de créer des ressources en terme d'expertise. Il faut d'abord créer une entité nationale en créant un équivalent de l'**Institut Universitaire de France** où des médecins de très haut niveau, sélectionnés grâce à un comité international sur leur activité scientifique, et nommés pour un temps limité pendant leur vie scientifique active, pourront donner des grands programmes d'orientation au pays, en attirant l'attention sur les déséquilibres ou les besoins nés de l'évolution de la connaissance. Par ailleurs, il est souhaitable d'introduire à tous les niveaux une véritable politique de **recrutement des experts** en définissant *a priori* quel est le domaine sur lequel on peut interroger l'expert et, deuxièmement, en vérifiant en

pratique que l'expertise correspond aux besoins demandés. Enfin, dans l'ensemble des services de l'état, qu'il s'agisse de l'armée ou de l'épidémiologie, il est indispensable de promouvoir une politique de **production d'articles internationaux** validés par des journaux à comité de lecture. Seule cette démarche (en dehors de ce qui est confidentiel défense) permettra d'augmenter le niveau des acteurs, non seulement de la recherche mais aussi de la surveillance et de ceux qui se destinent à l'expertise.

Dans le domaine de l'organisation, l'Etat ne peut pas continuer à encourager le laisser-aller général. Sur le plan hospitalier, il faut préciser des **objectifs clairs**, en terme d'équipements, de maîtrise des infections nosocomiales, de contrôle de la résistance aux antibiotiques, de contrôle dans la prescription des anti-infectieux et de réactualisation des mesures dans le domaine de la prévention des infections nosocomiales. Il importe de créer sur chaque site de soins une structure correspondant au **CLIN actuel**, élargi aux problèmes de bioterrorisme et de gestion de la politique des anti-infectieux. La lutte contre les maladies infectieuses, les conditions d'isolement, l'état des laboratoires, la gestion des antibiotiques, la surveillance des maladies infectieuses et des résistances doit faire l'objet de **projets hospitaliers** de manière explicite. Il faut créer des **centres d'isolement** et de traitement des maladies infectieuses à Paris, Lyon et Marseille et développer la pratique d'analyse des produits suspects (y compris les poudres) dans les CHU des plus grandes villes (y compris Toulouse, Montpellier et l'Hôpital Necker à Paris).

La **surveillance** des maladies infectieuses doit être amplifiée. L'évolution, ces dernières années, a été marquée par la mise en place d'une structure là où il n'existait rien. Il faut augmenter de manière très significative cette capacité de surveillance, en intégrant, dans un premier temps, des éléments qui ont fait leur preuve ailleurs, comme la pharmacosurveillance, la surveillance de la mortalité hebdomadaire par site et par âge. Enfin, il faut remettre à plat le système de surveillance, en distinguant plusieurs niveaux : le premier celui de laboratoire de référence sur un microorganisme donné où les besoins sont essentiellement techniques ; deuxièmement, mettre en place des centres de surveillance par pathologie ou par syndrome, en ajustant les moyens épidémiologiques de surveillance et en s'appuyant sur les infectiopôles afin de permettre

de détecter les pathologies anormales et de servir de centres de ressources pour le pays. Par ailleurs, il faut mettre en place les **observatoires de résistance** des microorganismes aux différents anti-infectieux. Certains existent déjà, d'autres sont à développer, y compris pour les agents viraux et les champignons. Enfin, il faut faire une mise à jour des centres de référence, incluant certains problèmes omis concernant le domaine du bioterrorisme ou non (mycoplasmes, *Chlamydia psittaci*, *Burkholderia*, la variole) ; d'autres sont peut-être tombés en désuétude ou ne nécessitent peut-être plus une surveillance aussi active (*Trichinella*). Sur le plan de la **déclaration obligatoire**, il faut rendre obligatoire la déclaration de toutes les maladies susceptibles d'entrer dans le cadre du bioterrorisme, envisager avec le ministère de l'agriculture le signalement des agents potentiels de bioterrorisme animal et, vraisemblablement, rendre la déclaration obligatoire pour les maladies couvertes par un vaccin obligatoire ou recommandé afin de balancer en permanence le bénéfice et le coût de telle vaccination.

Sur le plan vaccinal, il faut relancer **une politique réelle de vaccination** et mettre en place le remboursement des vaccins qui ont démontré leur utilité, y compris quand celle-ci s'adresse à des poches spécifiques (population précaire, voyages en pays d'endémie, personnel soignant). Il faut accompagner cette politique de vaccination de la création d'un centre de référence pour les vaccinations, en charge de collecter des données sur l'innocuité, d'informer le public et la presse, d'évaluer le taux de couverture de la population et de surveiller les réactions populaires à l'usage des vaccins. Sur le plan des **antibiotiques**, il faut définir une politique ; l'état doit financer les études cliniques et mettre en place les moyens de tester et de développer les produits **génériques**.

Les infectiopôles joueront un rôle important en réunissant dans les différentes régions les éléments nécessaires à une action intégrée. Il ne faut pas oublier la **politique outre-mer**. Actuellement, elle s'altère du fait de la professionnalisation de l'armée qui a vu fondre le personnel médical et scientifique temporaire. Il n'y a plus de grands hôpitaux fonctionnels ni de pôles de recherche scientifique internationaux dignes de ce nom, dépendant de la France à l'étranger. Les trois acteurs, les services de santé de l'armée, actuellement exsangues, l'IRD et les Instituts Pasteur d'outre-mer n'ont pas eu de politique commune. Il serait souhaitable de créer 3 infectiopôles dans le monde.

Probablement, un dans l'Océan Indien, un en Afrique et un dans le Sud-Est asiatique, regroupant suffisamment de forces en présence (100 à 200 titulaires) qui permettraient une implantation durable en Santé et Recherche ; la formation d'étudiants pris localement ou en France pour réaliser une thèse dans les domaines **tropicaux** y serait favorisée. Ceci permettra la surveillance des **pathogènes émergents**, de participer à un maillage du monde par les structures de l'OMS et de maintenir une compétence dans la pathologie des voyages et la pathologie tropicale qui a été un des points forts de la connaissance dans notre pays et qui est en train de disparaître.

Enfin, **il faut enseigner**. Il faut faire des campagnes d'information auprès du public, mais aussi auprès du personnel soignant, sur les notions de base d'hygiène afin de relancer le nettoyage des mains dans les hôpitaux, le port de masques, l'isolement des patients contagieux. Vis-à-vis du public, il faut clarifier la situation par rapport à la vaccination, expliquer ce que sont les différents risques infectieux dans l'état actuel de la connaissance. Il faut inclure les maladies infectieuses et leur prévention dans les programmes scolaires, au collège et au lycée. Enfin, dans les hôpitaux, il faut reprendre les éléments de base qui apparaissent oubliés dans la prévention des maladies transmissibles. Il serait aussi souhaitable dans le domaine médical, d'introduire dès la première année de médecine, les notions d'hygiène et de prévention des maladies infectieuses qui remplaceraient avantageusement les disciplines fondamentales.

Au total, le pays a montré ces dernières années une capacité limitée à gérer les problèmes infectieux, ce qui entraîne qu'il est un des moins bien préparés à un problème d'épidémie massive. Seul un véritable effort politique comprenant la définition d'une priorité nationale, la mise en place de moyens financiers suffisants et la volonté de réorganiser et de coordonner l'ensemble des efforts, avec une relance de l'enseignement de base dans ce domaine, permettra de **faire face aux risques** à venir.

RECOMMANDATIONS

Mise en place d'un plan de lutte contre les maladies transmissibles et le bioterrorisme

1/ Mobiliser le pays dans la lutte contre les infections par une intervention politique au plus haut niveau et un discours fondateur (recommandations n°: 43,44,58,88,89,90,91).

2/ Développer la connaissance en favorisant la recherche dans le domaine (bioterrorisme inclus) et en privilégiant les aspects directement utiles à la santé (recommandations n°: 5, 6, 8, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 120).

3/ Créer une culture de l'expertise, de l'évaluation, de l'anticipation des dangers à venir (recommandations n° : 15, 16, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 87, 92, 93, 116).

4/ Développer et organiser la surveillance des infections et du bioterrorisme, nationalement et localement, en redéfinissant les objectifs, en rationalisant l'organisation et en mettant en place les moyens de détecter les événements anormaux (recommandations n° : 1, 2, 3, 4, 13, 17, 19, 46, 56, 57, 65, 70, 71, 74, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 114).

5/ Organiser la lutte hospitalière contre les infections en regroupant les structures concernées (CLIN), en développant le potentiel d'isolement (chambres et laboratoires), en dotant les établissements de référence de moyens de lutte (recommandations n° : 18, 19, 20, 24, 25, 45, 47, 50, 55, 57).

6/ Fixer des objectifs nationaux et des règles applicables dans tout établissement de soins en matière de lutte contre les infections nosocomiales, d'isolement et de politique d'usage des anti-infectieux (recommandations n° : 24, 25, 16, 17, 47, 48, 49, 50).

7/ Relancer une politique vaccinale avec un large débat public, des informations conformes à la connaissance et une évaluation permanente des bénéfices et des risques (recommandations n° : 26, 27, 28, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73).

8/ Organiser la réponse aux infections en créant des structures intégrées : les infectiopôles (recommandations n° : 7, 18, 19, 20, 40, 55, 73, 74, 76, 80, 85, 86, 103, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120).

9/ Organiser sur le territoire des dispositifs permettant **d'enrayer la contagion**, et créer les conditions juridiques permettant l'isolement des malades (recommandations n° : 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 42, 43, 99, 119).

10/ Créer une mobilisation nationale pour **rationaliser l'usage des anti-infectieux** et développer l'hygiène (recommandations n° : 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

11/ Développer la formation des métiers de la santé et l'information auprès du public dans ces domaines (recommandations n°: 12, 34, 69, 77, 98).

RECOMMANDATIONS PAR CHAPITRE

Bioterrorisme

1. Mettre en place la déclaration obligatoire de tous les agents A et B de bioterrorisme (ajouter *C. burnetii*, *Chlamydia psittacii* et *Burkholderia mallei*).
2. Adopter la classification (A et B) du CDC des agents de bioterrorisme.
3. Créer des centres nationaux de référence médicaux pour **les toxines** (sarin, ricine, thallium), et les **pathogènes orphelins** (*Burkholderia*).
4. Créer des Centres Nationaux de Référence pour les **agents d'épidémies animales et végétales**.
5. Créer un **appel d'offre commun** incluant l'INRA et la pathologie vétérinaire dans le cadre d'un appel plus large sur la microbiologie et la pathologie humaine.
6. Mettre en place une animalerie commune, gros animaux, d'intérêt national permettant l'expérimentation pour les **aérosols infectieux**.
7. Faire entrer les centres **INRA** concernés par la microbiologie dans les **infectiopôles**, partout où c'est réalisable (Bordeaux, Montpellier, Toulouse).
8. **Développer la recherche** en microbiologie sur les agents pathogènes pour l'homme, les plantes et les animaux.

Les antibiotiques

9. Mettre en place avec la CNAM, l'AFSSAPS et l'industrie une **réflexion sur les génériques** à usage indispensable (colimycine, Doxycycline, Cotrimoxazole) pour permettre le maintien de leur usage.
10. Organiser un **financement public de l'évaluation** de l'efficacité des médicaments anciens en particulier génériques, des niveaux de résistance, et des conférences de consensus.
11. **Homogénéiser les recommandations thérapeutiques** AMM, RMO, conférence de consensus (AFSSAPS, CNAM, SPI LF, industries).

12. Déclencher une **campagne d'information** sur les risques écologiques de l'abus d'antibiotiques.
13. Créer des **observatoires de résistances** pour les pathogènes à risque.
14. Evaluer avec l'INRA l'impact de **l'usage des anti-infectieux animaux** sur la santé humaine.
15. Renforcer l'information sur les **conflits d'intérêt**, éventuellement sanctionner les manquements à la transparence dans ce domaine par une exclusion des structures en cause (AMM, comité du médicament).
16. Prendre en charge la **formation continue** des hospitalo-universitaires par les établissements.
17. Demander un **rapport annuel** sur la résistance aux principaux pathogènes aux CHU.

Nouvelles maladies contagieuses

18. Equiper les laboratoires P3 des laboratoires associés dans le cadre de biotox à Paris, Lyon et Marseille de **mini automates** pour réaliser la biologie courante en P3 pour les malades suspects d'être extrêmement contagieux.
19. Désigner **3 Centres de Référence** pour l'isolement et la caractérisation des pathogènes extrêmement infectieux, Paris, Lyon et Marseille.
20. Prévoir la **construction** à Paris, Lyon et Marseille, pour commencer, de **services complets** de maladies infectieuses entièrement en P3, comportant quelques lits de soins intensifs, un mini bloc opératoire, des capacités radiologiques et permettant d'isoler entièrement le service sur le plan des risques infectieux.
21. Equiper les **aéroports** internationaux d'infirmiers permettant l'isolement des patients suspects (en dépression).
22. Préparer un **circuit d'isolement** allant des aéroports et des gares jusqu'à un des 3 centres identifiés (Paris, Lyon, Marseille) dans des conditions permettant d'éviter la diffusion des microorganismes, ceci à l'aide d'**ambulances** spécialisées.
23. Mettre en place les circuits d'envois de prélèvements suspects.
24. Réaliser des **exercices** et des simulations.

25. Développer l'usage des **masques** pour les soignants et les patients atteints de pneumopathie grave.

Vaccination hépatite B

26. Relancer la politique de vaccination contre l'hépatite B dans la population cible.

27. Faire une formation nationale sur l'**innocuité du vaccin**.

28. **Revenir sur la décision** d'indemniser les SEP après vaccins obligatoires.

Mission USA

29. Réaliser **la séquence** de plusieurs souches de bactéries de Bioterrorisme pour lesquelles la France est compétente.

30. Développer la recherche industrielle dans l'immunothérapie par **anticorps**.

31. Créer un appel d'offres sur le développement **rationnel d'antiviraux**.

32. Ouvrir le P4 français aux **équipes américaines**.

33. Développer les modèles d'infections par **aérosols**.

34. **Développer l'information** sur le Bioterrorisme.

Expertise

35. Faire une définition sur une **fiche du besoin d'expert a priori** avant de l'avoir choisi, avec les compétences requises. **Vérifier systématiquement** la compétence (CV comportant les ITEMS requis et Pub Med).

36. Utiliser le plus possible les questions et réponses écrites pour l'expertise.

37. Regrouper des commissions et des comités permanents pour en **diminuer** le nombre.

38. Ne créer de commissions *ad hoc* que pour un **temps limité**, défini à l'avance.

39. Demander aux experts une déclaration sur leurs **conflits d'intérêt** potentiels en précisant clairement ce qui en relève (congrès, repas, contrats, consultanat, brevets, etc.).

40. Créer un **vivier d'experts** thématiques dans les infectiopôles.

41. Créer un **institut universitaire de médecine** scientifique.

Droit et santé

42. Il faut créer une commission juridique afin d'envisager la mise en place de lois permettant de faire face au risque de maladies contagieuses,

43. Il faut créer un débat en France sur contagion et liberté.

Organisation hospitalière

44. Faire un **discours fondateur** sur le sujet afin d'alerter sur la gravité du problème.

45. Créer une **sous-direction** à la DHOS en charge du problème pour faire un état des lieux des établissements (laboratoire NSB3, chambre d'isolement, gestion des antibiotiques, objectifs en terme d'infections nosocomiales, stérilisation).

46. Créer des **observatoires de résistance** sur les organismes les plus importants.

47. Regrouper dans les établissements le **CLIN**, la commission des antibiotiques, la lutte contre le bioterrorisme.

48. Créer une **commission ad hoc** pour définir dans l'urgence des objectifs nationaux à imposer à court et moyen terme, et des indices qualité.

49. Mettre en place les **10 commandements** de la lutte contre les infections nosocomiales.

50. Mettre en place des **contrats d'objectifs** par établissement pour la gestion des patients contagieux, la prévention des infections nosocomiales, la gestion des antibiotiques.

Structuration médicale

51. Développer **l'information** (congrès, presse, site internet) sur le bioterrorisme.

52. Pratiquer des **exercices** (contrôle de qualité, modélisation des risques de contagion, travaux pratiques) pour bioterrorisme et maladies infectieuses.

53. **Regrouper** CLIN, bioterrorisme, gestion des antibiotiques avec les médecins référents et développer une formation universitaire commune.

54. **Contractualiser les pôles référents** en incluant la gestion des poudres ayant déterminé des expositions humaines dans le cadre d'une convention et avec la création d'une UF spécifique.

55. **Ajouter** Toulouse, Montpellier et Necker aux **centres référents biotox**.
56. Identifier et, si besoin, créer **des Centres Nationaux de Référence** pour tous les agents pathogènes de classe A et B en y affectant spécifiquement un budget décent.
57. Créer un **comité national** compétent pour la gestion pratique des risques biologiques (sous l'égide de l'InVS ou de la DGS).
58. Nommer au ministère de la santé un **coordinateur** unique ayant autorité sur l'ensemble des services.

Stratégie et prévention

59. Commander **60 millions de doses** de vaccin contre la variole dont une partie en conditionnement individuel sur culture cellulaire.
60. Vacciner les **personnels soignants des équipes dédiées** en prévoyant une indemnisation des accidents en commençant par les primovaccinés (plus de 30 ans).
61. Prélever du **sérum** chez les vaccinés pour constituer des stocks d'immunoglobulines anti-vaccinales.
62. Diffuser un **large débat public** sur les intérêts et les inconvénients de la vaccination contre la variole.
63. **Entraîner des équipes sur tous les sites** pour les préparer à un besoin de vaccination massif contre la variole.
64. **Sanctuariser** définitivement les stocks de vaccins (anciens et nouveaux).
65. Créer un **CNR variole-vaccine** (pour étudier les effets indésirables, la réponse immune).

Vaccination

66. **Rembourser** tous les vaccins dont l'utilité est démontrée.
67. Implanter des **régulations réciproques** entre pays du G8 pour limiter les coûts de développement.
68. Mise en place d'un **fond national d'indemnisation** des aléas vaccinaux.
69. Développer l' **information** (média, écoles, études spécialisées) sur les vaccins.

70. Créer un **Centre National des vaccinations** chargé de surveiller ce niveau vaccinal et d'informer le public.
71. Créer des centres de **vaccinovigilance** collectant les effets réels ou supposés des vaccins.
72. Spécialiser l'antenne **AFSAPS** de Lyon dans les vaccins.
73. Créer un **pôle vaccin** dans l'infectiopôle lyonnais.
74. Surveiller par **DO** les maladies protégées par les vaccins.
75. Créer une **consultation annuelle** de prévention vaccinale personnalisée.
76. Créer un observatoire des **coûts de la prévention**.

Surveillance

77. L'InVS doit investir massivement dans l'information et l'éducation.
78. Il faut développer le potentiel de l'InVS sur place.
79. Il est indispensable d'y mettre en place une surveillance sur la mortalité, une déclaration par syndromes et sur la consommation de molécules à activité anti-infectieuse (pharmacosurveillance) afin de détecter les événements anormaux.
80. Il faut délocaliser des équipes de l'InVS dans le cadre de la création des infectiopôles sur les thèmes donnés afin de développer une expertise et une compétence dans les infectiopôles qui aura un intérêt national.
81. Il faut rendre obligatoire la déclaration des infections causées par les agents A et B de bioterrorisme et par les agents prévenus par la vaccination.
82. Il faut distinguer 3 niveaux de références :
 - des centres nationaux par microorganismes
 - des observatoires de résistances
 - des centres de référence par pathologie
83. Il est souhaitable de mettre à plat l'ensemble des **besoins réels** avant le prochain appel d'offre (2005) ; (créer un centre mycoplasme).
84. Il **faut financer** de façon raisonnable les centres de références.
85. Il **faut regrouper** dans les infectiopôles quand ils existent, Centres de Référence, CIRE et ORS.

86. Il faut **rationaliser les implantations** des Centres de Références avec le potentiel recherche et les Centres Collaborateurs OMS.

87. Il faut demander dans les activités des Centres Epidémiologiques de l'Etat (dont l'nVS) la production d'**articles scientifiques** sur les thèmes publiés dans des revues internationales.

La recherche

88. Il faut confier à l'**Observatoire** des Sciences et Techniques une évaluation financière des différents champs de la recherche médicale et, plus particulièrement, une évaluation précise des domaines de la recherche pour la Microbiologie et les Maladies infectieuses.

89. Il faut poser la question du **financement général** de la recherche médicale et afficher les **grands thèmes** de recherche médicale déterminés par le Pays.

90. Il faut une **augmentation** très rapide du financement de la recherche médicale et afficher celui de la **recherche en Maladies Infectieuses** et Microbiologie.

91. Il faut réfléchir à un renforcement très significatif du financement de l'INSERM.

92. Il faut développer, par l'OST, une culture de **l'évaluation de la production scientifique** des pôles et des thèmes prioritaires pour le pays.

93. Il faut développer l'appel à **l'expertise internationale**.

94. Il faut réaliser un appel d'offres scientifique dans lequel le domaine du **bioterrorisme** soit clairement identifié.

95. Il faut, par une démarche active, encourager un certain nombre de partenaires, en associant un financement, à mettre en route une recherche sur les **microorganismes** qui ne sont **pas**, actuellement, **couverts** par la recherche française. Ceci devrait inclure l'INRA avec un pôle sur les *Burkholderia*, le CNRS, l'armée et l'Institut Pasteur sur les Pox virus en général. Par ailleurs, les alpha virus devraient faire l'objet de travaux de recherche, peut-être dans le cadre des équipes lyonnaises.

P4 français

96. L'état doit assurer la **gestion** et **l'entretien du P4 lyonnais**.
97. Il faut, dans son périmètre, prévoir **des bureaux** pour les investigateurs associés.
98. Il faut créer une **formation diplômante** pour les utilisateurs.
99. Il faut mettre au point et valider les techniques **de contamination** des virus dangereux.
100. Il faut faire un **appel d'offres** d'utilisation du P4, gratuite pour les équipes françaises et payante pour les équipes étrangères.
101. Il faut constituer une **collection** de virus extrêmement pathogènes dans le P4.

Renforcer l'axe bioterrorisme

102. Créer une direction spécifique pour la recherche en maladies infectieuses et le bioterrorisme, éventuellement dans le cadre d'un institut rattaché à l'INSERM.
103. Créer un comité ad hoc pour évaluer les **besoins structurels** par site et créer les **infectiopôles**.
104. Prendre en charge le P4 de Lyon avec une gestion par l'INSERM et **aide à la construction** de laboratoires NSB3 et A3.
105. En matière de séquençage, réserver **20% des capacités du centre national** aux organismes pathogènes pour l'homme. Affecter des moyens spécifiques aux 2 génopoles (Pasteur et Marseille), investir dans le domaine.
106. Créer des **souchiers** pour les microorganismes associés aux cellules (avec l'Institut Pasteur) et une **collection de prélèvements**.
107. Développer les **modèles expérimentaux**, en particulier d'infection par aérosol.
108. Développer la recherche thérapeutique dans les Instituts (en particulier, avec le CNRS et dans le monde industriel).
1. Mettre en place un appel d'offres ouvert de 20 M€ permettant le recrutement de personnels et d'étudiants, dans le domaine du bioterrorisme en réservant la moitié du budget à des applications pratiques.
110. Faire un appel de 20 M€ à destination des industriels et des Start-up pour développer la recherche diagnostique et thérapeutique.

Infectiopôles

111. Créer rapidement **7 infectiopôles** à Paris (Necker, IPP), Marseille, Lyon, Lille, Bordeaux, Toulouse et Montpellier avec un financement (PHRC et ministère de la Recherche).
112. Faire réaliser un **projet par site** intégrant les forces en présence et en développant des thèmes spécifiques.
113. Créer des ensembles épidémiologiques dans ces infectiopôles associant CI RE, ORS, CNR et créer les Centres de Référence manquants.
114. Délocaliser des forces de l'INVS dans ces pôles.
115. Créer des **Centres de Référence** par exemple par syndrome
 - Pneumonie sévère à Lyon
 - Maladies tropicales à Marseille
 - Maladies transmises par les arthropodes à Marseille
 - Maladies sexuellement transmises à Bordeaux
 - Mycologie médicale à Lille
116. Créer un **comité de pilotage** national et un **comité d'évaluation** international.
117. Confier le **développement** de la recherche sur les agents de bioterrorisme orphelins aux infectiopôles avec les moyens afférents:
 - Tularémie à Marseille
 - Chlamydia psittaci* à Bordeaux
 - Burkholderia* à Toulouse
 - Pox virus à Lyon
118. Développer les **collections locales** des infectiopôles.
 - Phages à Toulouse
 - Rickettsies à Marseille
 - Virus émergents à Marseille/Lyon
 - Charbon à IP Paris
 - Peste à IP Paris
 - F. tularensis* à Marseille

119. Il faut créer des **infectiopôles Outremer** en réunissant Institut Pasteur, IRD et SSA et en choisissant un seul site par continent.
120. Il faut demander à l'IRD de respecter les engagements de l'Etat et de localiser des forces en médecine tropicale à Marseille.

PERSONNES CONSULTEES & BIBLIOGRAPHIE

Personnalités reçues par le Professeur Didier RAOULT
Mission nationale
Confiée par Monsieur MATTEI et Madame HAIGNERE

(216 personnes rencontrées)

Cabinet de M. MATTEI

- **William DAB**, Conseiller technique, responsable du pôle santé publique et sécurité sanitaire.
- **Pascale BRIAND**, Conseillère technique chargée de la recherche médicale et clinique, du développement des biotechnologies.
- **Docteur Anne-Claude CREMIEUX**, chargée de mission auprès du Directeur Général de la Santé.

D.H.O.S.

- **Edouard COUTY**, Directeur de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins.
- **Dominique PETON-KLEIN**, Directeur de projets.

D.G.S.

- **Professeur Lucien ABENHAIM**, Directeur Général de la Santé.
- **Docteur Sandrine SEGOVIA**, Conseillère technique auprès du Directeur Général de la Santé, chargée des zoonoses à transmission non alimentaire dans le cadre du bioterrorisme.
- **Martine LE QUELLEC-NATHAN**, Sous-Directrice pathologies et santé.
- **Thierry MICHELON**, Sous-Directeur à la gestion des risques et des milieux.
- **Docteur Yves COQUIN**, Chef de Service de la prévention, des programmes de santé et de la gestion des risques.
- **Pascal PENAUD**, Chef du service politique de santé et qualité du système de santé.
- **Agnès MOUCHARD**, Chef du Bureau du Médicament.
- **Sylvie RENARD-DUBOIS**, Médecin contractuel.
- **Professeur Jean-François LACRONIQUE**, coordinateur «Biotox».

D.A.G.P.B.

- **Philippe HROUDA**, Haut Fonctionnaire de Défense.
- **Général Daniel VILAIN**, Adjoint au Haut Fonctionnaire de Défense.

H.C.S.P.

- **Professeur Roland SAMBUC**, Président.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE (InVS)

- **Professeur Gilles BRUCKER**, Directeur Général.
- **Jean-Claude DESENCLOS**, Responsable du département des maladies infectieuses.

AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE (A.F.S.S.A.P.S.)

- **Docteur Philippe DUNETON**, Directeur Général.
- **Noël RENAUDIN**, Président du Comité Economique des Produits de Santé.
- **Bernard DUPUIS**, Président de la Commission de Transparence.
- **Florence FUCHS**, Direction des laboratoires et des contrôles du site de Lyon.

INSTITUT PASTEUR

- **Philippe KOURILSKY**, Directeur Général.
- **Docteur Jean-Paul LEVY**, Directeur Médical.

I.N.S.E.R.M.

- **Christian BRECHOT**, Directeur Général.

HOPITAUX

- **Professeur BRICAIRE**, Hôpital la Pitié-Salpêtrière.
- **Professeur PORTIER**, Service des maladies infectieuses et tropicales au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon.
- **Professeur CHOUTET**, infectiologue au Centre Hospitalier Universitaire de Tours.
- **Professeur Dominique PEYRAMOND**, Service des maladies infectieuses et tropicales à l'Hôpital La Croix Rousse à Lyon.
- **Professeur Christian PERONNE**, Chef du service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital Raymond Poincaré à Garches.
- **Professeur Benoît SCHLEMER**, service de réanimation médicale à l'hôpital Saint-Louis à Paris.
- **Professeur Pierre DELLAMONICA**, service infectiologie à l'hôpital l'Archet 1 à Nice.
- **Professeur François DENIS**, service des infections au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges.
- **Professeur Michel PAILLARD**, Professeur des Universités, praticien hospitalier à l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris
- **Professeur Michel DRANCOURT**, Professeur des Universités, praticien hospitalier à l'hôpital Sainte Marguerite à Marseille.
- **Professeur Philippe BROUQUI**, Professeur des Universités, praticien hospitalier à l'hôpital Nord à Marseille.
- **Professeur Laurent GUTMANN**, PU-PH, HGP.
- **Professeur JARLIER**, PU-PH, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris.

- **Professeur Patrick BERCHE**, PU-PH, hôpital NECKER, Paris.

C.N.R.S.

- **Bernard PAU**, Directeur scientifique.
- **Christian DEVAUX**, Directeur Adjoint.

C.E.A.

- **Dominique DORMONT**

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT (I.R.D.)

- **Jean François GIRARD**, Président.

MINISTERE DE LA DEFENSE

- **Général Henri DELOLME**, Médecin général au service de santé des armées.
- **Georges MATHIEU**, Commissaire divisionnaire à la Direction de la Surveillance du Territoire.
- **Patrice BINDER**, Chef de service à la Direction centrale du service des armées, bureau recherches – sous-direction des actions scientifiques et techniques.
- **Docteur Eric DAL**, Médecin-chef des services – Chef de Cellule – Cabinet militaire du ministère de la Défense.
- **Docteur JE. TOUZE**, IMTSSA.

S.G.D.N.

- **Jean-Claude MALLET**, Secrétaire Général de la Défense Nationale.
- **Eric CHEVALLIER**, Chargé de Mission au service des affaires internationales et stratégiques.
- **Préfet AUDOIN**, Directeur de la Protection et de la Sécurité de l'Etat.
- **Isabelle DAOUST-MALEVAL**, Chargée de mission à la Direction Technologie et Transferts sensibles au Secrétariat Général de la Défense Nationale.

MINISTERE DE LA RECHERCHE

- **Madame Claudie HAIGNERE**, Ministre déléguée à la Recherche et aux Nouvelles Technologies.
- **Docteur Gilles BLOCH**, Conseiller Technique chargé des sciences du vivant, de la santé et de la bioéthique.
- **Professeur Bernard BIGOT**, Directeur de Cabinet auprès du Ministère de la Recherche.

Laboratoire «AVENTIS»

- **Pierre SALIOU**, conseiller scientifique et médical – affaires médicales globales

France BIOTECH

- **Docteur Philippe POULETTI**, Président de France Biotech et du conseil stratégique de l'évaluation.

A.N.R.S.

- **Monsieur Michel KAZATCHKINE**, Directeur Général.

Fondation MERIEUX

- **Professeur Marc GIRARD**, Directeur Général.
- **Betty DODET**, Directeur Scientifique.
- **Henri DUBOIS**, Directeur des programmes de Santé Publique.
- **Vincent DEUBEL**, Directeur scientifique, Laboratoire P4/Institut Pasteur.

Toulouse

- **H. KRISCH**, CNRS LMGM UMR 5100.
- **O. FAYET**, CNRS LMGM UMR 5100.
- **MILON**, UMR 1225 IHAP INRA ENVT.
- **DP. PICAVET**, ENV Toulouse. Pathologie infectieuse Zoonoses.
- **Nicole MARTY**, Laboratoire de Microbiologie, Rangueil.
- **K. SAUNE**, Laboratoire de Virologie, Purpan.
- **Eric BONNET**, Service des Maladies Infectieuses, Purpan
- **Jean-François MAGNAVAL**, Parasitologie CHU Rangueil

Montpellier

- **Jean-Paul LEONETTI** (Centre de Pharmacologie et Biotechnologies pour la Santé, UMR 5094 CNRS / UM1 / UM2).
- **Alain PRIVAT** (INSERM ; neuropharmacologie)
- **Claude GRANIER** (Centre de Pharmacologie et Biotechnologies pour la Santé, UMR CNRS / UM1 / UM2).
- **The Duc HUA** (Directeur, SelectBiotics -Antibiotiques-).
- **Jean-Marc ALLAIRE** (Directeur, European operations I DENIX).
- **Gilles GOSSELIN** (UMR 5625 CNRS – Université Montpellier 2, Laboratoire coopératif Idenix – CNRS – UM2).
- **Michel TIBAYRENC** (UR062 «Génétique et évolution des maladies infectieuses» UMR CNRS / I RD 9926).

- **Jacques DORNAND**, D. O'CALLAGAHN, S. KOHLER (Laboratoire INSERM U431, Jean-Paul LI AUTARD).
- **Jean-Pierre DEDET** (CHU Parasitologie, Centre National de Référence des Leishmanioses).
- **Francisco VEAS** (UR 34 / IRD – Maladies émergentes).
- **Pierre CORBEAU** (CHU et Institut de Génétique Humaine).
- **Jacques REYNES** (CHU Maladies Infectieuses et Tropicales, UMR - Université Montpellier 1 - IRD).
- **Dominique DOMURADO** (INSERM UMR 5473, vectorisation d'antibiotiques).
- **Jean-Marc KAMENKA** (CRBM.CNRS, protection des gaz neurotoxiques).
- **Urszula HIBNER** (IGM.CNRS, modèle murin, hépatite C).
- **Jean-Pierre LIAUTARD** (Laboratoire INSERM U431, Brucella).
- **Michèle MALLIE** (EA-MENRT 2413, immunoprophylaxie et chimiothérapie des parasitoses et des mycoses).
- **Marcel MECHALI** (Directeur Institut de Génétique Humaine UPR1142 CNRS ; dispose d'équipes en rétrovirologie).
- **Pierre PETIT** (Centre de Pharmacologie et Biotechnologies pour la Santé, UMR 5094 CNRS / UM1 / UM2 ; dispose d'équipes en microbiologie et rétrovirologie).
- **Jean-Claude ROSSI** (Pharmacie UM1).
- **Marc SITBON** (Institut de Génétique Moléculaire CNRS UMR 5535, rétrovirus).
- **Jean-Pierre VENDRELL** (CHU Virologie, Unité Van de Perre, rétrovirus).
- **Michel VERT** (INSERM UMR 5473, vectorisation d'antibiotiques).
- **Henri VIAL** (CNRS UMR 5539, parasitologie).
- **Jean-Michel MESNARD**, Laurence **BRIANT**, Martine **PIECHACZYK**, Marylène **MOUGEL**, Robert **MAMOUN** (Inf. Rétrovirales et Signalisation Cellulaire, UMR5121 CNRS-UM1).

Lyon

- **CARRET Gérard**, Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Lyon Sud.
- **PICOT Stéphane**, Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Médecine Rockefeller.
- **MONNERET Guillaume**, Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier Lyon Sud.
- **BIENVENU Jacques**, Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier Lyon Sud.
- **COURNOYER Benoît**, UCBL, UMR5557 CNRS, Ecologie Microbienne du Sol.
- **NALIN Renaud**, LIBRAGEN.
- **SIMONET Pascal**, UCBL, UMR5557 CNRS, Ecologie Microbienne du Sol.
- **BUCKLAND Robin**, INSERM, U 404, IFR 128.
- **BRION François**, Hôpital de la Croix Rousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales.
- **CHIDIAC Christian**, Hôpital de la Croix Rousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales.
- **RABOURDIN COMBE Chantal**, Laboratoire de Bactériologie, INSERM 4503.
- **MORNEX Jean François**, Rétrovirus et Pathologie Comparée, UMR 754 INRA-UCBL-ENVL.
- **GERLIER Denis**, UMR 5537 IFR 62, Faculté de Médecine Laennec.

- **WILD Fabian**, U 404, INSERM.
- **SAVEY Anne**, Laboratoire d'Epidémiologie et Santé Publique INSERM U271 UCBL Lyon 1.
- **VANHEMS Philippe**, Laboratoire d'Epidémiologie et Santé Publique INSERM U271, UCBL Lyon 1.
- **GLAUCIA PARANHOS-BACCALTA**, UMR 142, CNRS Bio Mérieux.
- **FOURMILLIER Anne**, UMR 2142, CNRS Bio Mérieux.
- **GEOGES COURBOT M. Claude**, Unité de Biologie des Infections virales émergents, Institut Pasteur.
- **SCHUFFENECKER Isabelle**, Centre National de Référence des Arbovirus.
- **NORMAND Philippe**, IFR 41, Ecologie Microbienne Evolution.
- **GELPI Odile**, Délégation à la recherche HCL.
- **LEJEUNE Philippe**, Equipe Biofilm UMR CNRS 5122.
- **AGOSTINO ETCHETTO Florence**, Direction générale et services rattachés, DBAP.
- **FUCHS Florence**, AFSSAPS de Lyon.
- **ANDRE Patrice**, UCBL Lyon 1 U 503 IFR Laboratoire de Bactériologie.
- **TIGAUD Sylvestre**, Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Nord.
- **GILLET Yves**, Pédiatrie – Infectiologie, Hôpital Edouard Herriot.
- **ZOULIM Fabien**, Service Hépatologie Hôtel Dieu, INSERM U 271.
- **GOUY Manolo**, Biométrie et biologie évolutive, UCBL UMR CNRS 5558.
- **PONTIER Dominique**, Biométrie et biologie évolutive, UCBL Lyon 1 UMR CNRS 5558.
- **VAN GANSE Eric**, Unités de pharmaco-épidémiologie, Centre Hospitalier Lyon Sud.
- **LINA Gérard**, INSERM E0230, Faculté de Médecine Laennec.
- **CHOMARAT Monique**, Laboratoire de Bactériologie, Centre hospitalier Lyon Sud.
- **ETIENNE Jérôme**, INSERM E0230, Faculté de Médecine Laennec.

Lille

- **R. COURCOL**, PU-PH, Laboratoire de Bactériologie, CHU Lille.
- **M. SIMONET**, PU-PH, Laboratoire de Bactériologie, CHU Lille.
- **P. WATTRE**, Laboratoire de Virologie, CHU Lille.
- **D. HOBER**, Laboratoire de Virologie, CHU Lille.
- **D. CAMUS**, PU-PH, Laboratoire de Parasitologie – Mycologie, CHU Lille.
- **D. POULAIN**, Laboratoire de Parasitologie - Mycologie, CHU Lille.
- **G. BEAUCAIRE**, PU-PH, Infectiologie, Service de Réanimation médicale, CHU de Tourcoing.
- **B. GUERY**, PU-PH, Infectiologie, Service de Réanimation médicale, CHU de Tourcoing.
- **Y. YAZDANPANAHI**, Infectiologie, CRES.
- **M. CAPRON**, Laboratoire d'Immunologie, Institut Pasteur Lille.
- **J. DUBUISSON**, Virologie, I. Biologie Lille.
- **B. GRANDBASTIEN**, Epidémiologiste en santé hospitalière, Santé Publique, CHU.
- **D. ILEF**, CIRE.

Bordeaux

- **ASTIER-GIN Thérèse**, Chargée de Recherche, INSERM Laboratoire S. LITVAK, CNRS-IFR 66.
- **BALTZ Théo**, PU, Immunologie, Science de la Vie, CNRS UMR 5016 Génomique Fonctionnelle-IFR 66.
- **BEBEAR Cécile** MCU PH Bactériologie EA 516 IFR 66.
- **BEBEAR Christiane** PU-PH Bactériologie EA 516 IFR 66.
- **BEYLOT Jacques** PU-PH Médecine Interne IFR 66.
- **CHARRON Martine**, Dr, CI RE- DRASS.
- **DABIS François** PU-PH, Président Conseil, Scientifique InVS, CI RE – I SPED, IFR Santé Publique.
- **DE BARBEYRAC Bertille**, MCU PH, Bactériologie, EA 516 IFR 66.
- **DUPONT Michel**, PU-PH, Pathologie infectieuse, IFR 66.
- **GACHIE Jean-Pierre**, PU-PH, Hygiène hospitalière, IFR Santé Publique.
- **KLEBANER**, Dr, DDASS.
- **LAFON Marie-E**, PU- PH, Virologie, EA 2968, IFR 66.
- **LITVAK Simon**, Directeur de Recherche, CNRS UMR 5097, IFR 66.
- **MEGRAUD Francis**, PU-PH, Bactériologie EA 516, IFR 66.
- **QUENTIN Claudine**, PU Pharmacie, Microbiologie, EA 525 – Pharmacie IFR 66.
- **SALAMON Roger**, PU PH, INSERM – I SPED, IFR Santé Publique.
- **TAIEB Alain**, PU-PH, Dermato-Vénérologie, IFR 66.
- **VINCENDEAU Philippe**, PU-PH, Parasitologie, IFR Neurosciences.

Marseille

- **Général QUEGUINER**, IMTSSA, Marseille
- **Alain DESSEIN**, PU-PH, Immunologie et Génétique des Maladies Parasitaires, INSERM U399
- **Daniel PARZY**, Dr, IMTSSA, Marseille.
- **Jean-Pierre BELAICH**, Directeur de Recherche, Laboratoire de Bioénergétique et ingénierie des protéines, CNRS, Marseille.
- **Daniel OLIVE**, Docteur, Laboratoire d'Immunologie des Tumeurs, Institut Paoli Calmette, Marseille.
- **Robert VIGNE**, Docteur, Infection à l'anti-virus, Luminy.
- **Monsieur CANARD**, CNRS.
- **Philippe BROUQUI**, PU-PH, Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Marseille.
- **Jean-Louis MEGE**, PU-PH, Immunologie, Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Marseille.
- **Jean-Marie PAGES**, PU-PH, Enveloppe bactérienne, Antibiotiques et Colonisation, CJF 96 06, Faculté de Médecine, Marseille.
- **Mireille BRUSCHI**, Docteur, Institut de Biologie Structurale et Microbiologie CNRS, Marseille.
- **Christian CAMBILLAU**, Docteur, Head of Laboratory Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques, UMR 6098, CNRS Marseille.

- **Jean-Michel CLAVERIE**, DrSc, Information Génomique et Structurale, UPR 2589, CNRS, Marseille.
- **Xavier Nicolas de LAMBALLERIE**, Docteur, Unité des Virus Emergents, Faculté de Médecine, Marseille.
- **Alain FILLoux**, Institut de Biologie Structurale et Microbiologie CNRS, Marseille.
- **Andrée LAZDUNZSKI**, LISM, IBSM, CNRS, Marseille.
- **M. FERRIER**, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, CNRS, Marseille.
- **F. BARRAS**, IBSM, CNRS, Marseille
- **Jean-Pierre GORVEL**, Docteur, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, CNRS, Marseille.
- **Patrick COZONNE**, Professeur, Faculté de Médecine, Centre de Résonance Magnétique Nucléaire.
- **Marie-Isabelle MALAUZAT**, Maître de Conférences, Faculté de Droit et de Science Politique d'Aix-Marseille.

USA

ATLANTA

- **Dr. Stephen BLOUNT**, Director, Office of Global Health, OD, CDC
- **Dr. James HUGHES**, Director National Center for Infectious Diseases (NCID), CDC
- **Dr. Stephen OSTROFF**, Deputy Director, NCID, CDC
- **Dr. Ali KHAN**, ASSOCIATE DIRECTOR FOR GLOBAL HEALTH, NCID, CDC
- **Dr. JAMES LEDUC**, Director Division of Viral and Rickettsial Diseases, NCID, CDC
- **Dr. RIMA KHABBAZ**, Associate Director for Epidemiologic Science, NCID
- **Dr. ROBERT PINNER**, Director, Office of Surveillance
- **Ms. Debbie DEPPE**, Associate Director For Programs
- **Dr. Sherif ZAKI**, Chief, Pathology Activity DVRD, NCID (TOUR INFECTIOUS PATHOLOGY LABORATORY)
- **Dr. Tracee TREADWELL**, BT SURVEILLANCE, BPRP, NCID
- **Dr. Richard KELLOGG**, Laboratory response Network BPRP, NCID
- **Mr. Charles SCHABLE**, Director Bioterrorism preparedness and response program NCID, CDC
- **Dr. Tanja POPOVIC**, Chief, Anthrax Laboratory(TOUR ANTHRAX LABORATORY)
- **Dr. Julie GERBERDING**, Director, CDC.
- **Dr. Herbert THOMPSON**, Director, Qfever Unit, Viral and Rickettsial Zoonoses Branch.
- **Dr. Pierre ROLLIN**, Hemorrhagic Fevers, DVRD, NCID.

WASHINGTON

National Institutes of Health

NI AID Staff:

- **Karl A. WESTERN**, MD, DTPH, Assistant Director for International Research.
- **Pamela McINNES**, DDS, Deputy Director, Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMI D).
- **Ernest TAKAFUJI**, MD, MPH, Chief, Office of Biodefense Research Affairs, DMI D
- **Polly SAGER**, PhD, International Research in Infectious Diseases, DMI D
- **Dennis M. DIXON**, PhD, Chief, Bacterial and Mycotic Diseases Branch (BMDB), DMI D
- **Philip BAKER**, PhD, Vector-Borne/Bacterial Zoonotic Diseases, BMDB/DMI D
- **Thomas J. KINDT**, PhD, Director, Division of Intramural Research (DI R)
- **Brian R. MURPHY**, MD, Co-Chief, Laboratory of Infectious Diseases, DI R
- **Bernard MOSS**, MD, PhD, Chief, Laboratory of Viral Diseases, SI R
- **Gary J. NABEL**, MD, PhD, Director, Vaccine Research Center
- **John R. LA MONTAGNE**, PhD, Deputy Director, NI AID

Department of Health and Human Services

- **Dr. Ken Bernard**, Assistant Surgeon General Office of Public Health Preparedness HHS/OS/OPHS
- **Dr. D.A. Henderson**, Office of Public Health Preparedness, DHHS/OS/ASPHEP/ASPHEP

BIBLIOGRAPHIE

Q fever - New York. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **1978**;321-7.

Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever--United States. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* **1995**;44:475-9.

Communiqué de Presse : Thiomersal. *afssaps* **2000**;

Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* **2001**;50:893-7.

Tularemia--United States, 1990-2000. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* **2002**;51:181-4.

Abenheim L. Le temps du tout obligatoire pour la vaccination est révolu. 60 Millions de Consommateurs. 2002; Hors-Série(108). 81

Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Commission Nationale de Pharmacovigilance -. Extrait du procès-verbal de la réunion du 21 mai 2002 **2002**;

ANRS. ANRS, editor. Une agence de recherche pour lutter contre le VIH/sida et l'hépatite C. Paris. ANRS. 2003; Rapport d'activité 2000 - 2003. p.1

Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* **2001**;285:1059-70.

Aron E. A propos de la vaccination contre l'hépatite B. Plaidoyer pour un principe de protection. *Bull Acad Natl Med* **1903**;186:361-6.

Atlas R, Campbell P, Cozzarelli NR, et al. Statement on the consideration of biodefence and biosecurity. *Nature* **2003**;421:771

Barton LL, Villar RG, Connick M. Pet-associated zoonoses. *Emerg Infect Dis* **1999**;5:598

Beytout, J. and Denis, F. Observatoire National de la Vaccination des Adultes, editor. Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite : premiers résultats. Aventis Pasteur MSD. 2001; p.1

Bégaud B, Dartigues JF, Degos F, et al. Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France. Rapport **2002**;1-24.

Brissot P, Chazouillères O, Zarski JP. Communiqué rectificatif de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF). lettre **2002**;

Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics or gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* **2003**;16:175-188.

Campion EW. Suspicions about the safety of vaccines. *N Engl J Med* **2002**; 347:1474-5.

Carbon, C., Guillemot, D., Paicheler, G. et al. Institut de Veille Sanitaire, editor. Rapport d'évaluation 2002 de la campagne menée par le GEPI E (Groupe d'Etude et de Prévention des Infections de l'Enfant) pour une utilisation prudente des antibiotiques chez l'enfant - Alpes Maritimes, 1999-2005. Paris. Maulde & Renou. 2002; p.1

Internet Communication.CDC.Anonymous CDC Telebriefing Transcript Smallpox vaccine. 2002;Anonymous

Internet Communication.CDC.Anonymous Use of smallpox (vaccinia) vaccine, June 2002. 2002;Anonymous

CDC. CDC, D.o.H.a.H.S., editor. *MMWR : Vaccinia (Smallpox) Vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*, 2001. Atlanta. CDC. 2001; RR-10, vol 50. p.1

Cohen J, Enserink M. Public health. Rough-and-tumble behind Bush's smallpox policy. *Science* **2002**; 298:2312-6.

Denis F. Vaccination anti-VHB - Les mauvais répondeurs et la mémoire qui flanche. *Réseaux Hépatites* **2000**; 17:13

Denis F. Faut-il repenser la protection vaccinale des adultes ? *mt* **2000**; 6:264-9.

Denis F, Alain S, Ploy MC. Pourquoi et comment la protection vaccinale des adultes dit-elle être réexaminée ? *La Lettre de l'Infectiologue* **2001**; XVI :1-6.

Denis, F., Dubois, F., Alain, S. et al. Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B. 2003; p.1

Denis F, Goudeau A, Aufrere A. [Vaccination against hepatitis B in France in 1996]. *Bull Soc Pathol Exot* **1998**; 91:37-40.

Denis F, Mounier M. Le point sur la vaccination contre l'hépatite B. *Hygiene* **2000**; VIII :113-9.

Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* **2001**; 285:2763-73.

Direction Générale de la Santé. CFES, editor. *Guide des Vaccinations*. Clausen & Bosse; **1999**; 1p.

Direction Générale de la Santé. CFES, editor. *Guide des vaccinations*. 1999 ed. Vanves: Clausen & Bosse; **1999**; 1p.

Duneton, P. Note sur le risque lié au thiomersal présent dans certains vaccins à usage humain. Agence Française de Sécurité des Produits de Santé; 2000;

Enserink M. Bioterrorism. Go slow with smallpox shots, panel says. *Science* **2003**;299:486-7.

Enserink M. Bioterrorism. New look at old data irks smallpox-eradication experts. *Science* **2003**;299:181

Evans G. Vaccine injury compensation programs worldwide. *Vaccine* **1999**;17 Suppl 3:S25-S35

Fisher Wilson J. Renewing the fight against bacteria. *The Scientist* **2002**;16:22

Fox JL. US budget/Bioshield initiative emphasizes bioterrorism countermeasures. *Nat Biotechnol* **2003**;21:216

Gellin BG, Schaffner W. The risk of vaccination--the importance of "negative" studies. *N Engl J Med* **2001**;344:372-3.

Faut-il se faire vacciner. Giacometti E. Aujourd'hui en France . 2002b; 14 novembre 2002

Les RG m'ont demandé si je faisais partie d'une secte. Giacometti E. Aujourd'hui en France. 2002a; 14 novembre 2002

Vaccin hépatite B : le rapport qui accuse. Giacometti E. Aujourd'hui en France. 2002c;

Habeck M. Germany's smallpox jab plan meets with resistance. *Lancet Infect Dis* **2003**;3:120

Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis* **2002**;8:1460-7.

Henderson DA. Smallpox: clinical and epidemiologic features. *Emerg Infect Dis* **1999**;5:537-9.

44. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* **1999**;281:2127-37.

Higgins JA, Cooper M, Schroeder-Tucker L, et al. A field investigation of *Bacillus anthracis* contamination of U.S. Department of Agriculture and other Washington, D.C., buildings during the anthrax attack of October 2001. *Appl Environ Microbiol* **2003**;69:593-9.

Hoffman RE. Preparing for a bioterrorist attack: legal and administrative strategies. *Emerg Infect Dis* **2003**;9:241-5.

Hubalek Z, Halouzka J, Juricova Z. West Nile fever in Czechland. *Emerg Infect Dis* **1999**;5:594-5.

Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* **2000**;283:2281-90.

Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* **1999**;281:1735-45.

Institut de Veille Sanitaire. Institut de Veille Sanitaire, editor. Rapport annuel 2001. Stedi. 2001; p.1

Institut de Veille Sanitaire. Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000 . Institut de Veille Sanitaire ed. Saint-Maurice: Maulde & Renou; **2003**; 1p.

Kam KM, Luey KY, Cheung TL, Ho KY, Mak KH, Saw PT. Ofloxacin-resistant *Vibrio cholerae* O139 in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* **1999**;5:595-7.

Kouchner, B. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, editor. Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques. Paris. Atelier du Cadratin. 2001; p.1

Lankford MG, Zembower TR, Trick WE, Hacek DM, Noskin GA, Peterson LR. Influence of role models and hospital design on hand hygiene of healthcare workers. *Emerg Infect Dis* **2003**;9:217-23.

LeDuc JW, Becher J. Current status of smallpox vaccine. *Emerg Infect Dis* **1999**;5:593-4.

LeDuc JW, Jahrling PB. Strengthening national preparedness for smallpox: an update. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:155-7.

Lévy-Bruhl D, Rebière I, Désenclos JC, Drucker J. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Epidemiol Hebdo* **1999**;9:33-5.

Manuel DG, Henry B, Hockin J, Naus M. Health behavior associated with influenza vaccination among healthcare workers in long-term-care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**;23:609-14.

Meltzer MI, Damon I, LeDuc JW, Millar JD. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. *Emerg Infect Dis* **2001**;7:959-69.

Milstien J, Lambert S. Emergency response vaccines-a challenge for the public sector and the vaccine industry. *Vaccine* **2002**; 21:146-54.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Note pour le secrétaire d'état à la santé. Note **1998a**; 1-3.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Vaccination contre l'hépatite B et risque de poussée de démyélinisation aiguë du système nerveux central. Note **1998b**;1-7.

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Haut Comité de la Santé Publique, editor. Infections virales aiguës, importées, hautement contagieuses et leur prise en charge. Paris. ENSP. 2001; Avis et rapport décembre 2001. p.1

Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Arrêté du 26 avril 2002 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés. Arrêté **2002**;1-6.

Mortimer PP. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? *Clin Infect Dis* **2003**; 36:622-9.

Moulin AM. Librairie Arthème Fayard, editor. L'Aventure de la Vaccination. FAYARD ed. Paris: Fayard; **1996**; 1p.

O'Neill J, BATTERY J. Varicella and paediatric staff: current practice and vaccine cost-effectiveness. *J Hosp Infect* **2003**; 53:117-9.

O'Toole T. Smallpox: An attack scenario. *Emerg Infect Dis* **1999**; 5:540-6.

Parry CM, Duong NM, Zhou J, et al. Emergence in Vietnam of *Streptococcus pneumoniae* resistant to multiple antimicrobial agents as a result of dissemination of the multiresistant Spain(23F)-1 clone. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46:3512-7.

Penaud P. Financement des CNR. Note à Monsieur le Directeur de cabinet de Monsieur le Ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées - A l'attention de Madame Pascale Briand **2002**;

Penaud P. Financement des Centres nationaux de références pour les maladies infectieuses (CNR). Note **2003**;

Rosamond J, Allsop A. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics. *Science* **2000**; 287:1973-6.

Rosenthal SR, Merchlinsky M, Kleppinger C, Goldenthal KL. Developing new smallpox vaccines. *Emerg Infect Dis* **2001**; 7:920-6.

Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* **2000**; 355:549-50.

Schmitt HJ, Booy R, Weil-Olivier C, Van Damme P, Cohen R, Peltola H. Child vaccination policies in Europe: a report from the Summits of Independent European Vaccination Experts. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:103-8.

Scholthof KB. Plant pathology and public health. *Emerg Infect Dis* **1999**; 5:597-8.

Shouval D. Is universal vaccination against hepatitis B sufficient for control of HBV infection? Lessons from the immunization campaign in Italy. *J Hepatol* **2000**; 33:1009-11.

Siegrist CA. Non, le vaccin contre l'hépatite B ne provoque pas la sclérose en plaques - retour sur un psychodrame collectif. *La Recherche* **2000**; 329:80-4.

Spencer RC, Lightfoot NF. Preparedness and response to bioterrorism. *J Infect* **2001**; 43:104-10.

Squarcione S, Pompa MG, Vellucci L. Morbidity from hepatitis B after introduction of nationwide immunisation in Italy. *Lancet* **1997**; 350:114

Suffert F. L'épidémiologie végétale nouvelle discipline de guerre ? Lumière sur le bioterrorisme agricole, un enjeu pour la recherche agronomique. *Courrier de l'Environnement de l'INRA* **2002**; 47:57-68.

Vaccination contre l'hépatite B : l'Etat accusé de négligence. Tabet MC. *Le Figaro*. 2002;

Thomas AR, Cieslak PR, Strausbaugh LJ, Fleming DW. Effectiveness of pharmacy policies designed to limit inappropriate vancomycin use: a population-based assessment. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2002**; 23:683-8.

Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Antibiotic resistance in a single hospital: inevitable or avoidable? *ASM News* **2003**; 69:13-7.

Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* **1999**; 5:964-5.

ANNEXES :

"Réponse aux Objectifs Santé"

organisation hospitalière dans la défense contre les maladies infectieuses.

Proposition de personnes à contacter (bibliographie Medline en anglais, 1998-2002)

Professeur CARLET

Président du Comité Technique national de lutte contre les Infections Nosocomiales (CTIN)

Spécialité

Service de Réanimation – Hôpital Saint-Joseph – 7 rue Larousse – 75674 PARI S CEDEX 14
Tél. 01 44 12 34 15 ou 33 33 – Fax. 01 44 12 32 80 ou 32 92

Bibliographie

1. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Misset B, Benali A, Carlet J. The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen? *Chest*. 2002 Oct;122(4):1389-99.
2. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Kallel H, Ben Ali A, Dumay MF, Paoli B, Misset B, Carlet J. Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ICU patients: morbidity, mortality, and glycopeptide use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Nov;22(11):687-92.
3. Carlet J. Dying from or with a nosocomial pneumonia in the intensive care unit? *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2392-4.
4. Carlet J. Nothing smarter than innate immunity, nothing better than natural products. *Crit Care Med*. 2001 Sep;29(9):1841.
5. Levy MM, Carlet J. Compassionate end-of-life care in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001 Feb;29(2 Suppl):N1.
6. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001 May;17(5):1034-45.
7. Carlet J, Taylor F, Levi M, Artigas A, ten Cate H, Marshall J. Clinical expert round table discussion (session 4) at the Margaux Conference on Critical Illness: sepsis: inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7 Suppl):S107-8.
8. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, Regnier B. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001 Apr;27(4):640-7.
9. Carlet J. Immunological therapy in sepsis: currently available. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S93-103. Review. PMID: 11307373 [PubMed - indexed for MEDLINE]
10. Gould IM, Carlet J. Infection services in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2000 Aug;6(8):442-4.

Annexe 1

11. Montuclard L, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Misset B, De Jonghe B, Carlet J. Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Crit Care Med*. 2000 Oct;28(10):3389-95.
12. Dupont H, Carbon C, Carlet J. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Aug;44(8):2028-33.
13. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Mainardi JL, Timsit JF, Misset B, Carlet J. A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. *J Hosp Infect*. 2000 Mar;44(3):206-13.
14. Carlet J. Conclusion: Fourth-generation cephalosporins: new hopes and new duties. *Clin Microbiol Infect*. 1999 Mar;5 Suppl 1:S35-S36.
15. Fabry J, Carlet J. Guidelines for infection control: the French situation. *J Hosp Infect*. 1999 Dec;43 Suppl:S309-12.
16. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, Fagon JY, Chastre J, Dreyfuss D, Mentec H, Carlet J, Brun-Buisson C, Lemaire F, Brochard L. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. Societe de Reanimation de Langue Francaise. *Intensive Care Med*. 1999 Sep;25(9):920-9.
17. Bernard L, Kereveur A, Durand D, Gonot J, Goldstein F, Mainardi JL, Acar J, Carlet J. Bacterial contamination of hospital physicians' stethoscopes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Sep;20(9):626-8.
18. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Jun;20(6):396-401.
19. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, Mamzer MF, Garrouste-Orgeas M, Wolff M, Misset B, Chevret S, Regnier B, Carlet J. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999 May 4;130(9):729-35.
20. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999 Jun;13(2):483-94, xi.
21. Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med*. 1999 Apr;27(4):672-4.
22. De Jonghe B, Cheval C, Misset B, Timsit JF, Garrouste M, Montuclard L, Carlet J. Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure. *J Crit Care*. 1999 Mar;14(1):7-11.

Annexe 1

23. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Outin H. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. Intensive Care Med.* 1998 Dec;24(12):1242-50.
24. Squara P, Dhainaut JF, Artigas A, Carlet J. Hemodynamic profile in severe ARDS: results of the European Collaborative ARDS Study. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1018-28.
25. McGowan JE Jr, Carlet J. Antimicrobial resistance: a worldwide problem for health care institutions. *Am J Infect Control.* 1998 Dec;26(6):541-3.
26. Frutiger A, Moreno R, Thijs L, Carlet J. A clinician's guide to the use of quality terminology. Working Group on Quality Improvement of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1998 Aug;24(8):860-3.
27. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, Martin JB, Misset B, Renaud B, Carlet J. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest.* 1998 Jul;114(1):207-13.
28. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med.* 1998 Apr;24(4):378-98.
29. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1332-47.
30. Mainardi JL, Carlet J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clin.* 1998 Apr;14(2):199-219.
31. Randolph AG, Guyatt GH, Carlet J. Understanding articles comparing outcomes among intensive care units to rate quality of care. *Evidence Based Medicine in Critical Care Group. Crit Care Med.* 1998 Apr;26(4):773-81

Docteur Inge C. GYSSENS

Interniste infectiologue

Spécialité : gestion des antibiotiques à l'hôpital

Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases - PO Box 2040 - 3000

CA ROTTERDAM THE NETHERLANDS

Tél. – Fax - gyssens@bacl.azr.nl

Bibliographie

1. van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, Cransberg K, Hartwig NG, Burger DM, Gyssens IC, de Groot R. Persistent sterile leukocyturia is associated with impaired renal function in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):e19.
2. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, Verbrugh HA, Bruining HA. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002 Jul;28(7):936-42.
3. Kooiman EL, Dieleman JP, Gyssens IC, Nieuwkerk PT, de Marie S, van der Ende ME. [Treatment adherence amongst HIV-infected patients in Rotterdam: poorer prognosis independent of nationality in heterosexual infected patients, intravenous drug users, Negroid and Latin-American patients] *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002 Jun 22;146(25):1183-7. Dutch.
4. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, Gyssens IC, Weverling GJ, ten Veen JH, Schrey G, Reiss P, Stricker BH. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1493-501.
5. van der Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 6:12-5.
6. Stearne LE, Schiffelers RM, Smouter E, Bakker-Woudenberg IA, Gyssens IC. Biodistribution of long-circulating PEG-liposomes in a murine model of established subcutaneous abscesses. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Mar 19;1561(1):91-7.
7. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Mulder WM, de Wolf F, Weverling GJ, Lange JM, Reiss P, Brinkman K. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS*. 2002 Mar 29;16(5):737-45.
8. Gyssens IC, Smits-Caris C, Stolk-Engelaar MV, Slooff TJ, Hoogkamp-Korstanje JA. An audit of microbiology laboratory utilization: the diagnosis of infection in orthopedic surgery. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3(5):518-522.
9. Filius PM, Gyssens IC. Impact of increasing antimicrobial resistance on wound management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):1-7.
10. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jan;49(1):121-8.

Annexe 1

11. Dieleman JP, Salahuddin S, Hsu YS, Burger DM, Gyssens IC, Sturkenboom MC, Stricker BH, Kok DJ. Indinavir Crystallization Around the Loop of Henle: Experimental Evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Sep 1;28(1):9-13.
12. van Rossum AM, Dieleman JP, Fraaij PL, Cransberg K, Hartwig NG, Gyssens IC, de Groot R. Indinavir-associated asymptomatic nephrolithiasis and renal cortex atrophy in two HIV-1 infected children. *AIDS*. 2001 Sep 7;15(13):1745-7.
13. Salahuddin S, Hsu YS, Buchholz NP, Dieleman JP, Gyssens IC, Kok DJ. Is indinavir crystalluria an indicator for indinavir stone formation? *AIDS*. 2001 May 25;15(8):1079-80.
14. Stearne LE, Gyssens IC, Goessens WH, Mouton JW, Oyen WJ, van der Meer JW, Verbrugh HA. In vivo efficacy of trovafloxacin against *Bacteroides fragilis* in mixed infection with either *Escherichia coli* or a vancomycin-resistant strain of *Enterococcus faecium* in an established-abscess murine model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 May;45(5):1394-401.
15. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Verbrugh HA, Touw DJ, Bruining HA. Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):115-21.
16. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jan;17(1):9-19.
17. Stearne LE, Kooi C, Goessens WH, Bakker-Woudenberg IA, Gyssens IC. In vitro activity of trovafloxacin against *Bacteroides fragilis* in mixed culture with either *Escherichia coli* or a vancomycin-resistant strain of *Enterococcus faecium* determined by an anaerobic time-kill technique. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jan;45(1):243-51.
18. Dieleman JP, Gyssens IC, Sturkenboom MJ, Niesters HG, van der Ende ME. Substituting nevirapine for protease inhibitors because of intolerance. *AIDS*. 1999 Jul 30;13(11):1423-4.
19. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS*. 1999 Mar 11;13(4):473-8.
20. Gyssens IC. How to optimize prescription of antimicrobial drugs. *Acta Clin Belg*. 1999 Jan-Feb;54(1):7-12. Review.
21. Gyssens IC. Preventing postoperative infections: current treatment recommendations. *Drugs*. 1999 Feb;57(2):175-85.

Professeur Didier PITTET

Médecin responsable Unité de Prévention et Contrôle de l'Infection, Hôpital Cantonal,
GENEVE

Spécialité : hygiène des mains

Hôpital Cantonal - 22, rue Micheli-du-Crest - 1211 GENEVE 14

Tél 00.41.22.37.29.828 - Fax 00.41.22.37.23.987 - Didier.Pittet@hcuge.ch

Bibliographie

1. Sax H, Dharan S, Pittet D. Legionnaires' disease in a renal transplant recipient: nosocomial or home-grown? *Transplantation*. 2002 Sep 27;74(6):890-2.
2. Blanc DS, Pittet D, Ruef C, Widmer AF, Muhlemann K, Petignat C, Harbarth S, Auckenthaler R, Bille J, Frei R, Zbinden R, Moreillon P, Sudre P, Francioli P. Molecular epidemiology of predominant clones and sporadic strains of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Switzerland and comparison with European epidemic clones. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Jul;8(7):419-26.
3. Harbarth S, Pittet D, Grady L, Zawacki A, Potter-Bynoe G, Samore MH, Goldmann DA. Interventional study to evaluate the impact of an alcohol-based hand gel in improving hand hygiene compliance. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun;21(6):489-95.
4. Dharan S, Pittet D. Environmental controls in operating theatres. *J Hosp Infect*. 2002 Jun;51(2):79-84.
5. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect*. 2002 May;8(5):295-309.
6. Hugonnet S, Perneger TV, Pittet D. Alcohol-based handrub improves compliance with hand hygiene in intensive care units. *Arch Intern Med*. 2002 May 13;162(9):1037-43.
7. Kramer A, Rudolph P, Kampf G, Pittet D. Limited efficacy of alcohol-based hand gels. *Lancet*. 2002 Apr 27;359(9316):1489-90.
8. Rubinovitch B, Pittet D. Infective endocarditis: too ill to be operated? *Crit Care*. 2002 Apr;6(2):106-7.
9. Pittet D. Promotion of hand hygiene: magic, hype, or scientific challenge? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Mar;23(3):118-9.
10. Pittet D. Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2001 Aug;48 Suppl A:S40-6.
11. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest*. 2001 Dec;120(6):2059-93.
12. Eggimann P, Pittet D. Nonantibiotic measures for the prevention of Gram-positive infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 4:91-9.

Annexe 1

13. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):396-402.
14. Pittet D, Eggimann P, Rubinovitch B. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: just another SDD study? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):338-9.
15. Garbino J, Morel P, Pittet D, Romand JA. Arterial mycotic aneurysm rupture following kidney-pancreatic transplantation with exocrine pancreatic drainage into the bladder: an unusual observation. *Ann Vasc Surg*. 2001 May;15(3):393-5.
16. Eggimann P, Pittet D. [Candidiasis among non-neutropenic patients: from colonization to infection] *Ann Fr Anesth Reanim*. 2001 Apr;20(4):382-8.
17. Sax H, Hugonnet S, Harbarth S, Herrault P, Pittet D. Variation in nosocomial infection prevalence according to patient care setting:a hospital-wide survey. *J Hosp Infect*. 2001 May;48(1):27-32.
18. Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar-Apr;7(2):234-40.
19. Sax H, Pittet D. Disinfectants that do. *Curr Opin Infect Dis*. 2000 Aug;13(4):395-399.
20. Tsiodras S, Pittet D, Carmeli Y, Eliopoulos G, Boucher H, Harbarth S. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 university hospitals. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(6):651-6.
21. Hugonnet S, Pittet D. Hand hygiene-beliefs or science? *Clin Microbiol Infect*. 2000 Jul;6(7):350-6.
22. Rubinovitch B, Pittet D. Screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the endemic hospital: what have we learned? *J Hosp Infect*. 2001 Jan;47(1):9-18.
23. Harbarth S, Liassine N, Dharan S, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Risk factors for persistent carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2000 Dec;31(6):1380-5.
24. Hugonnet S, Pittet D. Hand Hygiene Revisited: Lessons from the Past and Present. *Curr Infect Dis Rep*. 2000 Dec;2(6):484-489.
25. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
26. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2000 Oct;46(2):89-95.
27. Pittet D, Bonten MJ. Towards invasive diagnostic techniques as standard management of ventilator-associated pneumonia. *Lancet*. 2000 Sep 9;356(9233):87.
28. Harbarth S, Martin Y, Rohner P, Henry N, Auckenthaler R, Pittet D. Effect of delayed infection control measures on a hospital outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2000 Sep;46(1):43-9.

Annexe 1

29. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Jun;21(6):381-6.
30. Pechere JC, Pittet D. "Chance makes a football of man's life". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 Jun;21(6):365.
31. Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet.* 2000 May 27;355(9218):1864-8.
32. Barnes RA, Rogers TR, Pittet D, Burnie J, Haynes KA. Nosocomial fungal infection: diagnosis and typing. *J Hosp Infect.* 1999 Dec;43 Suppl:S215-8.
33. Harbarth S, Sudre P, Dharan S, Cadenas M, Pittet D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Sep;20(9):598-603.
34. Pittet D, Harbarth S, Suter PM, Reinhart K, Leighton A, Barker C, Macdonald F, Abraham E. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Sep;160(3):852-7.
35. Gruneberg RN, Antunes F, Chambers HF, Garau J, Graninger W, Menichetti F, Peetermans WE, Pittet D, Shah PM, Vogelaers D. The role of glycopeptide antibiotics in the treatment of infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* 1999 Aug;12(3):191-8.
36. Harbarth S, Rohner P, Auckenthaler R, Safran E, Sudre P, Pittet D. Impact and pattern of gram-negative bacteraemia during 6 y at a large university hospital. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(2):163-8.
37. Harbarth S, Pittet D. Multiresistance of gram-negative bacteria in intensive care units: bad news from without. *Crit Care Med.* 1999 Jun;27(6):1037-8.
38. Dharan S, Mourouga P, Copin P, Bessmer G, Tschanz B, Pittet D. Routine disinfection of patients' environmental surfaces. Myth or reality? *J Hosp Infect.* 1999 Jun;42(2):113-7.
39. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Jun;43(6):1412-6.
40. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):851-6.
41. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):821-6.
42. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Infection Control Program. Ann Intern Med.* 1999 Jan 19;130(2):126-30.

Annexe 1

43. Pittet D, Harbarth S, Ruef C, Francioli P, Sudre P, Petignat C, Trampuz A, Widmer A. Prevalence and risk factors for nosocomial infections in four university hospitals in Switzerland. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Jan;20(1):37-42.
44. Widmer AF, Sax H, Pittet D. Infection control and hospital epidemiology outside the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999 Jan;20(1):17-21.
45. Harbarth S, Rohner P, Safran E, Garbino J, Auckenthaler R, Pittet D. Resistance to amikacin and gentamicin among Gram-negative bloodstream isolates in a university hospital between 1989 and 1994. *Clin Microbiol Infect.* 1998 Apr;4(4):199-204.
46. Harbarth S, Pittet D. MRSA--a European currency of infection control. *QJM.* 1998 Aug;91(8):519-21.
47. Pittet D, Harding I. Infective endocarditis and glycopeptides. *J Infect.* 1998 Sep;37(2):127-35.
48. Thylefors JD, Harbarth S, Pittet D. Increasing bacteremia due to coagulase-negative staphylococci: fiction or reality? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Aug;19(8):581-9.
49. Harbarth S, Pittet D, Gabriel V, Garbino J, Lew D. Cefepime--assessment of its need at a tertiary care center. *J Clin Pharm Ther.* 1998 Feb;23(1):11-7.
50. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modeling describing the natural history and the likely impact of effective antiseptic agents. *Clin Infect Dis.* 1998 Jul;27(1):185-90.
51. Pittet D, Harbarth S. What techniques for diagnosis of ventilator-associated pneumonia? *Lancet.* 1998 Jul 11;352(9122):83-4.
52. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pittet D. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore).* 1998 May;77(3):188-94.
53. Harbarth S, Siegrist CA, Schira JC, Wunderli W, Pittet D. Influenza immunization: improving compliance of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 May;19(5):337-42.
54. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nystrom PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD, Solomkin J. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.* 1998 Mar;24(3):206-16.
55. Harbarth S, Rutschmann O, Sudre P, Pittet D. Impact of methicillin resistance on the outcome of patients with bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 26;158(2):182-9.

Professeur KLUYTMANS

Spécialité : lutte contre les infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus*

J.A.J.W. Kluytmans, PhD, Department of Clinical Microbiology and Infection Prevention, Ignatius Hospital Breda, PO Box 90158, 4800 RK Breda, The Netherlands.

Bibliographie

1. Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15;35(4):353-8.
2. Kluytmans J, Voss A. Prevention of postsurgical infections: some like it hot. *Curr Opin Infect Dis*. 2002 Aug;15(4):427-32.
3. Kluytmans J, Van Griethuysen A, Willemse P, Van Keulen P. Performance of CHROMagar selective medium and oxacillin resistance screening agar base for identifying *Staphylococcus aureus* and detecting methicillin resistance. *J Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2480-2.
4. van Leeuwen WB, Snoeijers S, van der Werken-Libregts C, Tuip A, van der Zee A, Egberink D, de Proost M, Bik E, Lunter B, Kluytmans J, Gits E, van Duyn I, Heck M, van der Zwaluw K, Wannet W, Noordhoek GT, Mulder S, Renders N, Boers M, Zaat S, van der Riet D, Kooistra M, Talens A, Dijkshoorn L, van der Reyden T, Veenendaal D, Bakker N, Cookson B, Lynch A, Witte W, Cuny C, Blanc D, Vernez I, Hryniewicz W, Fiett J, Struelens M, Deplano A, Landegent J, Verbrugh HA, van Belkum A. Intercenter reproducibility of binary typing for *Staphylococcus aureus*. *J Microbiol Methods*. 2002 Sep;51(1):19-28.
5. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). European Study Group on Nosocomial Infection. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Oct;7(10):532-42.
6. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections I. Report on the microbiology workload, etiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). European Study Group on Nosocomial Infections. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Oct;7(10):523-31.
7. Vandembroucke-Grauls CM, Kluytmans JA. Prevention of postoperative wound infections: to cover up? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Jun;22(6):335-7.
8. Maraha B, Berg H, Scheffer GJ, van der Zee A, Bergmans A, Misere J, Kluytmans J, Peeters M. Correlation between detection methods of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic and non-atherosclerotic tissues. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001 Mar;39(3):139-43.

Annexe 1

9. Voss A, Kluytmans JA. Models for hospital infection control--a view from The Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2000 Aug;6(8):410-2.
10. van Griethuysen A, Bes M, Etienne J, Zbinden R, Kluytmans J. International multicenter evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 2001 Jan;39(1):86-9.
11. Berg HF, Brands WG, van Geldorp TR, Kluytmans-VandenBergh FQ, Kluytmans JA. Comparison between closed drainage techniques for the treatment of postoperative mediastinitis. *Ann Thorac Surg*. 2000 Sep;70(3):924-9.
12. van den Braak N, Ott A, van Belkum A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Voss A, Weersink AJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Buiting AG, Verbrugh HA, Endtz HP. Prevalence and determinants of fecal colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* in hospitalized patients in The Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Aug;21(8):520-4.
13. Maraha B, van Der Zee A, Bergmans AM, Pan M, Peeters MF, Berg HF, Scheffer GJ, Kluytmans JA. Is *Mycoplasma pneumoniae* associated with vascular disease? *J Clin Microbiol*. 2000 Feb;38(2):935-6.
14. Nouwen JL, Wielenga JJ, van Overhagen H, Lameris JS, Kluytmans JA, Behrendt MD, Hop WC, Verbrugh HA, de Marie S. Hickman catheter-related infections in neutropenic patients: insertion in the operating theater versus insertion in the radiology suite. *J Clin Oncol*. 1999 Apr;17(4):1304.
15. van Griethuysen A, Pouw M, van Leeuwen N, Heck M, Willemse P, Buiting A, Kluytmans J. Rapid slide latex agglutination test for detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol*. 1999 Sep;37(9):2789-92.
16. van Griethuysen A, Buiting A, Goessens W, van Keulen P, Wintermans R, Kluytmans J. Multicenter evaluation of a modified protocol for the RAPIDEC staph system for direct identification of *Staphylococcus aureus* in blood cultures. *J Clin Microbiol*. 1998 Dec;36(12):3707-9.
17. Kluytmans J. Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 1998 Sep;40 Suppl B:S25-9.
18. Nouwen JL, van Belkum A, de Marie S, Sluijs J, Wielenga JJ, Kluytmans JA, Verbrugh HA. Clonal expansion of *Staphylococcus epidermidis* strains causing Hickman catheter-related infections in a hemato-oncologic department. *J Clin Microbiol*. 1998 Sep;36(9):2696-702.
19. Kroes AC, van Bommel EF, Kluytmans JA, Weimar W. Hepatitis B and hemodialysis: the impact of universal precautions in preventing the transmission of bloodborne viruses. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998 Jul;19(7):508-10.
20. Kluytmans J, Berg H, Steegh P, Vandenesch F, Etienne J, van Belkum A. Outbreak of *Staphylococcus schleiferi* wound infections: strain characterization by randomly amplified polymorphic DNA analysis, PCR ribotyping, conventional ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol*. 1998 Aug;36(8):2214-9.

Annexe 1

21. de Marie S, VandenBergh MF, Buijk SL, Bruining HA, van Vliet A, Kluytmans JA, Mouton JW. Bioavailability of ciprofloxacin after multiple enteral and intravenous doses in ICU patients with severe gram-negative intra-abdominal infections. *Intensive Care Med.* 1998 Apr;24(4):343-6.

Professeur Jérôme ETIENNE

Microbiologiste

Spécialité : Legionella

Centre National de Référence des *Legionella* - Laboratoire Central de Microbiologie -

Hôpital Édouard Herriot - Place d'Arsonval - 69437 LYON CEDEX 03

Tél. 04 72 11 07 62 - Fax. 04 72 11 07 64

Bibliographie

1. Etienne J, Ledrans M, Capek L, Carlier D, Jarraud S, Dubrou S, Van Gastel B, Guillotin L, Decludt B, Perrocheau A, Reyrolle M. Epidemic cluster of legionnaires disease in Paris, June 1998. *Euro Surveill.* 1999 Nov;4(11):115-118.
2. Etienne J, Hubert B, Infuso A. Underreporting of legionnaires disease in France : the case for more active surveillance. *Euro Surveill.* 1998 May;3(5):48-50.
3. Salloum G, Meugnier H, Reyrolle M, Grimont F, Grimont PA, Etienne J, Freney J. Identification of *Legionella* species by ribotyping and other molecular methods. *Res Microbiol.* 2002 Dec;153(10):679-86.
4. Fry NK, Bangsberg JM, Bergmans A, Bernander S, Etienne J, Franzin L, Gaia V, Hasenberger P, Baladron Jimenez B, Jonas D, Lindsay D, Mentula S, Papoutsi A, Struelens M, Uldum SA, Visca P, Wannet W, Harrison TG. Designation of the European Working Group on *Legionella* Infection (EWGLI) amplified fragment length polymorphism types of *Legionella pneumophila* serogroup 1 and results of intercentre proficiency testing Using a standard protocol. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Oct;21(10):722-8.
5. Helbig JH, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J, Gaia V, Lauwers S, Lindsay D, Luck PC, Marques T, Mentula S, Peeters MF, Pelaz C, Struelens M, Uldum SA, Wewalka G, Harrison TG. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of *Legionella pneumophila* serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 Oct;21(10):710-6.
6. Dufour P, Gillet Y, Bes M, Lina G, Vandenesch F, Floret D, Etienne J, Richet H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Pantone-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 1;35(7):819-24.
7. Soulat D, Vaganay E, Duclos B, Genestier AL, Etienne J, Cozzone AJ. *Staphylococcus aureus* contains two low-molecular-mass phosphotyrosine protein phosphatases. *J Bacteriol.* 2002 Sep;184(18):5194-9.
8. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, Beguinot I, Bouvet A, Briancon S, Casalta JP, Danchin N, Delahaye F, Etienne J, Le Moing V, Leport C, Mainardi JL, Ruimy R, Vandenesch F. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA.* 2002 Jul 3;288(1):75-81.

9. Jarraud S, Lina G, Vandenesch F, Etienne J. [The epidemiology of toxemic infections caused by *Staphylococcus aureus* in an intensive care setting] *Ann Fr Anesth Reanim.* 2002 May;21(5):370-4.
10. Bes M, Saidi Slim L, Becharnia F, Meugnier H, Vandenesch F, Etienne J, Freney J. Population diversity of *Staphylococcus intermedius* isolates from various host species: typing by 16S-23S intergenic ribosomal DNA spacer polymorphism analysis. *J Clin Microbiol.* 2002 Jun;40(6):2275-7.
11. Bes M, Guerin-Fauble V, Freney J, Etienne J. Isolation of *Staphylococcus schleiferi* subspecies coagulans from two cases of canine pyoderma. *Vet Rec.* 2002 Apr 13;150(15):487-8.
12. Issartel B, Gauduchon V, Chalabreysse L, Celard M, Ninet J, Lepidi H, Etienne J, Vandenesch F. Clinically and histologically silent Q fever endocarditis accidentally diagnosed by PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Feb;8(2):113-4.
13. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Piemont Y, Brousse N, Floret D, Etienne J. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet.* 2002 Mar 2;359(9308):753-9.
14. Harrison T, Uldum S, Alexiou-Daniel S, Bangsberg J, Bernander S, Dra&sbreve;ar V, Etienne J, Helbig J, Lindsay D, Lochman I, Marques T, de Ory F, Tartakovskii I, Wewalka G, Fehrenbach F. A multicenter evaluation of the Biotest *Legionella* urinary antigen EIA. *Clin Microbiol Infect.* 1998 Jul;4(7):359-365.
15. Celard M, Lelievre H, Obadia JF, Chevalier P, Forey F, Vandenesch F, Etienne J. Long-standing bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus lugdunensis* in a patient with an implantable cardioverter defibrillator. *Clin Microbiol Infect.* 1997 Jun;3(3):387-388.
16. Alexiou-Daniel S, Bangsberg JM, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J, Forsblom B, Gaia V, Helbig JH, Lindsay D, Christian Luck P, Pelaz C, Uldum SA, Harrison TG. A multicenter evaluation of genotypic methods for the epidemiologic typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1: results of a pan-European study. *Clin Microbiol Infect.* 1999 Aug;5(8):462-477.
17. Dufour P, Jarraud S, Vandenesch F, Greenland T, Novick RP, Bes M, Etienne J, Lina G. High genetic variability of the agr locus in *Staphylococcus* species. *J Bacteriol.* 2002 Feb;184(4):1180-6.
18. Jarraud S, Mougel C, Thioulouse J, Lina G, Meugnier H, Forey F, Nesme X, Etienne J, Vandenesch F. Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. *Infect Immun.* 2002 Feb;70(2):631-41.
19. Burel E, Dufour P, Gauduchon V, Jarraud S, Etienne J. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001 Nov;20(11):840-1.
20. Lo Presti F, Riffard S, Meugnier H, Reyrolle M, Lasne Y, Grimont PA, Grimont F, Benson RF, Brenner DJ, Steigerwalt AG, Etienne J, Freney J. *Legionella gresilensis* sp. nov. and *Legionella beliardensis* sp. nov., isolated from water in France. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001 Nov;51(Pt 6):1949-57.

21. Preneta R, Jarraud S, Vincent C, Doublet P, Duclos B, Etienne J, Cozzone AJ. Isolation and characterization of a protein-tyrosine kinase and a phosphotyrosine-protein phosphatase from *Klebsiella pneumoniae*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2002 Jan;131(1):103-12.
22. Becker K, Keller B, von Eiff C, Bruck M, Lubritz G, Etienne J, Peters G. Enterotoxigenic potential of *Staphylococcus intermedius*. *Appl Environ Microbiol*. 2001 Dec;67(12):5551-7.
23. Lina G, Vandenesch F, Etienne J. [Staphylococcal and streptococcal pediatric toxic syndrome from 1998 to 2000. Data from the National Center for Staphylococcal Toxemia] *Arch Pediatr*. 2001 Sep;8 Suppl 4:769s-775s.
24. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, Floret D. [Severe staphylococcal pneumonia in children] *Arch Pediatr*. 2001 Sep;8 Suppl 4:742s-746s. French.
25. Reverdy ME, Jarraud S, Bobin-Dubreux S, Burel E, Girardo P, Lina G, Vandenesch F, Etienne J. Incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in two French hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2001 May;7(5):267-72.
26. Blanc DS, Francioli P, Le Coustumier A, Gazagne L, Lecaillon E, Gueudet P, Vandenesch F, Etienne J. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in France: a phylogenetic approach. *J Clin Microbiol*. 2001 Jun;39(6):2287-90.
27. Narita S, Kaneko J, Chiba J, Piemont Y, Jarraud S, Etienne J, Kamio Y. Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage, phiSLT. *Gene*. 2001 May 2;268(1-2):195-206.
28. Marsou R, Bes M, Brun Y, Boudouma M, Idrissi L, Meugnier H, Freney J, Etienne J. Molecular techniques open up new vistas for typing of coagulase-negative staphylococci. *Pathol Biol (Paris)*. 2001 Apr;49(3):205-15.
29. Molmeret M, Jarraud S, Mori JP, Pernin P, Forey F, Reyrolle M, Vandenesch F, Etienne J, Farge P. Different growth rates in amoeba of genotypically related environmental and clinical *Legionella pneumophila* strains isolated from a thermal spa. *Epidemiol Infect*. 2001 Apr;126(2):231-9.
30. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(10):1440-7.
31. Gauduchon V, Benito Y, Celard M, Mouren C, Delorme V, Philippe-Bert J, Etienne J, Vandenesch F. Molecular diagnosis of recurrent *Streptococcus mutans* endocarditis by PCR amplification and sequencing. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Jan;7(1):36-7.
32. Laurent F, Lelievre H, Cornu M, Vandenesch F, Carret G, Etienne J, Flandrois JP. Fitness and competitive growth advantage of new gentamicin-susceptible MRSA clones spreading in French hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Mar;47(3):277-83.
33. Decludt B, Etienne J. European resorts at risk of *Legionella*. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2100-1.

34. De Gheldre Y, Maes N, Presti FL, Etienne J, Struelens M. Rapid identification of clinically relevant *Legionella* spp. by analysis of transfer DNA intergenic spacer length polymorphism. *J Clin Microbiol.* 2001 Jan;39(1):162-9.
35. van Griethuysen A, Bes M, Etienne J, Zbinden R, Kluytmans J. International multicenter evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol.* 2001 Jan;39(1):86-9.
36. Jarraud S, Peyrat MA, Lim A, Tristan A, Bes M, Mougel C, Etienne J, Vandenesch F, Bonneville M, Lina G. egc, a highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol.* 2001 Jan 1;166(1):669-77.
37. Bobin-Dubreux S, Reverdy ME, Nervi C, Rougier M, Bolmstrom A, Vandenesch F, Etienne J. Clinical isolate of vancomycin-heterointermediate *Staphylococcus aureus* susceptible to methicillin and in vitro selection of a vancomycin-resistant derivative. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Jan;45(1):349-52.
38. Fry NK, Bangsberg JM, Bernander S, Etienne J, Forsblom B, Gaia V, Hasenberger P, Lindsay D, Papoutsis A, Pelaz C, Struelens M, Uldum SA, Visca P, Harrison TG. Assessment of intercentre reproducibility and epidemiological concordance of *Legionella pneumophila* serogroup 1 genotyping by amplified fragment length polymorphism analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Oct;19(10):773-80.
39. Pina P, Marliere C, Vandenesch F, Bedos JP, Etienne J, Allouch PY. An outbreak of *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to glycopeptides in a French general hospital. *Clin Infect Dis.* 2000 Nov;31(5):1306-8.
40. Jarraud S, Lyon GJ, Figueiredo AM, Gerard L, Vandenesch F, Etienne J, Muir TW, Novick RP. Exfoliatin-producing strains define a fourth agr specificity group in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2000 Nov;182(22):6517-22.
41. Deplano A, Schuermans A, Van Eldere J, Witte W, Meugnier H, Etienne J, Grundmann H, Jonas D, Noordhoek GT, Dijkstra J, van Belkum A, van Leeuwen W, Tassios PT, Legakis NJ, van der Zee A, Bergmans A, Blanc DS, Tenover FC, Cookson BC, O'Neil G, Struelens MJ. Multicenter evaluation of epidemiological typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains by repetitive-element PCR analysis. The European Study Group on Epidemiological Markers of the ESCMID. *J Clin Microbiol.* 2000 Oct;38(10):3527-33.
42. Vernozy-Rozand C, Mazuy C, Meugnier H, Bes M, Lasne Y, Fiedler F, Etienne J, Freney J. *Staphylococcus fleurettii* sp. nov., isolated from goat's milk cheeses. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2000 Jul;50 Pt 4:1521-7.
43. Lo Presti F, Riffard S, Jarraud S, Le Gallou F, Richet H, Vandenesch F, Etienne J. Isolation of *Legionella oakridgensis* from two patients with pleural effusion living in the same geographical area. *J Clin Microbiol.* 2000 Aug;38(8):3128-30.

44. Benito Y, Kolb FA, Romby P, Lina G, Etienne J, Vandenesch F. Probing the structure of RNAIII, the *Staphylococcus aureus* agr regulatory RNA, and identification of the RNA domain involved in repression of protein A expression. *RNA*. 2000 May;6(5):668-79.
45. Bes M, Guerin-Fauble V, Meugnier H, Etienne J, Freney J. Improvement of the identification of staphylococci isolated from bovine mammary infections using molecular methods. *Vet Microbiol*. 2000 Feb;71(3-4):287-94.
46. Marsou R, Bes M, Boudouma M, Brun Y, Meugnier H, Freney J, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of *Staphylococcus sciuri* subspecies among human clinical specimens, and profile of antibiotic resistance. *Res Microbiol*. 1999 Oct;150(8):531-41.
47. Celard M, de Gevigney G, Mosnier S, Buttard P, Benito Y, Etienne J, Vandenesch F. Polymerase chain reaction analysis for diagnosis of *Tropheryma whippelii* infective endocarditis in two patients with no previous evidence of Whipple's disease. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1348-9.
48. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov;29(5):1128-32.
49. Lelievre H, Lina G, Jones ME, Olive C, Forey F, Roussel-Delvallez M, Nicolas-Chanoine MH, Bebear CM, Jarlier V, Andremont A, Vandenesch F, Etienne J. Emergence and spread in French hospitals of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with increasing susceptibility to gentamicin and other antibiotics. *J Clin Microbiol*. 1999 Nov;37(11):3452-7.
50. Blanc V, Picaud J, Legros E, Bes M, Etienne J, Moatti D, Raynaud MF. [Infection after total hip replacement by *Staphylococcus caprae*. Case report and review of the literature] *Pathol Biol (Paris)*. 1999 May;47(5):409-13.
51. Peacock SJ, Lina G, Etienne J, Foster TJ. *Staphylococcus schleiferi* subsp. *schleiferi* expresses a fibronectin-binding protein. *Infect Immun*. 1999 Aug;67(8):4272-5.
52. Lawrence C, Reyrolle M, Dubrou S, Forey F, Decludt B, Goulvestre C, Matsiota-Bernard P, Etienne J, Nauciel C. Single clonal origin of a high proportion of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from patients and the environment in the area of Paris, France, over a 10-year period. *J Clin Microbiol*. 1999 Aug;37(8):2652-5.
53. Jarraud S, Cozon G, Vandenesch F, Bes M, Etienne J, Lina G. Involvement of enterotoxins G and I in staphylococcal toxic shock syndrome and staphylococcal scarlet fever. *J Clin Microbiol*. 1999 Aug;37(8):2446-9.
54. Lo Presti F, Riffard S, Meugnier H, Reyrolle M, Lasne Y, Grimont PA, Grimont F, Vandenesch F, Etienne J, Fleurette J, Freney J. *Legionella taurinensis* sp. nov., a new species antigenically similar to *Legionella spiritensis*. *Int J Syst Bacteriol*. 1999 Apr;49 Pt 2:397-403.
55. Lina G, Quaglia A, Reverdy ME, Leclercq R, Vandenesch F, Etienne J. Distribution of genes encoding resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramins among staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 May;43(5):1062-6.

56. Jarraud S, Reyrolle M, Riffard S, Lo Presti F, Etienne J. [Legionnaires' disease in travellers] Bull Soc Pathol Exot. 1998;91(5 Pt 1-2):486-9.
57. Bobin S, Durand-Dubief A, Bouhour D, Kirkorian G, Vandenesch F, Etienne J, Ballet-Mechain M, Peyramond D. Pacemaker endocarditis due to *Staphylococcus lugdunensis*: report of two cases. Clin Infect Dis. 1999 Feb;28(2):404-5.
58. Benito Y, Lina G, Greenland T, Etienne J, Vandenesch F. trans-complementation of a *Staphylococcus aureus* agr mutant by *Staphylococcus lugdunensis* agr RNAI I. J Bacteriol. 1998 Nov;180(21):5780-3.
59. Lo Presti F, Riffard S, Vandenesch F, Etienne J. Identification of *Legionella* species by random amplified polymorphic DNA profiles. J Clin Microbiol. 1998 Nov;36(11):3193-7.
60. Riou C, Meugnier H, Bes M, Brun Y, Fiedler F, Lasne Y, Etienne J, Freney J. Identification of atypical strains of *Staphylococcus epidermidis* by use of molecular tools. Res Microbiol. 1997 Nov;148(8):715-24.
61. Da Costa A, Kirkorian G, Chevalier P, Cerisier A, Chalvidan T, Obadia JF, Etienne J, Isaz K, Touboul P. [Infections secondary to implantation of cardiac pacemakers] Arch Mal Coeur Vaiss. 1998 Jun;91(6):753-7.
62. Mendoza M, Meugnier H, Bes M, Etienne J, Freney J. Identification of *Staphylococcus* species by 16S-23S rDNA intergenic spacer PCR analysis. Int J Syst Bacteriol. 1998 Jul;48 Pt 3:1049-55.
63. Riffard S, Lo Presti F, Normand P, Forey F, Reyrolle M, Etienne J, Vandenesch F. Species identification of *Legionella* via intergenic 16S-23S ribosomal spacer PCR analysis. Int J Syst Bacteriol. 1998 Jul;48 Pt 3:723-30.
64. Kluytmans J, Berg H, Steegh P, Vandenesch F, Etienne J, van Belkum A. Outbreak of *Staphylococcus schleiferi* wound infections: strain characterization by randomly amplified polymorphic DNA analysis, PCR ribotyping, conventional ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis. J Clin Microbiol. 1998 Aug;36(8):2214-9.
65. Jaulhac B, Reyrolle M, Sodahlon YK, Jarraud S, Kubina M, Monteil H, Piemont Y, Etienne J. Comparison of sample preparation methods for detection of *Legionella pneumophila* in culture-positive bronchoalveolar lavage fluids by PCR. J Clin Microbiol. 1998 Jul;36(7):2120-2. PMID: 9650980
66. Lina G, Jarraud S, Ji G, Greenland T, Pedraza A, Etienne J, Novick RP, Vandenesch F. Transmembrane topology and histidine protein kinase activity of AgrC, the agr signal receptor in *Staphylococcus aureus*. Mol Microbiol. 1998 May;28(3):655-62.
67. van Belkum A, van Leeuwen W, Kaufmann ME, Cookson B, Forey F, Etienne J, Goering R, Tenover F, Steward C, O'Brien F, Grubb W, Tassios P, Legakis N, Morvan A, El Solh N, de Ryck R, Struelens M, Salmenlinna S, Vuopio-Varkila J, Kooistra M, Talens A, Witte W, Verbrugh H. Assessment of resolution and intercenter reproducibility of results of genotyping *Staphylococcus aureus* by

- pulsed-field gel electrophoresis of SmaI macrorestriction fragments: a multicenter study. *J Clin Microbiol.* 1998 Jun;36(6):1653-9.
68. Da Costa A, Lelievre H, Kirkorian G, Celard M, Chevalier P, Vandenesch F, Etienne J, Touboul P. Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1791-5.
69. Lina G, Cozon G, Ferrandiz J, Greenland T, Vandenesch F, Etienne J. Detection of staphylococcal superantigenic toxins by a CD69-specific cytofluorimetric assay measuring T-cell activation. *J Clin Microbiol.* 1998 Apr;36(4):1042-5.
70. Lo Presti F, Riffard S, Neyret C, Celard M, Vandenesch F, Etienne J. First isolation in Europe of *Legionella feeleii* from two cases of pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998 Jan;17(1):64-6.
71. Riffard S, Lo Presti F, Vandenesch F, Forey F, Reyrolle M, Etienne J. Comparative analysis of infrequent-restriction-site PCR and pulsed-field gel electrophoresis for epidemiological typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1 strains. *J Clin Microbiol.* 1998 Jan;36(1):161-7.

Docteur Dominique DORMONT

Virologiste

1.1.1 - Spécialité : prion

CEA, service de neurovirologie, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées,
Ecole Pratique des Hautes Etudes, Fontenay aux Roses, France

dominique.dormont@cea.fr

Bibliographie

1. Dormont D. New variant of Creutzfeldt Jakob disease. *Euro Surveill.* 2000 Sep;5(9):95-97.
2. Galanaud D, Dormont D, Grabli D, Charles P, Haww JJ, Lubetzki C, Brandel JP, Marsault C, Cozzone PJ. MR spectroscopic pulvinar sign in a case of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuroradiol.* 2002 Dec;29(4):285-7.
3. Trystram D, Dormont D, Gobin Metteil MP, Iancu Gontard D, Meder JF. [Imaging of cervical arterial dissections: multi-center study and review of the literature] *J Neuroradiol.* 2002 Dec;29(4):257-63.
4. Titeux M, Galou M, Gomes FC, Dormont D, Neto VM, Paulin D. Differences in the activation of the GFAP gene promoter by prion and viral infections. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002 Dec 30;109(1-2):119-27.
5. Roques P, Robertson DL, Souquiere S, Damond F, Ayoub A, Farfara I, Depienne C, Nerrienet E, Dormont D, Brun-Vezinet F, Simon F, Mauclore P. Phylogenetic analysis of 49 newly derived HIV-1 group O strains: high viral diversity but no group M-like subtype structure. *Virology.* 2002 Oct 25;302(2):259-73.
6. Chretien F, Vallat-Decouvelaere AV, Bossuet C, Rimaniol AC, Le Grand R, Le Pavec G, Creminon C, Dormont D, Gray F, Gras G. Expression of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT-2) and glutamine synthetase (GS) in brain macrophages and microglia of SIMac251-infected macaques. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002 Oct;28(5):410-7.
7. Dormont D. Prion diseases: pathogenesis and public health concerns. *FEBS Lett.* 2002 Oct 2;529(1):17-21.
8. Beringue V, Couvreur P, Dormont D. Involvement of macrophages in the pathogenesis of transmissible spongiform encephalopathies. *Dev Immunol.* 2002 Mar;9(1):19-27.
9. Dormont D. Prions, BSE and food. *Int J Food Microbiol.* 2002 Sep 15;78(1-2):181-9.
10. Haik S, Dormont D, Faucheux BA, Marsault C, Haww JJ. Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2002 Jun;51(6):797-9.
11. Bons N, Lehmann S, Mestre-Frances N, Dormont D, Brown P. Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate *Microcebus murinus*. *Transfusion.* 2002 May;42(5):513-6.

Annexe 1

12. Grigoriev VB, Adjou KT, Sales N, Simoneau S, Deslys JP, Seman M, Dormont D, Fournier JG. Effects of the polyene antibiotic derivative MS-8209 on the astrocyte lysosomal system of scrapie-infected hamsters. *J Mol Neurosci*. 2002 Jun;18(3):271-81.
13. Budka H, Dormont D, Kretzschmar H, Pocchiari M, van Duijn C. BSE and variant Creutzfeldt-Jakob disease: never say never. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2002 Jun;103(6):627-8.
14. Haik S, Privat N, Adjou KT, Sazdovitch V, Dormont D, Duyckaerts C, Hauw JJ. Alpha-synuclein-immunoreactive deposits in human and animal prion diseases. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2002 May;103(5):516-20.
15. Dormont D, Liautard JP. [Biology of the transmissible agent responsible for subacute spongiform encephalopathies] *Rev Prat*. 1999 May 1;49(9):934-41.
16. Bons N, Lehmann S, Nishida N, Mestre-Frances N, Dormont D, Belli P, Delacourte A, Grassi J, Brown P. BSE infection of the small short-lived primate *Microcebus murinus*. *C R Acad Sci III*. 2002 Jan;325(1):67-74.
17. Derrington E, Gabus C, Leblanc P, Chnaidermann J, Grave L, Dormont D, Swietnicki W, Morillas M, Marck D, Nandi P, Darlix JL. PrPC has nucleic acid chaperoning properties similar to the nucleocapsid protein of HIV-1. *C R Acad Sci III*. 2002 Jan;325(1):17-23.
18. Haik S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, Marsault C. Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):148-9.
19. Thiebot H, Louache F, Vaslin B, de Revel T, Neildez O, Larghero J, Vainchenker W, Dormont D, Le Grand R. Early and persistent bone marrow hematopoiesis defect in simian/human immunodeficiency virus-infected macaques despite efficient reduction of viremia by highly active antiretroviral therapy during primary infection. *J Virol*. 2001 Dec;75(23):11594-602.
20. Hundt C, Peyrin JM, Haik S, Gauczynski S, Leucht C, Rieger R, Riley ML, Deslys JP, Dormont D, Lasmezas CI, Weiss S. Identification of interaction domains of the prion protein with its 37-kDa/67-kDa laminin receptor. *EMBO J*. 2001 Nov 1;20(21):5876-86.
21. Gauczynski S, Peyrin JM, Haik S, Leucht C, Hundt C, Rieger R, Krasemann S, Deslys JP, Dormont D, Lasmezas CI, Weiss S. The 37-kDa/67-kDa laminin receptor acts as the cell-surface receptor for the cellular prion protein. *EMBO J*. 2001 Nov 1;20(21):5863-75.
22. Mialocq P, Oiry J, Puy JY, Rimaniol AC, Imbach JL, Dormont D, Clayette P. [Oxidative metabolism of HIV-infected macrophages: the role of glutathione and a pharmacologic approach] *Pathol Biol (Paris)*. 2001 Sep;49(7):567-71.
23. Calvo P, Gouritin B, Brigger I, Lasmezas C, Deslys J, Williams A, Andreux JP, Dormont D, Couvreur P. PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as vector for drug delivery in prion diseases. *J Neurosci Methods*. 2001 Oct 30;111(2):151-5.
24. Caumont A, Lan NT, Uyen NT, Hung PV, Schvoerer E, Urriza MS, Roques P, Schrive MH, Lien TT, Lafon ME, Dormont D, Barre-Sinoussi F, Fleury HJ. Sequence analysis of env C2/V3, gag p17/p24, and pol

- protease regions of 25 HIV type 1 isolates from Ho Chi Minh City, Vietnam. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001 Sep 1;17(13):1285-91.
25. Arrabal S, Touchard M, Mouthon F, Klonjowski B, Deslys JP, Dormont D, Eloit M. Nervous and nonnervous cell transduction by recombinant adenoviruses that inducibly express the human PrP. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jul 20;285(3):623-32.
26. Caufour P, Le Grand R, Cheret A, Neildez O, Thiebot H, Theodoro F, Boson B, Vaslin B, Venet A, Dormont D. Longitudinal analysis of CD8(+) T-cell phenotype and IL-7, IL-15 and IL-16 mRNA expression in different tissues during primary simian immunodeficiency virus infection. *Microbes Infect*. 2001 Mar;3(3):181-91.
27. Gabus C, Auxilien S, Pechoux C, Dormont D, Swietnicki W, Morillas M, Surewicz W, Nandi P, Darlix JL. The prion protein has DNA strand transfer properties similar to retroviral nucleocapsid protein. *J Mol Biol*. 2001 Apr 6;307(4):1011-21.
28. Gabus C, Derrington E, Leblanc P, Chnaiderman J, Dormont D, Swietnicki W, Morillas M, Surewicz WK, Marc D, Nandi P, Darlix JL. The prion protein has RNA binding and chaperoning properties characteristic of nucleocapsid protein NCP7 of HIV-1. *J Biol Chem*. 2001 Jun 1;276(22):19301-9.
29. Depienne C, Mousnier A, Leh H, Le Rouzic E, Dormont D, Benichou S, Dargemont C. Characterization of the nuclear import pathway for HIV-1 integrase. *J Biol Chem*. 2001 May 25;276(21):18102-7.
30. Lasmezas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marce D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4142-7.
31. Beringue V, Lamoury F, Adjou KT, Maignien T, Demoy M, Couvreur P, Dormont D. Pharmacological manipulation of early PrPres accumulation in the spleen of scrapie-infected mice. *Arch Virol Suppl*. 2000;(16):39-56.
32. Le Borgne S, Le Grand R, Michel ML, Vaslin B, Boson B, Janvier G, Aubertin AM, Dormont D, Riviere Y. Immune responses following simian/human immunodeficiency virus (SHIV) challenge of rhesus macaques after human immunodeficiency virus (HIV)-1 third variable domain (V3) loop-based genetic immunization. *J Med Primatol*. 2000 Dec;29(6):371-86.
33. Haik S, Peyrin JM, Lins L, Rosseneu MY, Bresseur R, Langeveld JP, Tagliavini F, Deslys JP, Lasmezas C, Dormont D. Neurotoxicity of the putative transmembrane domain of the prion protein. *Neurobiol Dis*. 2000 Dec;7(6 Pt B):644-56.
34. Haik S, Brandel JP, Sazdovitch V, Delasnerie-Laupretre N, Peoc'h K, Laplanche JL, Privat N, Duyckaerts C, Kemeny JL, Kopp N, Laquerriere A, Mohr M, Deslys JP, Dormont D, Hauw JJ. Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1401-4.

35. Matheux F, Lauret E, Rousseau V, Larghero J, Boson B, Vaslin B, Cheret A, De Maeyer E, Dormont D, LeGrand R. Simian immunodeficiency virus resistance of macaques infused with interferon beta-engineered lymphocytes. *J Gen Virol.* 2000 Nov;81(Pt 11):2741-50.
36. Martin M, Serradji N, Dereuddre-Bosquet N, Le Pavec G, Fichet G, Lamouri A, Heymans F, Godfroid JJ, Clayette P, Dormont D. PMS-601, a new platelet-activating factor receptor antagonist that inhibits human immunodeficiency virus replication and potentiates zidovudine activity in macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Nov;44(11):3150-4.
37. Depienne C, Roques P, Creminon C, Fritsch L, Casseron R, Dormont D, Dargemont C, Benichou S. Cellular distribution and karyophilic properties of matrix, integrase, and Vpr proteins from the human and simian immunodeficiency viruses. *Exp Cell Res.* 2000 Nov 1;260(2):387-95.
38. Le Grand R, Vaslin B, Larghero J, Neidez O, Thiebot H, Sellier P, Clayette P, Dereuddre-Bosquet N, Dormont D. Post-exposure prophylaxis with highly active antiretroviral therapy could not protect macaques from infection with SIV/HIV chimera. *AIDS.* 2000 Aug 18;14(12):1864-6.
39. Blond D, Raoul H, Le Grand R, Dormont D. Nitric oxide synthesis enhances human immunodeficiency virus replication in primary human macrophages. *J Virol.* 2000 Oct;74(19):8904-12.
40. Guillemin G, Croitoru J, Le Grand RL, Franck-Duchenne M, Dormont D, Boussin FD. Simian immunodeficiency virus mac251 infection of astrocytes. *J Neurovirol.* 2000 Jun;6(3):173-86.
41. Beringue V, Adjou KT, Lamoury F, Maignien T, Deslys JP, Race R, Dormont D. Opposite effects of dextran sulfate 500, the polyene antibiotic MS-8209, and Congo red on accumulation of the protease-resistant isoform of PrP in the spleens of mice inoculated intraperitoneally with the scrapie agent. *J Virol.* 2000 Jun;74(12):5432-40.
42. Chapron Y, Peyrin JM, Crouzy S, Jaegly A, Dormont D. Theoretical analysis of the implication of PrP in neuronal death during transmissible subacute spongiform encephalopathies: hypothesis of a PrP oligomeric channel. *J Theor Biol.* 2000 May 7;204(1):103-11.
43. Hauw JJ, Sazdovitch V, Laplanche JL, Peoc'h K, Kopp N, Kemeny J, Privat N, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Deslys JP, Dormont D, Alperovitch A. Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology.* 2000 Apr 25;54(8):1641-6.
44. Blanquet-Grossard F, Sazdovitch V, Jean A, Deslys JP, Dormont D, Hauw JJ, Marion D, Brown P, Cesbron JY. Prion protein is not detectable in dental pulp from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Dent Res.* 2000 Feb;79(2):700.
45. Dandoy-Dron F, Benboudjema L, Guillo F, Jaegly A, Jasmin C, Dormont D, Tovey MG, Dron M. Enhanced levels of scrapie responsive gene mRNA in BSE-infected mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000 Mar 10;76(1):173-9.
46. Clayette P, Jorajuria S, Dormont D. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000 Feb 18;14(3):235-6.
47. Dugas N, Dereuddre-Bosquet N, Goujard C, Dormont D, Tardieu M, Delfraissy JF. Role of nitric oxide in the promoting effect of HIV type 1 infection and of gp120 envelope glycoprotein on interleukin 4-

Annexe 1

- induced IgE production by normal human mononuclear cells. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Feb 10;16(3):251-8.
48. Beringue V, Demoy M, Lasmezas CI, Gouritin B, Weingarten C, Deslys JP, Andreux JP, Couvreur P, Dormont D. Role of spleen macrophages in the clearance of scrapie agent early in pathogenesis. *J Pathol*. 2000 Mar;190(4):495-502.
 49. Mognetti B, Moussa M, Croitoru J, Menu E, Dormont D, Roques P, Chaouat G. HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates. *Clin Exp Immunol*. 2000 Mar;119(3):486-92.
 50. Clayette P, Martin M, Beringue V, Dereuddre-Bosquet N, Adjou KT, Seman M, Dormont D. Effects of MS-8209, an amphotericin B derivative, on tumor necrosis factor alpha synthesis and human immunodeficiency virus replication in macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Feb;44(2):405-7.
 51. Adjou KT, Privat N, Demart S, Deslys JP, Seman M, Hauw JJ, Dormont D. MS-8209, an amphotericin B analogue, delays the appearance of spongiosis, astrogliosis and PrPres accumulation in the brain of scrapie-infected hamsters. *J Comp Pathol*. 2000 Jan;122(1):3-8.
 52. Demart S, Fournier JG, Creminon C, Frobert Y, Lamoury F, Marce D, Lasmezas C, Dormont D, Grassi J, Deslys JP. New insight into abnormal prion protein using monoclonal antibodies. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Nov 30;265(3):652-7.
 53. Roques P, Menu E, Narwa R, Scarlatti G, Tresoldi E, Damond F, Maucelere P, Dormont D, Chaouat G, Simon F, Barre-Sinoussi F. An unusual HIV type 1 env sequence embedded in a mosaic virus from Cameroon: identification of a new env clade. *European Network on the study of in utero transmission of HIV-1. AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999 Nov 20;15(17):1585-9.
 54. Maignien T, Lasmezas CI, Beringue V, Dormont D, Deslys JP. Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *J Gen Virol*. 1999 Nov;80 (Pt 11):3035-42.
 55. Oiry J, Puy JY, Mialocq P, Clayette P, Fretier P, Jaccard P, Dereuddre-Bosquet N, Dormont D, Imbach JL. Synthesis and in vitro anti-HIV activity in human monocyte-derived macrophages of 2-oxothiazolidine-4(R)-carboxylic acid derivatives. *J Med Chem*. 1999 Nov 18;42(23):4733-40.
 56. PMID: 10579837 [PubMed - indexed for MEDLINE]
 57. Huillard d'Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, Billette de Villemeur T, Brandel JP, Deslys JP, Hauw JJ, Chaussain JL, Agid Y, Dormont D, Alperovitch A. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology*. 1999 Oct 12;53(6):1197-201.
 58. Beringue V, Lasmezas CI, Adjou KT, Demaimay R, Lamoury F, Deslys JP, Seman M, Dormont D. Inhibiting scrapie neuroinvasion by polyene antibiotic treatment of SCID mice. *J Gen Virol*. 1999 Jul;80 (Pt 7):1873-7.
 59. Clayette P, Martin M, Dereuddre-Bosquet N, Tournay V, Gras G, Martal J, Dormont D. [IFN-tau, a new interferon type I with antiretroviral activity] *Pathol Biol (Paris)*. 1999 May;47(5):553-9.

Annexe 1

60. Dormont D. Transmissible spongiform encephalopathy agents and animal sera. *Dev Biol Stand.* 1999;99:25-34.
61. Moussa M, Mognetti B, Dubanchet S, Menu E, Roques P, Gras G, Dormont D, Barre-Sinoussi F, Chauat G. Vertical transmission of HIV: parameters which might affect infection of placental trophoblasts by HIV-1: a review. Biomed Group on the Study of in Utero Transmission of HIV 1. *Am J Reprod Immunol.* 1999 May;41(5):312-9.
62. Dormont D. Agents that cause transmissible subacute spongiform encephalopathies. *Biomed Pharmacother.* 1999;53(1):3-8.
63. Dormont D. Transmissible subacute spongiform encephalopathies. *Biomed Pharmacother.* 1999;53(1):1-2.
64. Adjou KT, Demaimay R, Deslys JP, Lasmezas CI, Beringue V, Demart S, Lamoury F, Seman M, Dormont D. MS-8209, a water-soluble amphotericin B derivative, affects both scrapie agent replication and PrPres accumulation in Syrian hamster scrapie. *J Gen Virol.* 1999 Apr;80 (Pt 4):1079-85.
65. Peyrin JM, Lasmezas CI, Haik S, Tagliavini F, Salmona M, Williams A, Richie D, Deslys JP, Dormont D. Microglial cells respond to amyloidogenic PrP peptide by the production of inflammatory cytokines. *Neuroreport.* 1999 Mar 17;10(4):723-9.
66. Lebel-Binay S, Vaslin B, Gigout L, Parinello F, Le Grand R, Dormont D. The decline of CD8+CD28+ peripheral lymphocytes is correlated with the evolution of AIDS in macaques infected with SIVmac251. *AIDS.* 1999 Jan 14;13(1):136-7.
67. Caufour P, Le Grand R, Cheret A, Neildez O, Theodoro F, Boson B, Vaslin B, Dormont D. Secretion of beta-chemokines by bronchoalveolar lavage cells during primary infection of macaques inoculated with attenuated nef-deleted or pathogenic simian immunodeficiency virus strain mac251. *J Gen Virol.* 1999 Mar;80 (Pt 3):767-76.
68. Cheret A, Le Grand R, Caufour P, Neildez O, Matheux F, Theodoro F, Vaslin B, Dormont D. RANTES, IFN-gamma, CCR1, and CCR5 mRNA expression in peripheral blood, lymph node, and bronchoalveolar lavage mononuclear cells during primary simian immunodeficiency virus infection of macaques. *Virology.* 1999 Mar 15;255(2):285-93.
69. Matheux F, Le Grand R, Rousseau V, De Maeyer E, Dormont D, Lauret E. Macaque lymphocytes transduced by a constitutively expressed interferon beta gene display an enhanced resistance to SIVmac251 infection. *Hum Gene Ther.* 1999 Feb 10;10(3):429-40.
70. Gigout L, Vaslin B, Matheux F, Caufour P, Neildez O, Cheret A, Lebel-Binay S, Theodoro F, Dilda P, Benveniste O, Clayette P, Le Grand R, Dormont D. Consequences of ddi-induced reduction of acute SIVmac251 virus load on cytokine profiles in cynomolgus macaques. *Res Virol.* 1998 Nov-Dec;149(6):341-54.
71. Legendre C, Raphael M, Gras G, Lefevre EA, Feuillard J, Dormont D, Richard Y. CD80 expression is decreased in hyperplastic lymph nodes of HIV+ patients. *Int Immunol.* 1998 Dec;10(12):1847-51.

Annexe 1

72. Dormont D. Prions, new molecular forms of biological information. *Res Immunol.* 1998 Sep-Oct;149(7-8):711-7.
73. Dormont D. [Prions] *Rev Neurol (Paris).* 1998;154 Suppl 2:S82-4.
74. Dormont D. [Discovery of the prion protein by Stanley B. Prusiner, Nobel Prize 1997] *Rev Prat.* 1998 Sep 15;48(14):1513-5.
75. Dormont D. [The non-conventional transmissible agents at the origin of transmissible subacute spongiform encephalopathies] *Therapie.* 1998 Mar-Apr;53(2):93-100.
76. Dormont D. [Biology of non-conventional transmissible agents or prions] *Rev Neurol (Paris).* 1998 Feb;154(2):142-51.
77. Guillemain G, Croitoru J, Boussin FD, Le Grand R, Franck-Duchenne M, Dormont D. [Astrocytes and lentivirus infection in an experimental models of macaque infected with SIVmac251] *C R Seances Soc Biol Fil.* 1998;192(1):179-86.
78. Benveniste O, Vaslin B, Le Grand R, Dormont D. Comparing IL-6, TNF-alpha, and IL-1beta responses to acute infection with attenuated nef-truncated or pathogenic SIVmac251 in macaque peripheral blood mononuclear cells. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Aug 1;18(4):389-90.
79. Krzysiek R, Lefevre EA, Legendre C, Treton D, Dormont D, Galanaud P, Gras G, Richard Y. B cell-driven HIV type 1 expression in T cells: an essential role of CD86 costimulatory molecule. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998 Jul 20;14(11):989-97.
80. Dron M, Dandoy-Dron F, Guillo F, Benboudjema L, Hawu JJ, Lebon P, Dormont D, Tovey MG. Characterization of the human analogue of a Scrapie-responsive gene. *J Biol Chem.* 1998 Jul 17;273(29):18015-8.
81. Jaegly A, Mouthon F, Peyrin JM, Camugli B, Deslys JP, Dormont D. Search for a nuclear localization signal in the prion protein. *Mol Cell Neurosci.* 1998 Jun;11(3):127-33.
82. Gras G, Beyssen V, Tranchot-Diallo J, Parnet-Mathieu F, Lasfargues G, Courpotin C, Dormont D. Neutralizing antibodies and complement-mediated, antibody-dependent enhancement (C'-ADE) of human immunodeficiency virus infection in its vertical transmission. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Jun;39(6):381-6.
83. Deslys JP, Jaegly A, d'Aignaux JH, Mouthon F, de Villemeur TB, Dormont D. Genotype at codon 129 and susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1998 Apr 25;351(9111):1251.
84. Dormont D. [Unconventional transmissible agents: risk of transmission by blood] *Transfus Clin Biol.* 1998 Apr;5 Suppl 1:33S-35S.
85. Fournier JG, Escaig-Haye F, Billette de Villemeur T, Robain O, Lasmezas CI, Deslys JP, Dormont D, Brown P. Distribution and submicroscopic immunogold localization of cellular prion protein (PrPc) in extracerebral tissues. *Cell Tissue Res.* 1998 Apr;292(1):77-84.
86. Blond D, Cheret A, Raoul H, Le Grand R, Caufour P, Theodoro F, Dormont D. Nitric oxide synthesis during acute SIV mac251 infection of macaques. *Res Virol.* 1998 Mar-Apr;149(2):75-86.

Annexe 1

87. Neildez O, Le Grand R, Cheret A, Caufour P, Vaslin B, Matheux F, Theodoro F, Roques P, Dormont D. Variation in virological parameters and antibody responses in macaques after atraumatic vaginal exposure to a pathogenic primary isolate of SIVmac251. *Res Virol.* 1998 Jan-Feb;149(1):53-68.
88. Dandoy-Dron F, Guillo F, Benboudjema L, Deslys JP, Lasmezas C, Dormont D, Tovey MG, Dron M. Gene expression in scrapie. Cloning of a new scrapie-responsive gene and the identification of increased levels of seven other mRNA transcripts. *J Biol Chem.* 1998 Mar 27;273(13):7691-7.
89. Raoul H, Le Naour R, Blond D, Dormont D. HIV type 1 infection of human macrophages induces an upregulation of manganese superoxide dismutase gene that may protect cells from death. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998 Mar 20;14(5):427-34.
90. Neildez O, Le Grand R, Caufour P, Vaslin B, Cheret A, Matheux F, Theodoro F, Roques P, Dormont D. Selective quasispecies transmission after systemic or mucosal exposure of macaques to simian immunodeficiency virus. *Virology.* 1998 Mar 30;243(1):12-20.
91. Ruffie A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Jaussent I, Dormont D, Laplanche JL, Hauw JJ, Richardson S, Alperovitch A. [Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in France, 1992-1995] *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1997 Dec;45(6):448-53.
92. Le Borgne S, Mancini M, Le Grand R, Schleef M, Dormont D, Tiollais P, Riviere Y, Michel ML. In vivo induction of specific cytotoxic T lymphocytes in mice and rhesus macaques immunized with DNA vector encoding an HIV epitope fused with hepatitis B surface antigen. *Virology.* 1998 Jan 20;240(2):304-15.
93. Mabondzo A, Narwa R, Roques P, Gras GS, Herve F, Parnet-Mathieu F, Lasfargues G, Courpotin C, Dormont D. Lack of correlation between vertical transmission of HIV-1 and maternal antibody titers against autologous virus in human monocyte-derived macrophages. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998 Jan 1;17(1):92-4.

**FEDERATION DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE
ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE MARSEILLE
Pr. D. RAOULT – Pr. M. DRANCOURT**

**PLAN BIOTOX
EVALUATION DES COUTS**

I – CONTEXTE

Le plan Biotox a pour but de disposer d'une capacité d'identification rapide, spécifique, immédiatement mobilisable pour le diagnostic et l'identification de microorganismes utilisés à des fins cliniques.

Le plan Biotox comporte une veille active avec une capacité de mise en œuvre immédiate, 365 jours par an, des capacités de diagnostic rapide et spécifique des agents infectieux dont la liste est pré-établie, et de leur caractérisation fine en vue d'en tracer la source dans un deuxième temps. Cette veille active comporte plusieurs volets :

1 – **La maintenance opérationnelle** de la structure : locaux, équipement technique, équipement informatique et de transmission, personnel technique et d'encadrement. Il convient pour assurer cette maintenance opérationnelle de faire pratiquer les tests microbiologiques pré-listés de façon hebdomadaire, en particulier dans un cadre national d'échantillons tests type contrôle de qualité. Ces tests doivent être réalisés toutes les semaines, ils doivent concerner un test basé sur l'ARN et un test basé sur l'ADN, ils doivent intégrer toutes les étapes depuis la réception et l'enregistrement du prélèvement, l'extraction des ARN / ADN, leur amplification Taqman, l'interprétation et la transmission du résultat.

2 – **La veille technologique** permettant l'adaptation en permanence des méthodes et outils diagnostiques et donc du matériel et des techniques de laboratoire. Cette veille

technologique doit être assurée par un encadrement médical dédié par une veille bibliographique, la surveillance des banques de données génomiques, la surveillance des banques de données de contrats de recherche publics en bio-terrorisme [site du NIAID par exemple] et les séminaires de formation continue. Par ailleurs, la mise en place des nouveaux tests diagnostiques suppose leur mise au point dans le laboratoire Biotox, celle-ci doit être assurée par le personnel technique dédié au plan Biotox.

3 – **Les travaux prospectifs** pour la mise au point de nouveaux tests diagnostiques dans le cadre d'un réseau national ou élargi faisant appel à l'expertise spécifique de chaque centre Biotox dans un domaine précis. Le développement d'outils de typage moléculaire reposant sur les données génomiques doit être envisagé pour aider à la détermination des sources d'agents biologiques utilisés à des fins criminelles.

II – STRUCTURE DE LA CELLULE BIOTOX AP-HM

La réalisation des objectifs précédents et la mise en place d'une cellule Biotox suppose dans notre établissement, que la cellule Biotox doit comporter les éléments suivants :

2.1 – Locaux

- Laboratoires NSB3
 - Laboratoire de Biologie Moléculaire
 - Local de réception/enregistrement des échantillons
 - Secrétariat
 - Bureau médical
- } Locaux partagés
- } Locaux dédiés

2.2 – Equipement technique

- Automate d'extraction des acides nucléiques Magna Pur
- Appareil de PCR quantitative en temps réel Taqman
- Chaîne de chromatographie HPLC

2.3 – Equipements informatiques / Bureautique

- 1 micro ordinateur sous Linux®, sécurisé, pour l'accès rapide aux banques de données informatiques (banques de séquences, banques bibliographiques)
- 2 micro-ordinateurs bureautique
- 1 imprimante laser partagée
- Téléphonie / Fax avec accès national

2.4 – Personnel

- 1 médecin vacataire
- 2 techniciens
- ½ poste de secrétariat

III – ESTIMATION DES COUTS CONSOLIDES DE LA CELLULE BIOTOX AP-HM

3.1 – Location annuelle du laboratoire NSB3

- | | |
|---------------------------|--------|
| - Location du laboratoire | 21 600 |
|---------------------------|--------|

3.2 – Personnel

- | | |
|-----------------------------|--------|
| - 5 Vacations médicales : | 19 845 |
| - 2 techniciens ETP : | 65 560 |
| - ½ secrétaire médicale ETP | 13 720 |

Sous total	99 125
-------------------	---------------

3.3 – Matériel

- | | |
|--------------------------|---------|
| - 1 extracteur Magna Pur | 70 000 |
| - 1 appareil Taqman | 110 000 |
| - 1 chaine HPLC | |
| - 4 micro ordinateurs | |

Sous total	
-------------------	--

3.4 – Fonctionnement (consommables)

52 KIT SYBR GREEN réf 661778 (399,16 l'un) 20 756

52 KIT 3 DNA bactéries réf 665444 (390,5 l'un) 20 306

52 KIT RNA réf 665461 (490,5 l'un) 25 480

Sous total 66 542 €

TOTAL GENERAL 230 000 €

ANNEXES :

"Mission aux Etats-Unis"

**Délégation française pour le bioterrorisme et les maladies
infectieuses au CDC et
au NIAID / NIH 18/11/02-21/11/02**

Composition de la Délégation: Christian Devaux (responsable bioterrorisme CNRS), Jacques Drucker (Ambassade de France), Laurent Gutmann (responsable bioterrorisme INSERM), Bernard Pau (CNRS, Directeur SDV), **Didier Raoult** (responsable de la délégation - responsable bioterrorisme Ministère).

Liste CDC des principaux agents du bioterrorisme.

Classe A

Bacillus anthracis (Anthrax)

Clostridium botulinum toxin (Botulism)

Yersinia pestis (Plague)

Variola major (Smallpox)

Francisella tularensis (Tularemia)

Filoviruses and Arenaviruses (Ebola, Marburg, Lassa, Machupo, Crimée-Congo)

Classe B

Brucella species (Brucellosis)

Clostridium perfringens toxin

Salmonella, E. Coli, Shigella

Coxiella burnetii (Q fever)

Ricin toxin

Rickettsia (Typhus fever)

Viral encephalitis viruses

Water safety threats (e.g. *Vibrio Cholerae*)

Classe C

Emerging infectious diseases (e.g., Hantavirus)

<p style="text-align: center;">Compte-rendu de la visite Laurent Gutmann-INSERM</p>

I) COMPTE-RENDU DE LA VISITE AU CDC

**Systeme de surveillance et d'alerte pour la détection d'épidémies
dues à des maladies infectieuses ou à des infections reliées au
bioterrorisme**

I) Organisation (cf. Schémas I et II)

Le budget du CDC qui était d'environ quatre billions de dollars a doublé depuis l'attaque du 11 septembre 2001.

L'essentiel de leur effort dans la cadre du bioterrorisme a pour but :

1. de prendre les mesures adéquates pour faire le diagnostic du type d'attaque (agents microbiens de classe A, B,C, toxines),
2. de mettre en route tout le système d'alerte qui doit s'en suivre,
3. de prendre les mesures pratiques qui en découlent pour la population.

Ils utilisent, dans ce cadre, le réseau d'alerte et de laboratoires déjà mis en place depuis des années pour la surveillance des épidémies.

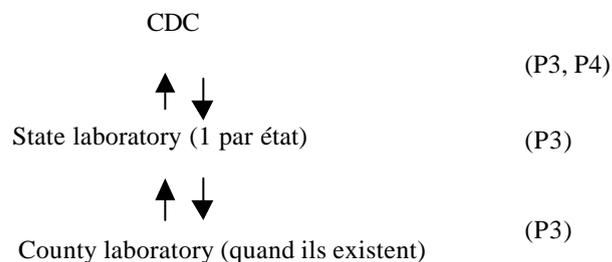
A. Diagnostic et alerte médicale

- *Le diagnostic et l'alerte* impliquent les hôpitaux, les laboratoires de chaque état et le CDC (voir paragraphe 2 et schémas I et II). Un rôle essentiel est dévolu *aux officiers de santé*. Il s'agit de jeunes médecins ou d'étudiants ayant un « Master of public health », qui ont suivi un enseignement théorique et pratique en épidémiologie des maladies infectieuses (EIS au CDC : epidemic intelligence service). Ces officiers, chargés de faire l'inventaire, de suggérer les prélèvements à faire et de prendre les premières mesures, sont envoyés sur place par le CDC à la

moindre alerte ou au moindre soupçon d'épidémie. Depuis peu, ils ont reçu une semaine d'enseignement sur le diagnostic et le comportement à tenir en cas d'attaque bioterroriste.

- *Plus spécifiquement, dans le cadre du bioterrorisme :*
 - il existe pour chaque état un coordinateur senior qui peut être appelé vingt-quatre heures sur vingt-quatre et sept jours sur sept.
 - Un personnel technique spécialisé qui peut être appelé à tout moment pour faire les examens microbiologiques.
- *Il existe, en parallèle, un réseau d'alerte très élaboré qui fonctionne par voie électronique et qui permet d'envoyer tous les résultats des laboratoires de comtés et de l'état (voir figure paragraphe 2) à l'organe centralisateur : le CDC.*
- *Ils ont récemment créé un nouvel instrument (EARS : Early Aberration Reporting System) qui leur permet de repérer un taux anormal de maladies infectieuses, par référence à des données antérieures, ou en créant une base de données immédiates à partir de leurs propres résultats. Ce type d'alerte, est d'autant plus utile que des symptômes mineurs, peu évocateurs, peuvent être utilisés pour détecter une fréquence anormale soit de maladies rares soit nouvelles, soit reliées à des agents du bioterrorisme naturellement présents dans le pays (rickettsiose, brucellose...).*
-

B. Laboratoires et diagnostic microbiologique



- *Les laboratoires publics, décrits dans le schéma ci-dessus, forment la pièce angulaire du système de surveillance (épidémie, bioterrorisme). C'est à eux que sont adressés tous les prélèvements suspects pour diagnostic ou confirmation de diagnostic microbiologique.*

- Il existe *un laboratoire de référence par état*. Il s'y associe dans chaque état des laboratoires de comté, au nombre de zéro à dix, selon l'importance de la population et la taille des villes. Dans ces laboratoires d'état, de dix à plusieurs centaines d'employés peuvent être présents selon les états.
- Chaque laboratoire *est équipé pour faire face au diagnostic* des différentes épidémies et aux agents du bioterrorisme (bactériologie classique, sérologie, PCR, pulse field, etc...). Plus récemment, ils ont profité de l'argent du bioterrorisme pour remettre à niveau le personnel et les équipements.
- *Selon la difficulté du diagnostic*, ou le risque associé aux prélèvements, on remonte des laboratoires de comté (P2, P3) vers les laboratoires d'état (P2, P3) jusqu'au CDC (équipement P3 et P4) si cela s'avère nécessaire. L'exception reste le diagnostic des fièvres hémorragiques dont les prélèvements sont, de toutes façons, envoyés au centre de référence du CDC.
- Il faut souligner que dans ce réseau de surveillance *le diagnostic microbiologique* par les *hôpitaux reste mineur*, dans la mesure où beaucoup sont privés. Font exception les hôpitaux du type « veteran hospital ».
- Ils ont, pour l'ensemble des laboratoires du réseau, fait *des travaux pratiques* sur les moyens diagnostiques des différents agents. Ils ont élaboré dans ce contexte *des fiches techniques* très précises que l'on peut obtenir sur le Net et donné dans chaque laboratoire les contrôles adéquats. Ils sont très conscients de la nécessité qu'il y a de maintenir la compétence par des *contrôles de qualité répétés* pour des diagnostics que l'on ne fait pas habituellement.

C. Conclusion

- Ils ont profités *de trois* expériences successives pour tester et améliorer leur réseau d'alerte et de diagnostic : le *11 septembre 2001, l'attaque de charbon* et *l'épidémie récente de fièvre West Nile*. Dans cet esprit, ils font régulièrement des simulations à grande échelle en prenant comme thème, différents types d'attaques bioterroristes.
- L'expérience leur a appris qu'il fallait faire *dans chaque état des réunions* pour établir une *meilleure coopération entre les différents intervenants en cas d'attaque* : laboratoires d'état, officiers de santé, police, pompiers et même le FBI, ceci en sachant que chacun de ces corps a des impératifs de travail différents. Dans ce

cadre, des échanges de personnel entre différents services et le CDC sont en cours.

- Un autre point intéressant, qui est lié à la taille du pays, a été la mise en place de centres de réserves de médicaments (et probablement d'autres produits). Ils peuvent à tout moment et instantanément, en fonction des besoins, utiliser ces stocks qui sont envoyés par avion dans tous les USA.

A partir de ces données, deux scénarios ont été mis en place en cas d'épidémie classique (schéma 1), ou en cas d'attaque bioterroriste (cf. schéma II).

II) Peut-on appliquer ce type de système de surveillance et d'alerte à la France. Cela a-t-il un sens ? (cf. Schéma III)

- **Cela a un sens**, si l'on décide que le système qui sera mis en place pour le bioterrorisme soit aussi celui qui sera institué pour la *surveillance des maladies infectieuses* (SMI) en général.
- Il serait logique *qu'une structure centralisée* (INVS, par exemple) soit responsabilisée pour la centralisation des données épidémiologiques, pour la mise en place de la formation des intervenants de santé et la diffusion des techniques de diagnostics (une fois validées par les spécialistes). On imagine que cette structure travaille en très étroite liaison avec les autres corps de l'état mais surtout avec les *CLINs* des différents *hôpitaux référents (CHU ?)* qui seraient la *seconde pierre angulaire du système*.
- Il faudrait, dans chaque *hôpital référent*, *former des spécialistes en épidémiologie et en bioterrorisme* qui devraient être issus du CLIN (PH en hygiène, ou toute autre personne appartenant au CLIN ayant des connaissances en pathologie infectieuse et, prête à s'investir dans ce type de formation). Il serait souhaitable, dans l'immédiat, que ce soit *des seniors* (au moins deux) susceptibles de rester un certain temps dans la fonction. Ils auraient pour tâche, de repérer le ou les cas, de demander les examens biologiques adéquats, de veiller à la mise en route des mesures d'isolement et de prévention des personnels, de mettre *en route le système d'alerte...*
- Chaque hôpital référent devra être associé à *un laboratoire propre de référence*.

Le niveau des laboratoires de microbiologie dans les hôpitaux français étant très supérieur à ce qu'il est aux Etats-Unis ; ceci devrait permettre à l'ensemble des CHU d'être des référents pour la recherche des agents infectieux et en particulier pour les agents du bioterrorisme.

Il existe, par ailleurs, en France un certain nombre des centres nationaux de référence (CNR) capables d'être une aide en cas de diagnostic microbiologique particulièrement difficile.

Tout ceci implique :

- 1) *Une formation adéquate des médecins en épidémiologie et en bioterrorisme (INVS en association avec des spécialistes extérieurs).*

-Il faudrait, pour dix ou douze personnes issues des CHU, débiter immédiatement un enseignement d'une à deux semaines sur le bioterrorisme (ou plus si l'on veut inclure l'épidémiologie en général). Ceci, jusqu'à ce que l'on ait couvert, au moins, l'ensemble des hôpitaux de CHU.

- 2) *Une formation adéquate sur les techniques diagnostiques des agents infectieux à risque.*

- Une formation d'une à deux semaines devrait être suffisante.
- Logiquement, on devrait former, dans un délai très rapproché, le microbiologiste responsable de la mise en place de ces techniques diagnostiques et l'épidémiologiste qui participeraient au cours décrit ci-dessus.
- Dans un premier temps, ces enseignements de microbiologie pourraient être faits, avec l'aide de l'Institut Pasteur ou des laboratoires de microbiologie militaires qui ont certaines compétences en la matière. Sinon, les microbiologistes de CHU devront mettre en place cet enseignement dans des délais très brefs.
- Un contrôle de qualité microbiologique régulier devra être institué pour que soient gardées en mémoire les différentes techniques.

- 3) *Une mise en place d'outils informatiques pour l'épidémiologie et l'alerte.*

- Les outils devront être gérés par une institution centralisée à qui l'on aura donné les moyens adéquats (INVS ?).
 - Mise en place d'un site Internet, tenu à jour, permettant d'avoir des consignes précises tant cliniques, épidémiologiques, que microbiologiques sur les agents les plus à risques. Ce même site sera aussi ouvert à tout ce qui concerne les maladies infectieuses transmissibles.
 - Mise en place d'une base de données, associée à un système d'alerte reposant sur des critères précis ou des associations de critères, permettant de reconnaître dès le début une épidémie ou une attaque par des agents de classe A, B, C (style EARS)
- Tout cela ne sera réellement efficace qu'après la mise en place de procédures simplifiées et informatisées de transmissions de données des hôpitaux vers la structure centrale (et les centres de référence actuellement existants).

4) *Nécessité d'avoir des P3.*

- Des P3 devront pouvoir être mis à disponibilité (un par hôpital de référence) si l'on veut étudier des agents de classe A ou B.

5) *Nécessité de coordonner différents organismes et d'informer la population.*

- Cette construction, dans le cadre du bioterrorisme mais aussi en cas de maladie à potentiel élevé de gravité et de transmission (Grippe Grave...), nécessitera une excellente coordination entre les services de santé, la police et les pompiers. Dans ce contexte, il serait utile que chaque centre (CHU) fasse se rencontrer les principaux acteurs (épidémiologiste, médecin des urgences, l'autorité préfectorale, commissaire de police et commandant des pompiers) qui seront en première ligne. On pourrait même imaginer quelques exercices théoriques tels qu'ils sont proposés aux USA.
- Il serait, à mon sens, souhaitable qu'un minimum d'informations de la population soit adressé au travers des voies standardisées (lettre associée aux impôts ou toute autre forme). Une telle information, si elle était bien faite,

permettrait, d'une part, d'éviter une panique (peut être justifiée) et, d'autre part, de gérer plus facilement une situation aiguë si des consignes très simples ont été données par avance (lieu de vaccination, distributeurs de médicaments, distribution d'eau, etc....).

6) *Disponibilité des personnels .*

- Ce système de prévention du bioterrorisme ne peut réellement donner le maximum de son efficacité que si les responsables sont joignables et disponibles dans des délais rapides. D'où l'intérêt qu'il y aurait d'avoir sur le territoire pour chaque grande région et pour l'INVS, des médecins épidémiologistes joignables vingt-quatre heures sur vingt-quatre et sept jours sur sept.

III) Faut-il des P4 ?

- Aux Etats-Unis la décision a été prise d'en construire sept ou huit. Il n'est pas clair, aujourd'hui, à quoi serviront tous ces laboratoires, en dehors d'essais thérapeutiques et de vaccination sur les agents de classe A et certains de la classe B. Néanmoins, la manne financière favorise leur construction.
- En ce qui nous concerne, il n'est pas évident que nous ayons dans l'immédiat un vrai programme de recherche français ou européen pour utiliser le P4 de Lyon.
- La vraie question reste que dès demain peut survenir un agent extrêmement contaminant (bioterrorisme ou naturel) nécessitant pour le travailler un P4.
- Il s'agit là d'un vrai problème de santé publique sur le court, le moyen et le long terme. Sachant que la construction d'un tel bâtiment prend environ trois à quatre ans, il serait certainement reproché à l'état, en cas d'émergence d'un tel agent incluant le bioterrorisme, de ne pas avoir gardé les moyens de travailler sur ces agents. *Pour toutes ces raisons, le maintien de ce P4 ne se*

discute pas et son entretien devrait être directement assumé par l'état (voir aussi infra).

II) Visite au NIH / NIAID

- Les discussions ont porté sur les sujets qui pourraient nous rapprocher. Les Américains s'intéressent en très grande priorité à tous les agents de classe A :

- Anthrax
- Peste
- Tularémie
- Variole
- Virus des fièvres hémorragiques
- Toxines botuliniques,...

Pour tous ces axes ils sont intéressés par :

- Les moyens diagnostiques.
- Les agents antimicrobiens.
- Des vaccinations plus modernes, plus efficaces, plus rapides, et sans effets secondaires.
- L'immunothérapie (toxine botulinique).

- ***Ils proposent aux nations non-US*** que ces sujets soient abordés en soulignant trois axes principaux :

- Le « drug design » et leur impact sur des cibles déjà connues. Ceci concerne tous ses agents infectieux de classe A, en particulier, les fièvres hémorragiques et la variole. Ils soupçonnent qu'existent en France des banques de molécules qu'ils ne peuvent pas « screener ».
- La tularémie sur laquelle quasiment aucun groupe ne travaille.
- Le séquençage à grande échelle pour connaître la diversité des souches (Rickettsies par exemple).

- ***Ils ont été intéressés par*** deux propositions faites par le groupe :

- La possibilité qu'une « start-up » française puisse fournir des anticorps anti-toxine botulinique (cf. proposition du CNRS).
 - Avoir accès au P4 de Lyon pour leurs essais de vaccination. Ce dernier point leur a paru extrêmement important et pourrait être un point de négociation positif dans le cadre du bioterrorisme (est-ce stratégiquement astucieux ?).
- ***Ils ne sont pas, apparemment, preneur*** d'études sur la vaccination humaine, sauf pour recruter des centres où ils pourraient trouver des sujets d'expérimentation qui les intéressent (enfants en particulier).

L'attribution de fonds par les USA pour tous ces thèmes ne semble pouvoir être possible, qu'au travers des demandes NIH classiques, ou par la mise en route d'une coopération avec une unité américaine travaillant sur le sujet et déjà soutenue par l'argent du NIH.

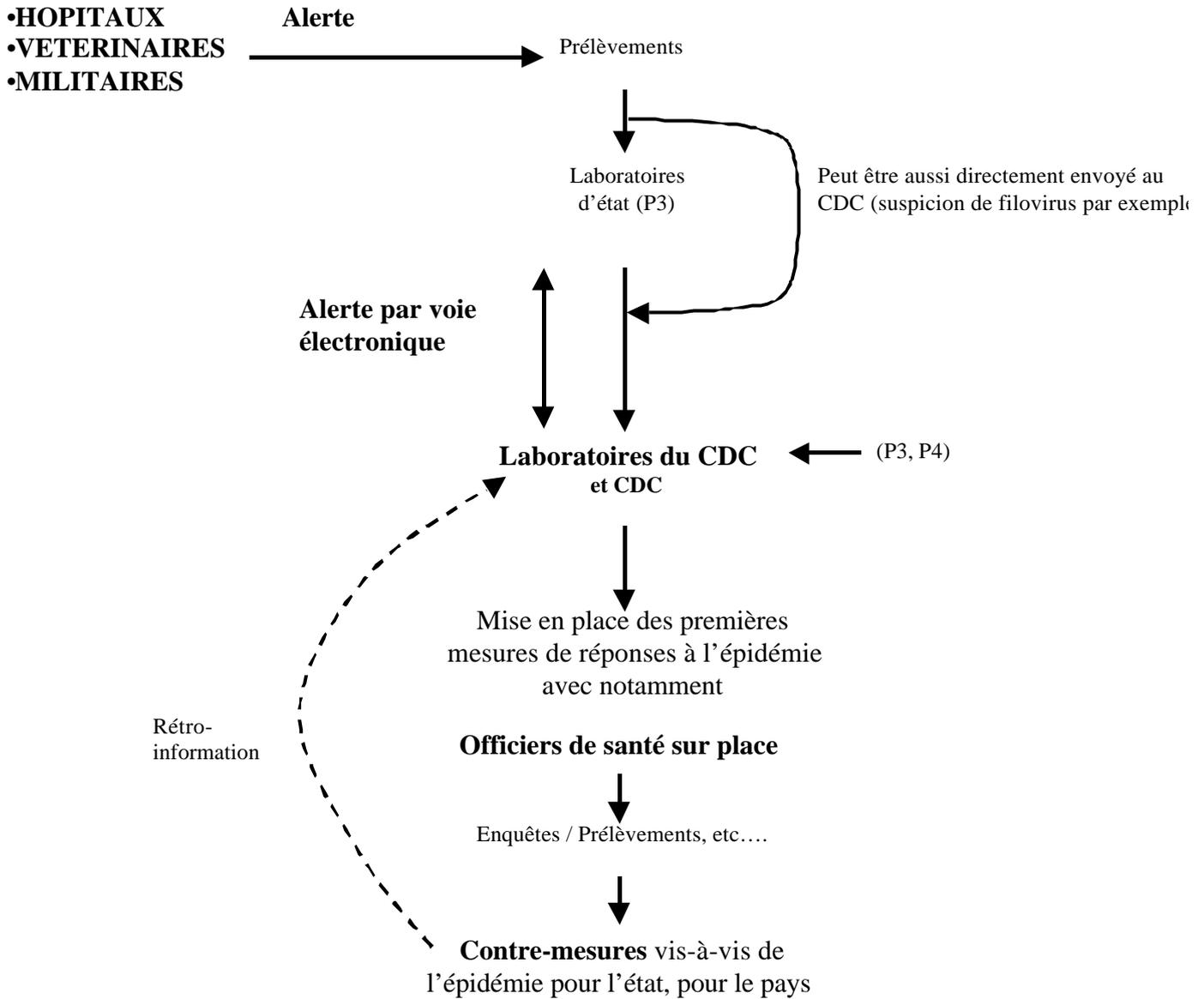
Plus spécifiquement pour l'Inserm il n'y a que peu d'ouvertures à ce jour, sauf si des équipes décident :

1. De se lancer dans un ou plusieurs des sujets suscités avec notamment des agents de classe A.
2. De faire du « drug design » et de rechercher l'effet des molécules présentes dans des banques anciennes ou à venir, sur des cibles spécifiques anciennes ou nouvelles. Cette recherche pourrait être faite, en coopération avec des unités du CNRS.
3. De faire du séquençage à grande échelle pour des espèces à risque

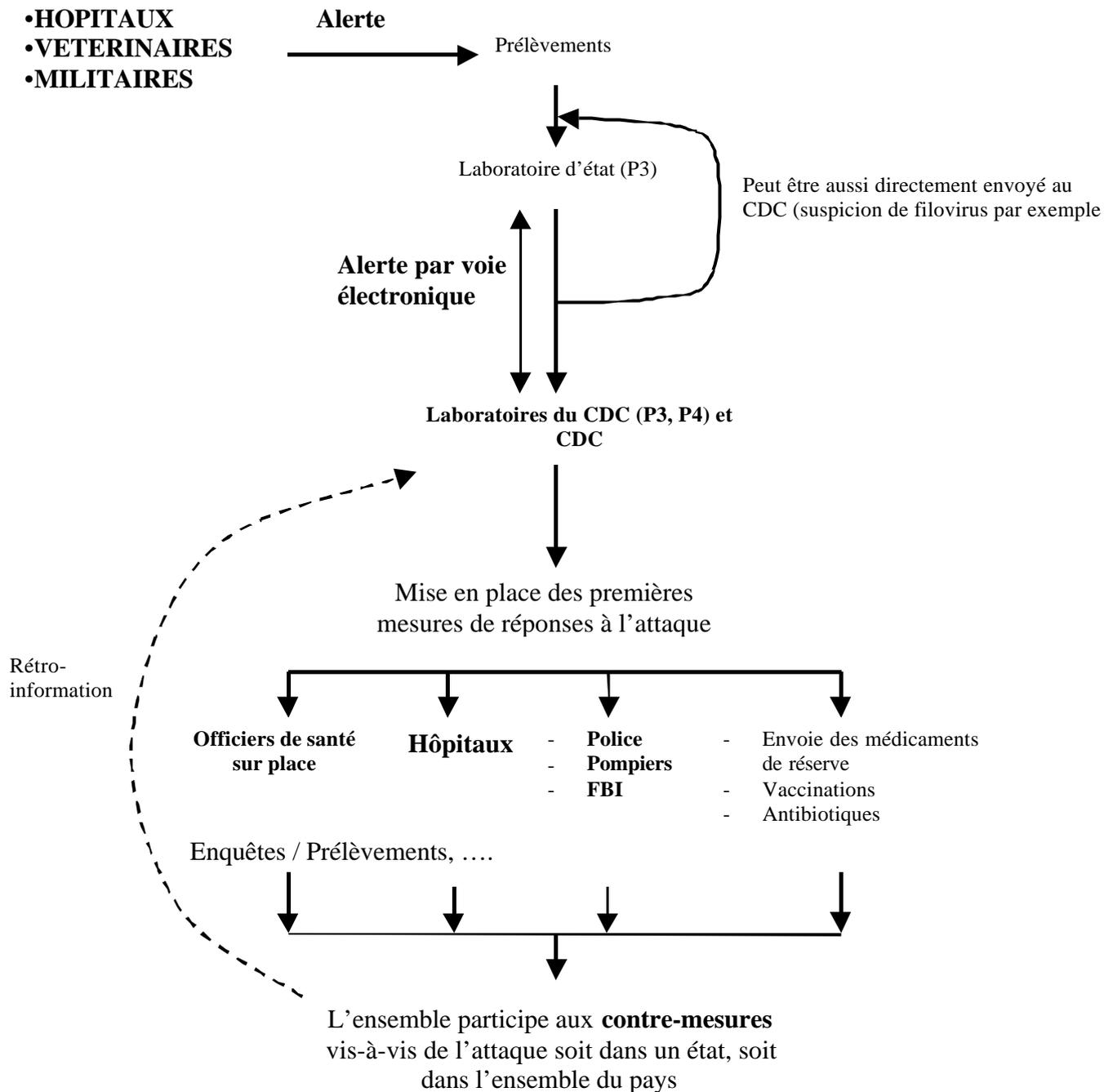
Conclusion

De manière générale, on croit comprendre qu'ils sont prêts à donner de l'argent sur les sujets qui ne sont que peu ou pas travaillés aux US. Dans ce sens, ils ont déjà une bonne photographie de ce qui sera fait aux US dans les années à venir et ils se réserveront (à juste titre) le droit de ne pas prendre des doublons, et ceci, même s'ils étaient meilleurs.

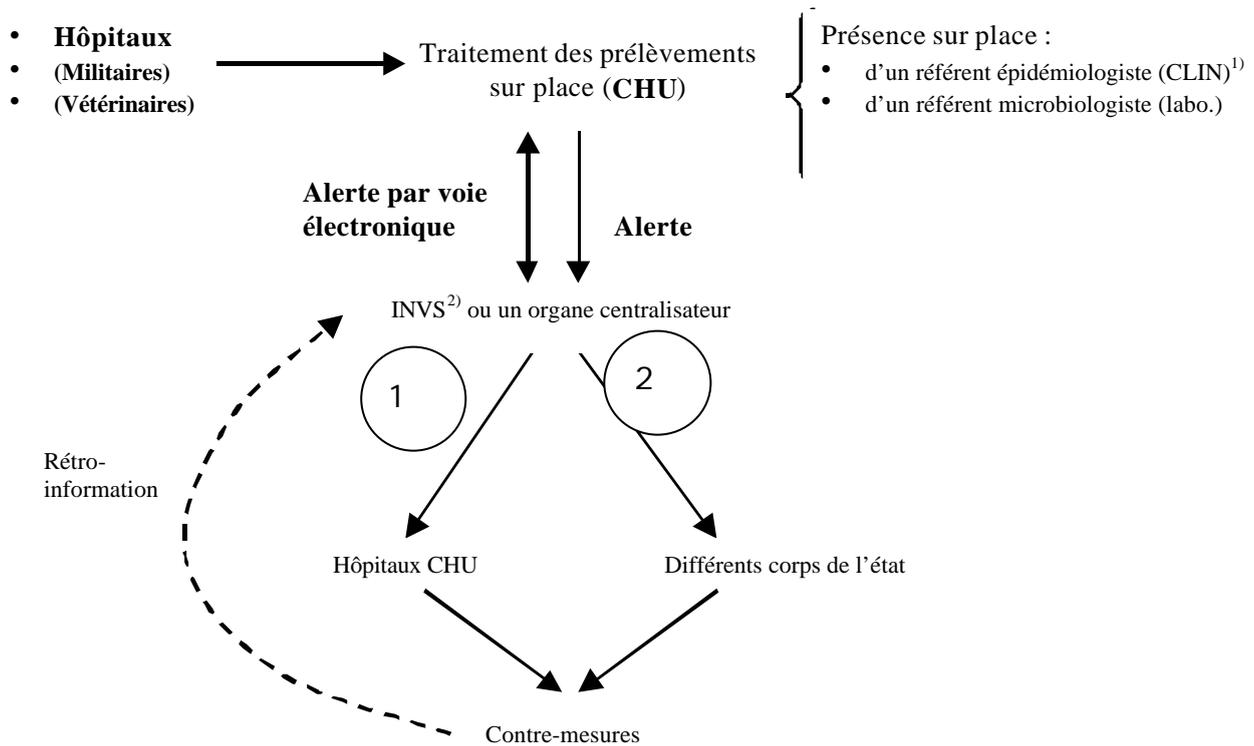
I] DETECTION ET CONTROLE DES EPIDEMIES (MODELE USA)



I] SCHEMA DU CONTROLE D'UNE ATTAQUE BIOTERRORISTE (MODELE USA)



III] SCHEMA DE CONTROLE D'UNE EPIDEMIE OU D'UNE ATTAQUE MICROBIOLOGIQUE BIOTERRORISTE EN FRANCE



1) : Equivalent de l'officier de santé américain.

2) : Décision pour la mise en route des contre-mesures : 1, 2, 1 + 2.



Note CDe ; Paris, le 25/11/2002

(9 pages)

**Compte-rendu de visite « French Biodefense Delegation »
à Atlanta (CDC, 18/11/02 et 19/11/02) et Washington (NIAID/NIH,
20/11/02 et DHHS 21/11/02)**

Délégation Française conduite par Didier Raoult

Composition de la Délégation : Devaux Christian (responsable bio-terrorisme CNRS), Drucker Jacques (Ambassade de France), Gutmann Laurent (responsable bio-terrorisme INSERM), Pau Bernard (CNRS, Directeur SDV ; présent uniquement le 20 et le 21/12/02), Raoult Didier (responsable bio-terrorisme Ministère)

Le CDC d'Atlanta

<http://www.cdc.gov>

1946 : création du **CDC** (Centers for Disease Control and prevention) pour répondre aux besoins de l'armée américaine.

Objectif à l'origine : protéger les troupes U.S. contre des pathologies infectieuses (malaria en particulier)

1951 : création des **EIS (Epidemic Intelligence Services)** ; il s'agit de groupes d'épidémiologistes qui sont chargés de la surveillance épidémiologique et du diagnostic. Chaque année le CDC forme environ 70 « new trainees » qui deviennent des « EIS officers ». Les « EIS officers » sont affectés dans des **EOC (Emergency Operation Centers)**.

Le CDC aujourd'hui :

Dirigé par : **Julie L. Gerberding** (M.D., M.P.H.) B.A . Chemistry ; M.D. degree à Cleveland University ; Internship à UCSF ; MPH en 1990 à University California Berkeley ; Associate Professor of Medicine (Infectious Diseases) à Emory University (Atlanta) ; Recrutée par le CDC en 1998 ; Directeur-Adjoint du National Center for Infectious Diseases elle a participé aux travaux sur le bioterrorisme à l'anthrax en 2001. Actuellement Directrice du CDC (où elle succède à Jeffrey P. Koplan).

Compte environ **9000 employés** dont les **2/3 au CDC d'Atlanta** (les autres sont affectés dans les « **State Surveillance Public Health Laboratories** » et les EOC)

La mission du CDC est à la fois une mission de surveillance au niveau National et une mission plus globale de suivi des épidémies et des maladies émergentes (avec des plates-formes en Thaïlande, en Egypte –Naval Department, Cairo-, en Amérique

du Sud, et une plate-forme Africaine qui sera mise en place soit au Kenya soit en Ouganda).

Depuis le 11 septembre 2001 la **priorité absolue du CDC concerne le Bioterrorisme** auquel le gouvernement américain consacre **4000 milliards de \$.**

Le CDC peut compter sur **46 « State Surveillance Public Health Laboratories »** (46 sur les 50 Etats de l'union) et les **12 « Emergency Operation Centers ».**

La question du **Bioterrorisme est traitée principalement par le NCID « National Center for Infectious Diseases »**

Le NCID est dirigé par : James M. Hughes (M.D.)

La recherche au CDC est organisée par « National Center » et « Program » :

- National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities ; Dir. Jose F. Cordero
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion ; Dir. James S. Marks
- National Center for Environmental Health ; Dir. Richard J. Jackson
- National Center for Health Statistics ; Dir. Edward J. Sondik
- National Center for Infectious Diseases ; Dir. James M. Hughes**
- National Center for Injury Prevention and Control ; Dir. Suzanne Binder
- National Center for HIV,STD, and TB Prevention ; Dir. Harold W. Jaffe
- National Institute for Occupational Safety and Health ; Dir. John Howard
- Epidemiology Program Office ; Dir. Stephen B. Thacker
- National Immunization Program ; Dir. Walter A. Orenstein
- Public Health Practice Program Office ; Dir. Edward L. Backer

Biodefense au CDC aujourd'hui :

La recherche sur le Bio-terrorisme est coordonnée par le **NCID « National Center for Infectious Diseases »**. Elle porte sur plusieurs aspects :

- Recherches fondamentales sur les agents de classe A et B (principalement Smallpox, bacillus anthracis, et clostridium botulinum toxin)
- Surveillance : le **« Pre-event »** : « Syndromic surveillance parameters »
- Organisation de la réponse : le **« Post-event »** : « Exposure investigation ; Clinical specimens ; Drug therapy ».

Liste CDC des principaux agents du bio-terrorisme (<http://www.bt.cdc.gov/Agent/agentlist.asp>)

Classe A

Bacillus anthracis (Anthrax)

Clostridium botulinum toxin (Botulism)

Yersinia pestis (Plague)

Variola major (Smallpox)

Francisella tularensis (Tularemia)

Filoviruses and Arenaviruses (Ebola, Marburg, Lassa, Machupo, Crimée-Congo)

Classe B

Brucella species (Brucellosis)

Clostridium perfringens toxin

Salmonella, E. Coli, Shigella

Coxiella burnetii (Q fever)

Ricin toxin

Rickettsia (Typhus fever)

Viral encephalitis viruses

Water safety threats (e.g. Vibrio Cholerae)

Classe C

Emerging infectious diseases (e.g., Hantavirus)

Définitions d'un agent de B.T. par le NIAID :

Microbes and their Products as Agents of Bioterrorism

- High morbidity and mortality
- Potential for person-to-person transmission, directly or by vector
- Low infective dose and high infectivity by aerosol, with a commensurate ability to contaminate food and water supplies
- Lack of a specific diagnostic test and/or effective treatment
- Lack of a safe and effective vaccine
- Potential to cause anxiety in the public and in health care workers
- Potential to be weaponized

Le NCID est dirigé par : **James M. Hughes** (M.D.) B.A. en 1966 ; M.D. en 1971 à Stanford University ; Residency en médecine interne à University of Washington et Fellowship en maladies infectieuses à University of Virginia ; 1973 : EIS officer au CDC ; 1992 : Directeur NCID. Assitant Surgeon General.

James M. Hughes : Tel 404-639-3401 ; Fax 404-639-3039 ; e-mail : jmh2@cdc.gov

L'organisation de la réponse est coordonnée par **le BPRP « Bioterrorism Preparedness and Response Program »** : dirigé par Charles Schable , contact Sam R. Perry Tel 404-639-0386; Fax 404-639-0382; e-mail : srp2@cdc.gov dans lequel on trouve **le LRN « Laboratory Response Network for Bioterrorism »** : <http://www.bt.cdc.gov> contact Richard B. Kellogg : Tel 404-639-0392 ; Fax 404-639-0382 ; e-mail : rbk1@cdc.gov et **l'EPO « Epidemiology Program Office »/EIS « Epidemic Intelligence Service »** dirigé par Douglas Hamilton Tel 404-639-4774; Fax 404-639-1362; e-mail : dhh0@cdc.gov avec un service particulier le **NEDSS (National Electronic Disease Surveillance System)** lequel utilise le EARS « Early Aberration Detection System »

Fonctionnement du EARS :

Documenté sur la base de **déclarations des cliniciens** qui complètent une fiche « **Enhanced surveillance project** » :

Patient visit date
Patient age
Time
Upper or lower respiratory tract infection with fever
Diarrhea/gastroenteritis (including vomiting, abdominal pain, or any other GI distress)
Rash with fever (must have both)
Sepsis or non-traumatic shock
Meningitis, encephalitis or unexplained acute encephalopathy/delirium
Botulism-like syndrome (cranial nerve impairment and weakness)
Unexplained death with history of fever
Lymphadenitis with fever
Localized cutaneous lesion (with at least one of the following : Pruritic maculopapular rash ; acute ulcer ; Eschar)
Myalgia with fever/rigors and malaise

Le LRN est organisé avec des liens sur les laboratoires de microbiologie des hôpitaux, des labos d'Etat, des services « Public Health », FDA, militaires, vétérinaires, etc.

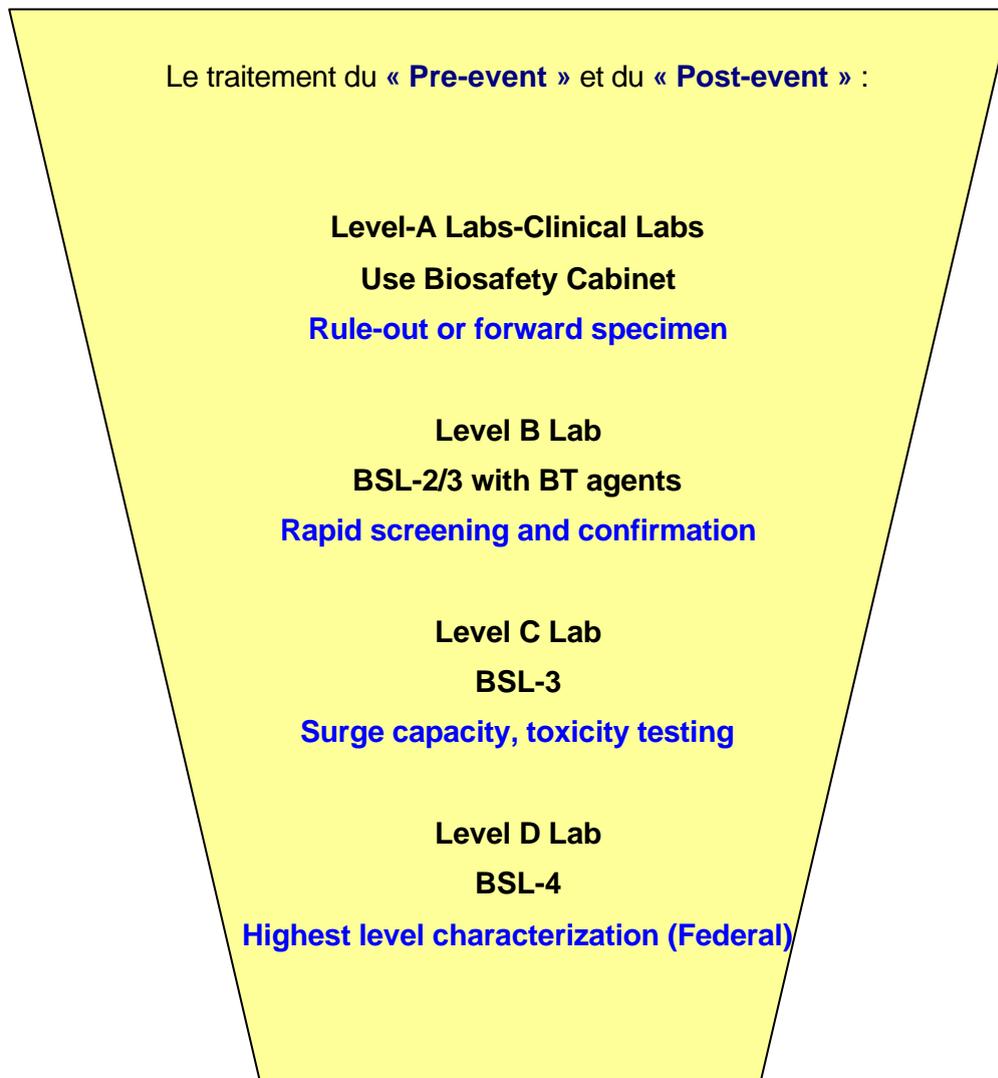
Le résultat du questionnaire « enhanced surveillance project » est envoyé au « **State Epidemiologist** » et au CDC

Le system EARS crible de façon automatique les « aberrations » suivant des critères qui peuvent être modulés. **Dès que nécessaire l'EARS déclenche une alerte au CDC**

Plus de **110 laboratoires** « State and local public health laboratories, military labs, Federal Labs » ont accès aux données du LRN

Les partenaires du LRN :

- Clinical laboratories (state-based level A registries)
 - State and local (city and county) Public Health Laboratories
 - Association of Public Health Laboratories
 - American Society for Microbiology and College of American Pathologists
 - Military Medical Centers (OTSG, Department of Defense)
 - USAMRIID, AFIP, NAMRC (Department of Defense)
 - FBI and Secret Service (Law Enforcement and Intel)
 - CDC, FDA, NIH (Department of Health and Human Services)
 - Lawrence Livermore National Laboratory (Department of Energy)
 - APHIS and FSIS (Department of Agriculture)
 - Environmental Protection Agency
- Foreign partnership
- WHO
 - Canada (HC/Winnipeg and DRES/Medecine Hat)
 - UK (CAMR/PortonDown)
 - Australia



Agents de Catégorie B : 46 des 50 « State Labs » disposent d'un P3

et peuvent traiter un acte B.T. classe B

103 labos peuvent confirmer un BT anthrax

96 labos peuvent confirmer un BT Francisella tularensis

95 labos peuvent confirmer un BT Yersinia pestis

41 labos peuvent confirmer un BT Brucella

26 labos peuvent confirmer un BT Clostridium toxin

Agents de Catégorie A : seul le CDC d'Atlanta qui dispose d'un P4 traite un B.T. classe A. Cependant, **6 autres laboratoires** peuvent traiter les cas de **smallpox**

-15 hôpitaux disposent d' « **Emergency room** » (**ER**) ; L'EIS du CDC dispose de **12 EOC** (« **Emergency Operating Center** ») qui peuvent intervenir partout aux USA

sous 10h (ils disposent tous de stocks importants d'antibiotiques qui permettent de traiter 20 000 000 de personnes en 60 jours).

- En juin 2003 les services de santé U.S. devraient pouvoir disposer de 200 000 000 de doses vaccinales contre Smallpox.

Le NIH/NIAID

<http://www.nih.gov>

Le NIH et le NIAID aujourd'hui :

NIH - Dirigé par : **Elias Zerhouni** (M.D.) 51 ans. 1985 : Consultant de la Maison Blanche. 1988 : consultant WHO ; depuis 1998 Scientific advisor NCI. Vice-doyen de John Hopkins University School of Medicine

NIAID – Dirigé par : **Anthony S. Fauci** (M.D.). Né à Brooklyn, NY. M.D. en 1966 à Cornell University. Internship à New York. 1968 : Clinical Associate au NIAID. 1980 : Chief Lab. Immunoregulation. 1984 : Directeur du NIAID. « Advisor » pour le Bio-terrorisme auprès du Président des USA.

Compte environ ? ? **employés**

Le budget du NIAID est de 4000 milliards de \$.

Biodefense au NIAID aujourd'hui :

La recherche sur le Bio-terrorisme est coordonnée par le **NIAID « National Institute of Allergy and Infectious Diseases »**.

Elle porte sur plusieurs aspects :

- Recherches fondamentales sur les agents de classe A et B (plague, Q Fever, Gram+ bacteria dans le Montana ; un nouveau bâtiment est en construction à Bethesda pour étudier les insectes-vecteurs)
- Vaccins (vaccin smallpox testé à Fort Dietricks)
- Molécules anti-virales, antibiotiques

L'organisation de la recherche est centrée sur le **DMID (« Division of Microbiology and Infectious Diseases »)** et la **DIR (« Division of Intramural Research »)**

Le **budget « Biodefense » du NIAID est de 250 milliards de \$** pour 1200 personnes

1/3 du budget va aux « P3 facilities »

1/3 du budget est utilisé pour les « trainees » (Post-doc en particulier)

1/3 du budget passe dans le fonctionnement

La Biodefense au NIAID (DMID et DIR)

- Division of Microbiology and Infectious Disease (DMID); Deputy Dir. : Pamela McInnes
- Office of Biodefense Research Affairs, DMID ; Chief : Ernest Takafuji
- International Research in Infectious Diseases, DMID ; Polly Sager
- Lab. of Viral Diseases, DIR ; Chief : Bernard Moss
- Vaccine Research Center : Dir. Gary J. Nabel

La DMID :

Objectif : Développement de réactifs :

- **Vaccins** (en particulier pour Smallpox –vaccin MVA-, Anthrax –travaux sur vaccin anthrax par protéines recombinantes-, et botulinium toxin). Actuellement la DMID dispose du 1/5 des doses nécessaires pour vacciner la totalité de la population U.S., mais il y a un problème majeur de licence sur ces produits.
- Des « **Drugs** », via des collaborations avec la FDA, l'U.S. Army, des « biotech companies »
- Produits pour le **diagnostic**

La DMID dispose de 80 personnes.

Contacts : [Karl A. Western](#), Ass. Director for International Research Tel 301.496.6721 ; Fax 301.402.3255 ; e-mail : KW18Q@NIH.GOV , [Pamela McInnes](#), Deputy-Director DMID, et [Ernest T. Takafuji](#), ex-militaire du Walter Reed, Director Office of Biodefense Research Affairs, Tel 301.496.1884 ; Fax 301.480.1594 ; e-mail etakafuji@niaid.nih.gov

Les projets « vaccins » (<http://www.vrc.nih.gov>) sont développés par le groupe de [Garry J. Nabel](#) Tel 301.496.1852 ; Fax 301.480.0274 ; e-mail : gnabel@nih.gov dans le **Vaccine Research Center** de Bethesda construit en 2001. Ce centre dispose de 50 milliards de \$ pour 150 personnes. Le centre a deux objectifs principaux :

- Un vaccin contre HIV
- Une contribution au programme de «Biodefense » (travaille en particulier sur l'immunogénicité des préparations « MVA » -Modified vaccine ; développé en Allemagne-, contre le smallpox ; le groupe Nabel travaille également sur les hemorrhagic fevers et dispose d'un modèle animal « Guinea Pig » pour tester un vaccin DNA sur Ebola).

La DIR :

Contacts : [Thomas J. Kindt](#), Director DIR Tel 301.496.3006 ; Fax 301.480.9324 ; e-mail tk9c@nih.gov

Objectif : développement des recherches sur :

- « animal models of infection »
- « Host immune response »
- « Innate immune response »
- « Ecology, epidemiology, and natural history studies »
- « Adjuvant discovery/development »
- « T and B cell Epitope Discovery »
- « Target identification »
- « Preclinical development »
- « Clinical evaluation »

Le projet « **Biodefense** » actuel envisage :



La mise en place du « **Homeland Security Department for Bioterrorism** »
(voir plus loin)



Mise en place du « **NIAID Blue Ribbon Panel** » groupe de **86 experts**



Le développement des recherches par la création de « **Grants Bioterrorism** »
(voir le site NIAID :
http://www.niaid.nih.gov/dmid/bioterrorism/fund_opp_table.htm)



Le développement de 6 à 12 Centres **Régionaux** « **Centers of Excellence for Bioterrorism and Emerging Diseases Research** »



La construction de **6 à 8 laboratoires P4**

- P4 NIH intramural
- P4 NIH Rocky Mountains
- P4 New York North
- P4 Davis California
- P4 Galvestone
- P4 CDC Atlanta (un bâtiment en construction actuellement doit accueillir 4 labos P4 et 4 labos P3 avec des animaleries P3/P4)
- P4 San Antonio, Texas (civil et Militaire « **Classified** »)

Pour compléter l'organisation actuelle qui est basée sur

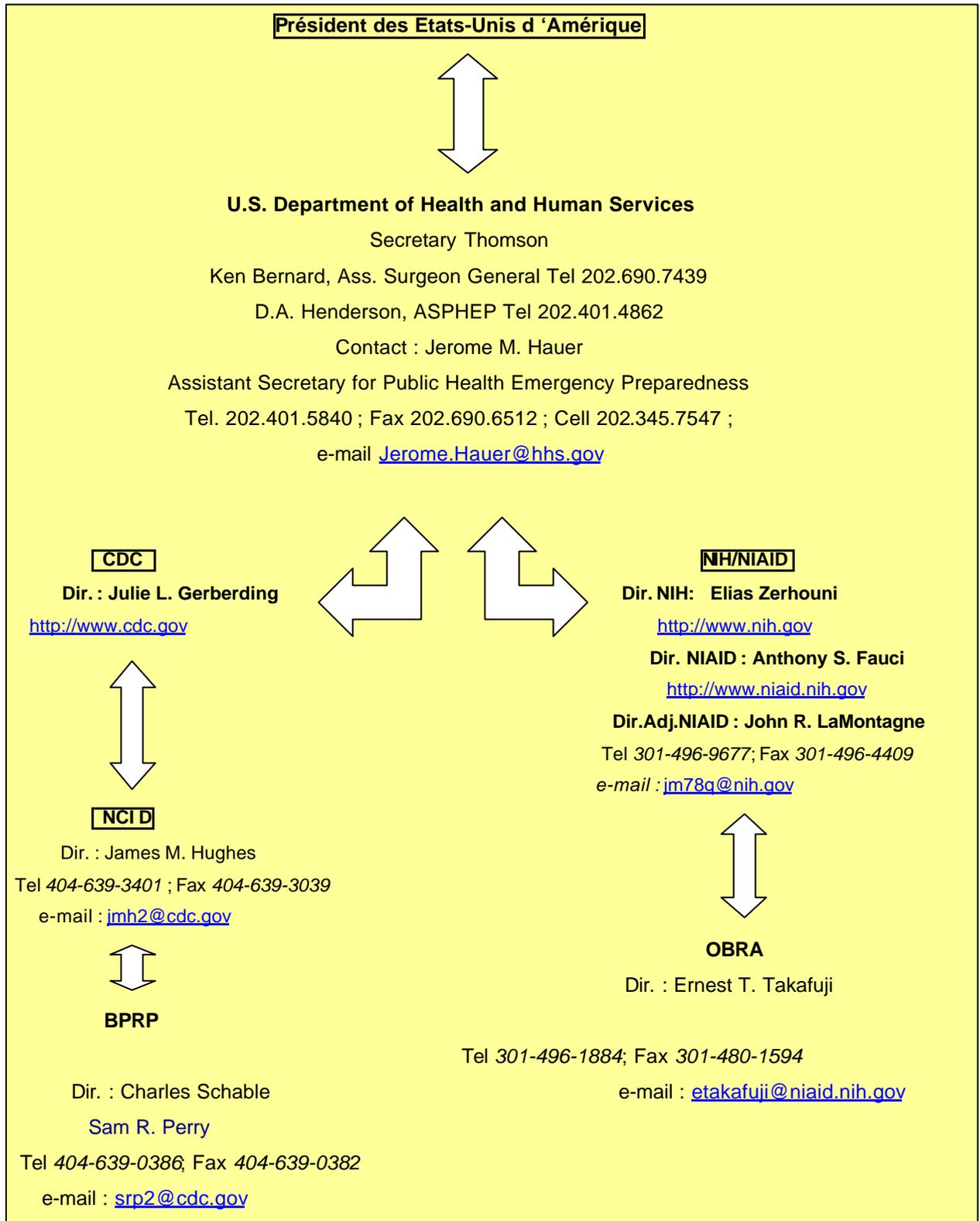
- P4 CDC, Atlanta
- P4 Fort Dietricks (Militaire « **Classified** »)



Le développement de collaborations internationales

- Canada
- Australie
- UK

Autres ? (le besoin urgent de P4 immédiatement disponibles pousse les U.S.A. à envisager d'ouvrir d'autres collaborations : La France en particulier avec le P4 de Lyon. Elle pourrait participer aux recherches sur Bacillus anthracis, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Brucella, Shigella, Coxiella burnetii, Rickettsia et Clostridium botulinum toxin. L'Europe dispose de 2 labs P4 en Allemagne –Hambourg et Marburg- ; 1 lab P4 en France –Lyon- ; 1 lab P4 en Suède ; 1 très gros lab P4 en Angleterre)



Le 20/11/2002 le « U.S. Congress » a voté **le regroupement des 22 « Agenciers » impliqués dans le Bio-terrorisme** dans une seule structure de coordination « **Homeland Security Department for Bioterrorism** » **qui comptera 100 000 employés**. La direction de cette structure devrait être confiée à monsieur Ridge (non confirmé à ce jour).

A noter cependant que le FBI et la CIA ne participent pas à cette future organisation anti-B.T., ce qui peut engendrer des problèmes (« bouclage » par le FBI des sites attaqués par les Bio-terroristes d'où des interventions plus difficiles pour le Department of Bioterrorism).

ANNEXES :

"Rapport sur le P4 français"

Bibliographie

PUBLICATIONS FRANCAISES

Virus de la VARIOLE, Catégorie A, Agent de Classe 4

1998-2002 : 518 articles, 2 articles en France

- 1: Levy-Bruhl D, Guerin N. The use of smallpox virus as a biological weapon: the vaccination situation in France. *Euro Surveill.* 2001 Nov;6(11):171-8.
- 2: Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. *Trends Microbiol.* 2001 Jan;9(1):15-8. Review

Virus EBOLA et MARBURG, catégorie A, Agent de Classe 4

1998-2002 : 256 articles, 34 articles en France

- 1: Sandrin V, Boson B, Salmon P, Gay W, Negre D, Le Grand R, Trono D, Cosset FL. Lentiviral vectors pseudotyped with a modified RD114 envelope glycoprotein show increased stability in sera and augmented transduction of primary lymphocytes and CD34+ cells derived from human and nonhuman primates. *Blood.* 2002 Aug 1;100(3):823-32.
- 2: Mavrakis M, Kolesnikova L, Schoehn G, Becker S, Ruigrok RW. Morphology of Marburg virus NP-RNA. *Virology.* 2002 May 10;296(2):300-7.
- 3: Baize S, Marianneau P, Georges-Courbot MC, Deubel V. Recent advances in vaccines against viral haemorrhagic fevers. *Curr Opin Infect Dis.* 2001 Oct;14(5):513-8. Review.
- 4: Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Stroher U, Klenk HD. Biosynthesis and role of filoviral glycoproteins. *J Gen Virol.* 2001 Dec;82(Pt 12):2839-48. Review.
- 5: Timmins J, Scianimanico S, Schoehn G, Weissenhorn W. Vesicular release of ebola virus matrix protein VP40. *Virology.* 2001 Apr 25;283(1):1-6.
- 6: Volchkov VE, Volchkova VA, Muhlberger E, Kolesnikova LV, Weik M, Dolnik O, Klenk HD. Recovery of infectious Ebola virus from complementary DNA: RNA editing of the GP gene and viral cytotoxicity. *Science.* 2001 Mar 9;291(5510):1965-9.
- 7: Baudin F, Petit I, Weissenhorn W, Ruigrok RW. In vitro dissection of the membrane and RNP binding activities of influenza virus M1 protein. *Virology.* 2001 Mar 1;281(1):102-8.
- 8: Zeller H, Bouloy M. Infections by viruses of the families Bunyaviridae and Filoviridae. *Rev Sci Tech.* 2000 Apr;19(1):79-91. Review.
- 9: Scianimanico S, Schoehn G, Timmins J, Ruigrok RH, Klenk HD, Weissenhorn W. Membrane association induces a conformational change in the Ebola virus matrix protein. *EMBO J.* 2000 Dec 15;19(24):6732-41.
- 10: Volchkov VE, Chepurinov AA, Volchkova VA, Ternovoj VA, Klenk HD. Molecular characterization of guinea pig-adapted variants of Ebola virus. *Virology.* 2000 Nov 10;277(1):147-55.
- 11: Basler CF, Wang X, Muhlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, Garcia-Sastre A, Palese P. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Oct 24;97(22):12289-94.

- 12: Dessen A, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Crystal structure of the matrix protein VP40 from Ebola virus. *EMBO J*. 2000 Aug 15;19(16):4228-36.
- 13: Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, Fisher-Hoch SP, Georges-Courbot MC, Lansoud-Soukate J, Capron M, Debre P, McCormick JB, Georges AJ. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet*. 2000 Jun 24;355(9222):2210-5.
- 14: Ruigrok RW, Schoehn G, Dessen A, Forest E, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Structural characterization and membrane binding properties of the matrix protein VP40 of Ebola virus. *J Mol Biol*. 2000 Jun 30;300(1):103-12.
- 15: Dessen A, Forest E, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Crystallization and preliminary X-ray analysis of the matrix protein from Ebola virus. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2000 Jun;56 (Pt 6):758-60.
- 16: Gonzalez JP, Nakoune E, Slenczka W, Vidal P, Morvan JM. Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microbes Infect*. 2000 Jan;2(1):39-44.
- 17: Volchkov VE, Volchkova VA, Stroher U, Becker S, Dolnik O, Cieplik M, Garten W, Klenk HD, Feldmann H. Proteolytic processing of Marburg virus glycoprotein. *Virology*. 2000 Mar 1;268(1):1-6.
- 18: Volchkova VA, Klenk HD, Volchkov VE. Delta-peptide is the carboxy-terminal cleavage fragment of the nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus. *Virology*. 1999 Dec 5;265(1):164-71.
- 19: Morvan JM, Deubel V, Gounon P, Nakoune E, Barriere P, Murri S, Perpete O, Selekou B, Coudrier D, Gautier-Hion A, Colyn M, Volchkov V. Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic. *Microbes Infect*. 1999 Dec;1(14):1193-201.
- 20: Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Klenk HD. The glycoproteins of Marburg and Ebola virus and their potential roles in pathogenesis. *Arch Virol Suppl*. 1999;15:159-69. Review.
- 21: Weissenhorn W, Dessen A, Calder LJ, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. Structural basis for membrane fusion by enveloped viruses. *Mol Membr Biol*. 1999 Jan-Mar;16(1):3-9. Review.
- 22: Volchkov VE, Volchkova VA, Chepurinov AA, Blinov VM, Dolnik O, Netesov SV, Feldmann H. Characterization of the L gene and 5' trailer region of Ebola virus. *J Gen Virol*. 1999 Feb;80 (Pt 2):355-62.
- 23: Wyers M, Formenty P, Cherel Y, Guigand L, Fernandez B, Boesch C, Le Guenno B. Histopathological and immunohistochemical studies of lesions associated with Ebola virus in a naturally infected chimpanzee. *J Infect Dis*. 1999 Feb;179 Suppl 1:S54-9.
- 24: Muhlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk HD, Becker S. Comparison of the transcription and replication strategies of marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol*. 1999 Mar;73(3):2333-42.
- 25: Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Experimental filovirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;235:117-43. Review.
- 26: Le Guenno B, Formenty P, Boesch C. Ebola virus outbreaks in the Ivory Coast and Liberia, 1994-1995. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;235:77-84.
- 27: Volchkov VE. Processing of the Ebola virus glycoprotein. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1999;235:35-47. Review.
- 28: Weissenhorn W, Carfi A, Lee KH, Skehel JJ, Wiley DC. Crystal structure of the Ebola virus membrane fusion subunit, GP2, from the envelope glycoprotein ectodomain. *Mol Cell*. 1998 Nov;2(5):605-16.

- 29: Prehaud C, Hellebrand E, Coudrier D, Volchkov VE, Volchkova VA, Feldmann H, Le Guenno B, Bouloy M. Recombinant Ebola virus nucleoprotein and glycoprotein (Gabon 94 strain) provide new tools for the detection of human infections. *J Gen Virol*. 1998 Nov;79 (Pt 11):2565-72.
- 30: Volchkova VA, Feldmann H, Klenk HD, Volchkov VE. The nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus is secreted as an antiparallel-orientated homodimer. *Virology*. 1998 Oct 25;250(2):408-14.
- 31: Volchkov VE, Volchkova VA, Slenczka W, Klenk HD, Feldmann H. Release of viral glycoproteins during Ebola virus infection. *Virology*. 1998 May 25;245(1):110-9.
- 32: Weissenhorn W, Calder LJ, Wharton SA, Skehel JJ, Wiley DC. The central structural feature of the membrane fusion protein subunit from the Ebola virus glycoprotein is a long triple-stranded coiled coil. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6032-6.
- 33: Volchkov VE, Feldmann H, Volchkova VA, Klenk HD. Processing of the Ebola virus glycoprotein by the proprotein convertase furin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 12;95(10):5762-7.
- 34: Klenk HD, Volchkov VE, Feldmann H. Two strings to the bow of Ebola virus. *Nat Med*. 1998 Apr;4(4):388-9.

Arenavirus, catégorie A, Agent de Classe 4

1998-2002 : 114 articles, 6 articles en France

- 1: Fulhorst CF, Milazzo ML, Carroll DS, Charrel RN, Bradley RD. Natural host relationships and genetic diversity of Whitewater Arroyo virus in southern Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Jul;67(1):114-8.
- 2: Charrel RN, Feldmann H, Fulhorst CF, Khelifa R, de Chesse R, de Lamballerie X. Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Sep 6;296(5):1118-24.
- 3: Baize S, Marianneau P, Georges-Courbot MC, Deubel V. Recent advances in vaccines against viral haemorrhagic fevers. *Curr Opin Infect Dis*. 2001 Oct;14(5):513-8. Review.
- 4: Fulhorst CF, Charrel RN, Weaver SC, Ksiazek TG, Bradley RD, Milazzo ML, Tesh RB, Bowen MD. Geographic distribution and genetic diversity of Whitewater Arroyo virus in the southwestern United States. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):403-7.
- 5: Charrel RN, de Lamballerie X, Fulhorst CF. The Whitewater Arroyo virus: natural evidence for genetic recombination among Tacaribe serocomplex viruses (family Arenaviridae). *Virology*. 2001 May 10;283(2):161-6.
- 6: Charrel RN, de Lamballerie X, De Micco P, Fulhorst CF. Nucleotide sequence of the pirital virus (family Arenaviridae) small genomic segment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Feb 9;280(5):1402-7.

Alphavirus, catégorie B, Agent de Classe 3

1998-2002 : 737 articles, 0 article en France

Hantavirus, catégorie C, Agent de Classe 3/4

1998-2002 : 450 articles, 3 articles en France

- 1: Murgue B, Domart Y, Coudrier D, Rollin PE, Darchis JP, Merrien D, Zeller HG. First reported case of imported hantavirus pulmonary syndrome in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2002 Jan;8(1):106-7.
- 2: Garin D, Peyrefitte C, Crance JM, Le Faou A, Jouan A, Bouloy M. Highly sensitive Taqman PCR detection of Puumala hantavirus. *Microbes Infect.* 2001 Jul;3(9):739-45.
- 3: Novo R, Gagnadoux MF, Le Guenno Y, Gubler MC, Niaudet P, Guyot C, Broyer M. Chronic renal failure after Puumala virus infection. *Pediatr Nephrol.* 1999 Nov;13(9):934-5.

Tick-borne encephalitis virus, catégorie C, Agent de Classe 3/4

1998-2002 : 155 articles, 1 article en France

- 1: Scaramozzino N, Crance JM, Drouet C, Roebuck JP, Drouet E, Jouan A, Garin D. NS3 protease of Langkat tick-borne flavivirus cleaves serine protease substrates. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 May 31;294(1):16-22

Tick-borne hemorrhagic fever virus, catégorie C, Agent de Classe 4

1998-2002 : 13 articles, 1 article en France

- 1: Charrel RN, Zaki AM, Attoui H, Fakeeh M, Billoir F, Yousef AI, de Chesse R, De Micco P, Gould EA, de Lamballerie X. Complete coding sequence of the Alkhurma virus, a tick-borne flavivirus causing severe hemorrhagic fever in humans in Saudi Arabia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 21;287(2):455-61.

Virus de la Fièvre jaune, catégorie C, Agent de Classe 3

1998-2002 : 398 articles, 11 article en France

- 1: Baize S, Marianneau P, Georges-Courbot MC, Deubel V. Recent advances in vaccines against viral haemorrhagic fevers. *Curr Opin Infect Dis.* 2001 Oct;14(5):513-8. Review.
- 2: Germe R, Crance JM, Garin D, Guimet J, Lortat-Jacob H, Ruigrok RW, Zarski JP, Drouet E. Heparan sulfate-mediated binding of infectious dengue virus type 2 and yellow fever virus. *Virology.* 2002 Jan 5;292(1):162-8.
- 3: Nathan N, Barry M, Van Herp M, Zeller H. Shortage of vaccines during a yellow fever outbreak in Guinea. *Lancet.* 2001 Dec 22-29;358(9299):2129-30.
- 4: Marianneau P, Georges-Courbot M, Deubel V. Rarity of adverse effects after 17D yellow-fever vaccination. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):84-5. Review.

- 5: Receveur MC, Thiebaut R, Vedy S, Malvy D, Mercie P, Bras ML. Yellow fever vaccination of human immunodeficiency virus-infected patients: report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep;31(3):E7-8.
- 6: Fournier-Caruana J, Poirier B, Garnier F, Fuchs F. In vitro potency assay for yellow fever vaccines: comparison of three vero cell lines sources. *Biologicals*. 2000 Mar;28(1):33-40.
- 7: Pisano MR, Mercier V, Deubel V, Tolou H. Complete nucleotide sequence and phylogeny of an American strain of yellow fever virus, TRINID79A. *Arch Virol*. 1999;144(9):1837-43.
- 8: Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 1999 Jun;60(6):1045-50.
- 9: Heraud JM, Hommel D, Hulin A, Deubel V, Poveda JD, Sarthou JL, Talarmin A. First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis*. 1999 May-Jun;5(3):429-32.
- 10: Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine*. 1999 Jan 21;17(3):283-5.
- 11: Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Kirn A, Deubel V. Differing infection patterns of dengue and yellow fever viruses in a human hepatoma cell line. *J Infect Dis*. 1998 Nov;178(5):1270-8.

Virus Nipah, catégorie C, Agent de Classe 3

1998-2002 : 518 articles, 0 article en France

EQUIPES FRANCAISES

Equipe de Lamballerie X, Charrel R, Tolou H. Unité des Virus Emergents (EA3292, IRD UR034, IFR48. Université de la Méditerranée, IMSTSSA Marseille

9 articles

- 1: Fulhorst CF, Milazzo ML, Carroll DS, Charrel RN, Bradley RD. Natural host relationships and genetic diversity of Whitewater Arroyo virus in southern Texas. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Jul;67(1):114-8.
- 2: Charrel RN, Feldmann H, Fulhorst CF, Khelifa R, de Chesse R, de Lamballerie X. Phylogeny of New World arenaviruses based on the complete coding sequences of the small genomic segment identified an evolutionary lineage produced by intrasegmental recombination. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Sep 6;296(5):1118-24.
- 3: Fulhorst CF, Charrel RN, Weaver SC, Ksiazek TG, Bradley RD, Milazzo ML, Tesh RB, Bowen MD. Geographic distribution and genetic diversity of Whitewater Arroyo virus in the southwestern United States. *Emerg Infect Dis.* 2001 May-Jun;7(3):403-7.
- 4: Charrel RN, de Lamballerie X, Fulhorst CF. The Whitewater Arroyo virus: natural evidence for genetic recombination among Tacaribe serocomplex viruses (family Arenaviridae). *Virology.* 2001 May 10;283(2):161-6.
- 5: Charrel RN, de Lamballerie X, De Micco P, Fulhorst CF. Nucleotide sequence of the pirital virus (family Arenaviridae) small genomic segment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Feb 9;280(5):1402-7.
- 6: Charrel RN, Zaki AM, Attoui H, Fakeeh M, Billoir F, Yousef AI, de Chesse R, De Micco P, Gould EA, de Lamballerie X. Complete coding sequence of the Alkhurma virus, a tick-borne flavivirus causing severe hemorrhagic fever in humans in Saudi Arabia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Sep 21;287(2):455-61.
- 7: Pisano MR, Mercier V, Deubel V, Tolou H. Complete nucleotide sequence and phylogeny of an American strain of yellow fever virus, TRINID79A. *Arch Virol.* 1999;144(9):1837-43.
- 8: Gonzalez JP, Nakoune E, Slenczka W, Vidal P, Morvan JM. Ebola and Marburg virus antibody prevalence in selected populations of the Central African Republic. *Microbes Infect.* 2000 Jan;2(1):39-44.
- 9: Charrel RN, de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antivir Res.* 2002.

Equipe Deubel V. Unite de biologie des infections virales émergentes, Institut Pasteur, 21, avenue Tony-Garnier, Lyon, France

5 articles

- 1: Marianneau P, Georges-Courbot M, Deubel V. Rarity of adverse effects after 17D yellow-fever vaccination. *Lancet.* 2001 Jul 14;358(9276):84-5. Review.
- 2: Baize S, Marianneau P, Georges-Courbot MC, Deubel V. Recent advances in vaccines against viral haemorrhagic fevers. *Curr Opin Infect Dis.* 2001 Oct;14(5):513-8. Review.

3: Morvan JM, Deubel V, Gounon P, Nakoune E, Barriere P, Murri S, Perpete O, Selekon B, Coudrier D, Gautier-Hion A, Colyn M, Volehkov V. Identification of Ebola virus sequences present as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic. *Microbes Infect.* 1999 Dec;1(14):1193-201.

4: Heraud JM, Hommel D, Hulin A, Deubel V, Poveda JD, Sarthou JL, Talarmin A. First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis.* 1999 May-Jun;5(3):429-32.

5: Marianneau P, Steffan AM, Royer C, Drouet MT, Kirn A, Deubel V. Differing infection patterns of dengue and yellow fever viruses in a human hepatoma cell line. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178(5):1270-8.

Equipe Volchkov V. Lyon, France

16 articles

1: Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Stroher U, Klenk HD. Biosynthesis and role of filoviral glycoproteins. *J Gen Virol.* 2001 Dec;82(Pt 12):2839-48. Review.

2: Volchkov VE, Volchkova VA, Muhlberger E, Kolesnikova LV, Weik M, Dolnik O, Klenk HD. Recovery of infectious Ebola virus from complementary DNA: RNA editing of the GP gene and viral cytotoxicity. *Science.* 2001 Mar 9;291(5510):1965-9.

3: Volchkov VE, Chepurnov AA, Volchkova VA, Ternovoj VA, Klenk HD. Molecular characterization of guinea pig-adapted variants of Ebola virus. *Virology.* 2000 Nov 10;277(1):147-55.

4: Basler CF, Wang X, Muhlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, Garcia-Sastre A, Palese P. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Oct 24;97(22):12289-94.

5: Leroy EM, Baize S, Volchkov VE, Fisher-Hoch SP, Georges-Courbot MC, Lansoud-Soukate J, Capron M, Debre P, McCormick JB, Georges AJ. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet.* 2000 Jun 24;355(9222):2210-5.

6: Volchkov VE, Volchkova VA, Stroher U, Becker S, Dolnik O, Cieplik M, Garten W, Klenk HD, Feldmann H. Proteolytic processing of Marburg virus glycoprotein. *Virology.* 2000 Mar 1;268(1):1-6.

7: Volchkova VA, Klenk HD, Volchkov VE. Delta-peptide is the carboxy-terminal cleavage fragment of the nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus. *Virology.* 1999 Dec 5;265(1):164-71.

8: Feldmann H, Volchkov VE, Volchkova VA, Klenk HD. The glycoproteins of Marburg and Ebola virus and their potential roles in pathogenesis. *Arch Virol Suppl.* 1999;15:159-69. Review.

9: Volchkov VE, Volchkova VA, Chepurnov AA, Blinov VM, Dolnik O, Netesov SV, Feldmann H. Characterization of the L gene and 5' trailer region of Ebola virus. *J Gen Virol.* 1999 Feb;80 (Pt 2):355-62.

10: Muhlberger E, Weik M, Volchkov VE, Klenk HD, Becker S. Comparison of the transcription and replication strategies of marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems. *J Virol.* 1999 Mar;73(3):2333-42.

11: Volchkov VE. Processing of the Ebola virus glycoprotein. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;235:35-47. Review.

- 12: Prehaud C, Hellebrand E, Coudrier D, Volchkov VE, Volchkova VA, Feldmann H, Le Guenno B, Bouloy M. Recombinant Ebola virus nucleoprotein and glycoprotein (Gabon 94 strain) provide new tools for the detection of human infections. *J Gen Virol*. 1998 Nov;79 (Pt 11):2565-72.
- 13: Volchkova VA, Feldmann H, Klenk HD, Volchkov VE. The nonstructural small glycoprotein sGP of Ebola virus is secreted as an antiparallel-orientated homodimer. *Virology*. 1998 Oct 25;250(2):408-14.
- 14: Volchkov VE, Volchkova VA, Slenczka W, Klenk HD, Feldmann H. Release of viral glycoproteins during Ebola virus infection. *Virology*. 1998 May 25;245(1):110-9.
- 15: Volchkov VE, Feldmann H, Volchkova VA, Klenk HD. Processing of the Ebola virus glycoprotein by the proprotein convertase furin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 12;95(10):5762-7.
- 16: Klenk HD, Volchkov VE, Feldmann H. Two strings to the bow of Ebola virus. *Nat Med*. 1998 Apr;4(4):388-9.

Equipe Ruigrok, Weissenhorn. EMBL Grenoble Outstation, Grenoble France.

11 articles

- 1: Mavrakis M, Kolesnikova L, Schoehn G, Becker S, Ruigrok RW. Morphology of Marburg virus NP-RNA. *Virology*. 2002 May 10;296(2):300-7.
- 2: Timmins J, Scianimanico S, Schoehn G, Weissenhorn W. Vesicular release of ebola virus matrix protein VP40. *Virology*. 2001 Apr 25;283(1):1-6.
- 3: Baudin F, Petit I, Weissenhorn W, Ruigrok RW. In vitro dissection of the membrane and RNP binding activities of influenza virus M1 protein. *Virology*. 2001 Mar 1;281(1):102-8.
- 4: Scianimanico S, Schoehn G, Timmins J, Ruigrok RH, Klenk HD, Weissenhorn W. Membrane association induces a conformational change in the Ebola virus matrix protein. *EMBO J*. 2000 Dec 15;19(24):6732-41.
- 5: Dessen A, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Crystal structure of the matrix protein VP40 from Ebola virus. *EMBO J*. 2000 Aug 15;19(16):4228-36.
- 6: Ruigrok RW, Schoehn G, Dessen A, Forest E, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Structural characterization and membrane binding properties of the matrix protein VP40 of Ebola virus. *J Mol Biol*. 2000 Jun 30;300(1):103-12.
- 7: Dessen A, Forest E, Volchkov V, Dolnik O, Klenk HD, Weissenhorn W. Crystallization and preliminary X-ray analysis of the matrix protein from Ebola virus. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2000 Jun;56 (Pt 6):758-60.
- 8: Weissenhorn W, Dessen A, Calder LJ, Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. Structural basis for membrane fusion by enveloped viruses. *Mol Membr Biol*. 1999 Jan-Mar;16(1):3-9. Review.
- 9: Weissenhorn W, Carfi A, Lee KH, Skehel JJ, Wiley DC. Crystal structure of the Ebola virus membrane fusion subunit, GP2, from the envelope glycoprotein ectodomain. *Mol Cell*. 1998 Nov;2(5):605-16.
- 10: Weissenhorn W, Calder LJ, Wharton SA, Skehel JJ, Wiley DC. The central structural feature of the membrane fusion protein subunit from the Ebola virus glycoprotein is a long triple-stranded coiled coil. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 May 26;95(11):6032-6.

11: Germe R, Crance JM, Garin D, Guimet J, Lortat-Jacob H, Ruigrok RW, Zarski JP, Drouet E. Heparan sulfate-mediated binding of infectious dengue virus type 2 and yellow fever virus. *Virology*. 2002 Jan 5;292(1):162-8.

Equipe Zeller H. Centre National de Référence, Lyon France.

2 articles

1: Murgue B, Domart Y, Coudrier D, Rollin PE, Darchis JP, Merrien D, Zeller HG. First reported case of imported hantavirus pulmonary syndrome in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2002 Jan;8(1):106-7.

2: Nathan N, Barry M, Van Herp M, Zeller H. Shortage of vaccines during a yellow fever outbreak in Guinea. *Lancet*. 2001 Dec 22-29;358(9299):2129-30.

Equipe Garin D, Jouan A, CRSSA Grenoble France.

2 articles

1: Garin D, Peyrefitte C, Crance JM, Le Faou A, Jouan A, Bouloy M. Highly sensitive Taqman PCR detection of Puumala hantavirus. *Microbes Infect*. 2001 Jul;3(9):739-45.

2: Scaramozzino N, Crance JM, Drouet C, Roebuck JP, Drouet E, Jouan A, Garin D. NS3 protease of Langkat tick-borne flavivirus cleaves serine protease substrates. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 May 31;294(1):16-22



ministère

jeunesse
éducation
recherche

ministère délégué
recherche et nouvelles
technologies

LA DIRECTRICE DE LA RECHERCHE

Paris, le 03/03/03

Affaire suivie par: Jean-Pierre Lafont
Tél. : 01 55 55 99 15 - Fax : 01 55 55 97 67
Courriel : jean-pierre.lafont@recherche.gouv.fr

A Mrs les participants à la réunion du 03/02:
B. Bigot, directeur de cabinet, MRNT, G. Bloch, conseiller au cabinet, MRNT, J.-P. Lafont, conseiller DR, MRNT, D. Raoult, expert, M. Girard, Fondation Mérieux, J.-P. Lévy, Institut Pasteur, P. Binder, médecin en chef, Service de Santé des Armées, L. Gutmann, Inserm, conseiller du DG, D. Pella, Inserm, Direction Régionale Lyon, B. Pau, Directeur SDV, CNRS, J. Rémilleux, UCB Lyon.

Objet: Relevé des points marquants et de décisions de la réunion "P4" du 03/02/03 salle B109 au MRNT

Chers collègues

- Depuis sa construction qu'elle a elle-même financée, la Fondation Mérieux a pris en charge le fonctionnement de cette grande infrastructure de recherche et la rémunération des personnels nécessaires à son fonctionnement, avec différents partenariats régis par des conventions, en particulier avec l'Institut Pasteur, l'IFR CERVI, l'UCB, le ministère de la Défense. Cette contribution de la Fondation était prévue pour une durée de 5 ans, qui prend fin en 2003. La Fondation ne souhaite plus assurer cette charge.
- Le MRNT considère qu'il est de l'intérêt de l'Etat de disposer de cet équipement et donc d'en prendre en charge le fonctionnement de base, en tant que grand équipement de recherche biologique accessible aux projets de recherche sur sélection de pertinence et de qualité scientifiques. Cet avis sur l'intérêt de la recherche publique est fondé sur un rapport du Pr. Raoult et confirmé par tous les présents. Cette prise en charge devra intervenir avant le 31/12/2003.
- Il est proposé que l'Inserm assure, pour le compte de l'Etat, la responsabilité de fonctionnement du P4. Un budget spécifique lui sera alloué à cet effet par le MRNT. Ce budget de base, incluant les coûts de personnel, est estimé à 1,6 M€.
- Si cet investissement de l'Etat en relais de la Fondation est bien du ressort du MRNT, il doit également prendre en compte les besoins des ministères chargés de la Défense et de la Santé. En effet, outre les activités de recherche qui y sont et seront conduites, cet équipement devra répondre aux demandes prioritaires de défense nationale, déjà régies par une convention, et permettre le fonctionnement des deux CNR dont l'activité en requiert l'usage (Arbovirus, Fièvres hémorragiques). Les donneurs d'ordre ministériels devront en ce cas assumer le coût des prestations exigées. L'accès des CNR devra être régi par une convention P4/Santé/IP, ce qui n'est pas le cas actuellement.

1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05
<http://www.recherche.gouv.fr>

□ Des prestations de service peuvent abonder le budget de base, mais celui-ci ne doit pas dépendre de telles prestations.

□ Le Directeur du Laboratoire P4 sera nommé par le DG de l'Inserm, avec accord du MRNT et de la direction de l'organisme dont dépend la personne désignée si celle-ci n'appartient pas à l'Inserm.

□ Dans ces perspectives, trois niveaux devront être considérés dans l'utilisation du P4 :

- Niveau local, prioritaire hors réquisition par le ministère de la Défense : besoins de la ou des équipe(s) de recherche basée(s) sur le site et devant bénéficier d'un quota de temps d'occupation. Ces équipes font l'objet d'une sélection initiale sur projet.
- Niveau national : accès à d'autres utilisateurs scientifiques dans le cadre d'un appel d'offres ad hoc.
- Niveau international : accès à des équipes scientifiques de pays étrangers pour des travaux exigeant ce type d'équipement, si possible en collaboration avec des équipes françaises, en particulier (mais pas exclusivement) dans le cadre de l'Union Européenne.

Dans tous les cas, les programmes retenus auront été soumis à une sélection scientifique rigoureuse, et leurs résultats seront évalués a posteriori dans les mêmes conditions. Pour le niveau local l'allocation d'un accès à l'installation sera décidée pour une durée suffisamment longue pour être compatible avec la planification de l'activité d'une équipe et de sa mobilité géographique.

□ Les laboratoires de recherche publics ayant accès à l'équipement dans les conditions précisées ci-dessus n'auront à financer que le coût marginal de leurs travaux en P4, le coût de base étant assuré par le MRNT via l'Inserm. Les utilisateurs privés ou étrangers auront à prendre en charge sur facture le coût total de fonctionnement lié à la prestation. Si les travaux académiques sont conduits par un consortium franco-étranger, cette règle sera appréciée par le comité scientifique selon la nature de la convention liant les partenaires du consortium.

□ L'Institut Pasteur (IP), dont la convention avec la Fondation concernant le P4 expire au 31/08/2003, conduit déjà des travaux dans le P4, sur lequel est basée une de ses équipes. Il assume aussi une partie des frais de personnel nécessaires au fonctionnement de base, sur facturation de la Fondation. Son équipe de recherche joue en outre un rôle essentiel dans la mission de formation aux manipulations en conditions P4, en particulier sur demande du SSA. Il devra donc être déchargé des frais de personnel relatifs au fonctionnement de base qui lui incombent actuellement. Ses activités de recherche devront être soumises aux mêmes conditions de sélection et d'évaluation que celles de tout autre utilisateur scientifique du P4.

□ Les conditions d'intégration ou de reprise des personnels par l'Inserm devront être précisées par un travail commun Inserm/Fondation aboutissant à un projet soumis au MRNT.

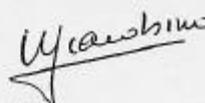
□ L'Inserm, la Fondation, le SSA et l'IP sont chargés de préparer une convention régissant le fonctionnement général et les conditions d'utilisation du P4. Cette convention servira de base à l'élaboration ultérieure d'une charte destinée aux utilisateurs.

□ La Fondation reste propriétaire de l'installation qu'elle a construite sur ses fonds propres et mettra gracieusement l'équipement à la disposition de l'Etat, dans le cadre d'une convention.

□ Le nom de l'installation restera laboratoire P4 "Jean Mérieux", conformément au souhait exprimé par le CA de la Fondation.

□ La Direction de la recherche est chargée de la coordination des actions relevant des décisions prises lors de cette réunion.

La Directrice



Elisabeth GASCOBINO

ANNEXES :

INFECTIOPOLES

**Evaluation du Coût d'une Unité de
Cryoconservation pour une Collection de
Microorganismes**



UNITE DE CRYOCONSERVATION

Objet

Disposer d'une unité de cryoconservation pouvant recevoir des éléments pathogènes de classe 3. (selon la classification de la CGG)

Cette unité devant être autonome aussi bien sur le conditionnement des échantillons que sur le suivi de conservation de ceux ci.

Conditions générales d'exploitation

Ces locaux devront répondre à certaines spécifications normatives et de sécurité à savoir (liste non exhaustive)

- Arrêté du 13 août 1996 sur les locaux à risques biologiques
- Contrôle d'environnement pour les locaux utilisant de l'azote liquide.
- Législation du travail sur le personnel isolé
-

De plus les fonctions à caractère stratégique aussi bien au titre scientifique qu'en regard du risque pour l'environnement nécessite la mise en place de protections complémentaires

- Détection incendie
- Détection intrusion et contrôle d'accès
- Introduction des matières en zone
- Evacuation des déchets par système validé avant traitement en autoclave et destruction par incinération.
- Désinfection des locaux sécurisée

Descriptif sommaire de l'équipement

- Local confiné, implanté dans un bâtiment existant avec un local de cryoconservation et une zone laboratoire ensemble en dépression à - 60Pa et contrôlé à - 100Pa.
- Parois extérieures en agglomérés de ciment de 20 cm.
- Surfaces intérieures parfaitement nettoyables, désinfectables avec congés d'angle et équipements affleurants. L'ensemble devant présenter des caractéristiques d'étanchéité de tout premier ordre.
- Revêtement de sol en lés PVC thermocollées soudées.
- Mise en place d'un système « BIOSAFE » pour conditionnement des déchets de la zone.
- Mise en place d'un guichet sécurisé pour l'introduction des échantillons
- Mise en place d'un guichet entre le laboratoire et la salle de cryoconservation pour le transfert des échantillons.
- Classe d'air dans le laboratoire et dans la salle de cryoconservation (10000 selon classification FDA) avec régulation thermique
 - 21 ° C + ou - 2° C
 - 16 ° C + 3 ° C

- Hiérarchie des pressions
 - Sas ville : + 10 Pa
 - Sas laboratoire ,Sas déchets : - 30 Pa
 - Laboratoire : - 60 Pa
 - Salle de cryocongélation : - 60 Pa
- Contrôle d'accès par digicode
- Contrôle taux d'oxygène dans le local de cryocongélation
- Contrôle de détection incendie.
- Contrôle d'intrusion.
- Traçabilité des paramètres et gestion de ceux ci sur automate programmable en communication sur superviseur existant ou autonome
- Introduction azote liquide par passe paroi isolé à double vanne manuelle

Budget local :

Y compris production frigorifique sur la base du plan croquis joint

- 199 000 € HT

Budget matériel:

PSM : 2u x 12 000 € = 24 000€

Cuves : 2u x 15 300€ = 30600€

Alimentation cuves = 22 000€

Soudeuse Type MAPI : 2u x 15 000€ = 30 000€

- Matériel : 106 600€ HT

TOTAL OPERATION : 305 600 € HT