

# LA SCIENCE EN QUESTION

PUBLIÉ DEPUIS 1973 - DÉCEMBRE 2023 - BULLETIN DE L'UPBM - TRIMESTRIEL - 12,50 €

TIRAGE:  
1350 exemplaires

© 2024 UPBM tous droits réservés

## **LA SCIENCE EN QUESTION**

« La Science en Question » est une rubrique qui a été créée en 2005 par Jean-Pierre GUÉHO qui a œuvré pendant de très nombreuses années pour la revue de l'UPBM, L'OPÉRON.

Il s'agit d'une rubrique qui paraît à la fin de chaque numéro de la revue depuis plus de dix ans ; la première page de « La Science en Question » figure dans le numéro 35 de L'OPÉRON. Comme l'avait imaginé Jean-Pierre, chaque rubrique est toujours assortie d'un jeu sous forme de quiz.

Nous avons choisi de vous proposer un « collector » reprenant les 74 rubriques qui ont été publiées de 2005 jusqu'à 2023. « La Science en Question » a été rédigée alternativement par trois collègues retraités : Jean-Pierre GUÉHO, Gérard COUTOULY et Jean-Paul BRUNET membres de l'UPBM, ce qui a permis de maintenir la diversité de ces petits articles.

En lisant ou en relisant les rubriques de ce fascicule, vous allez pouvoir, au travers de leur œuvre, (re-)découvrir des chercheurs célèbres qui ont contribué à l'histoire des sciences et de la biologie médicale : Jean DAUSSET, François JACOB, Jacques MONOD, Louis PASTEUR, Gaston RAMON, Alexandre YERSIN... et d'autres un peu moins connus du grand public tels que Jacques OUDIN, Louis BOËZ ou Stéphane LEDUC qui crut inventer la biologie synthétique, il y a 100 ans.

La place des femmes est soulignée dans le domaine des sciences biologiques avec des rubriques consacrées à Dorothy CROWFOOT-HODGKIN, Prix Nobel de chimie ou encore à l'injustement ignorée Rosalind FRANKLIN « la Dame noir de l'ADN » mais aussi à Marthe GAUTIER, victime de « l'effet Mathilda » à qui a été volée la découverte de la trisomie 21.

Un article est consacré à Alphonse LAVERAN et à la découverte, dès 1898, de l'agent du paludisme un autre à l'apparition d'une nouvelle génération de vaccins créés par Rino RAPPUOLI. Une rubrique originale a aussi été consacrée à la mystérieuse tumeur faciale transmissible du diable de Tasmanie.

La médecine et l'anatomie n'ont pas été oubliées : l'histoire de la médecine au Moyen Age et en Égypte Antique vous révélera sans doute des surprises. Récemment la première transplantation d'un cœur de porc à l'homme a été commentée dans une rubrique parue en 2022.

De nombreuses rubriques de la Science en Question sont consacrées à l'histoire des maladies infectieuses avant l'apparition du Covid : la syphilis, la peste (avec la mise en évidence récente de gènes protecteurs de la peste bubonique), la tuberculose, la typhoïde, le paludisme, l'histoire évolutive de l'hépatite B, ou encore la grippe espagnole.



**Dans « La Science en Question », vous trouverez bien sûr des articles sur l'évolution des biotechnologies : fermentation, chromatographie, stérilisation, vaccination... Les nouvelles techniques de biologie moléculaire, la thérapie génique, sont abordées dans plusieurs rubriques ainsi que la création de la première bactérie à génome synthétique de l'histoire des sciences. Il y a plusieurs années une rubrique avait aussi été consacrée à l'étonnante destinée des cellules immortelles d'Henrietta LACKS, cultivées dans des milliers de laboratoires de recherche.**

**Suite à l'apparition du Covid 19 plusieurs numéros de la rubrique parus en 2020 et 2021 ont été consacrés aux virus et aux pandémies avec en particulier le rôle des chauves-souris en tant que vecteurs d'infections virales. En 2022, un numéro a évoqué les 100 ans des biotechnologies. Une rubrique concerne les projets de culture de viande in vitro (Le premier foie gras produit *in vitro* a été testé par des gourmets !)**

**En 2023, le Covid a de nouveau été envisagé : Comment le SARS-CoV-2 infecte le système nerveux central. Une autre rubrique concerne l'apparition des cellules eucaryotes une histoire chorale mettant en jeu de nombreux « acteurs » et d'étonnantes associations. Enfin un numéro de l'Opéron consacré en 2023 à la ludopédagogie a été l'occasion de proposer aux lecteurs un Quiz avec des questions extraites de la Science en Question.**

**Bonne lecture !**

# LA SCIENCE EN QUESTION

- 1 - LA SYPHILIS : de la clinique à la biologie [JPG](#)
- 2 - Perles de verre : les microscopes de LEEUWENHOECK [JPG](#)
- 3 - Charles CHAMBERLAND : une histoire de spores [JPG](#)
- 4 - L'abbé Lazzaro SPALLANZANI : le préservatif pour grenouilles [JPG](#)
- 5 - Des moustiques et des hommes [JPG](#)
- 6 - La fermentation alcoolique : une polémique vitalistes – matérialistes [JPG](#)
- 7 - Paul KAMMERER et l'étreinte du crapaud accoucheur [JPG](#)
- 8 - Une brève histoire de la tuberculose [JPG](#)
- 9 - L'immunodéficience : des souris « nude » aux « enfants – bulle » [JPG](#)
- 10 - Les tiques : de minuscules « vampires », discrets mais dangereux [JPG](#)
- 11 - Le prix Nobel pour des souris knock-out [JPG](#)
- 12 - Élie METCHNIKOFF : l'histoire d'une idée [GC](#)
- 13 - Rosalind FRANKLIN, la dame noir de l'ADN [GC](#)
- 14 - La photographie microscopique : des lames de John Benjamin DANCER aux bibelots à secrets de René DAGRON [GC](#)
- 15 - Le cadeau de la méduse [GC](#)
- 16 - Le théâtre d'anatomie : de la cérisculpture à la plastination du corps [JPG](#)
- 17 - Il faut toujours essayer... SVEDBERG et l'hémoglobine [GC](#)
- 18 - La peste ou la colère de Dieu [JPG](#)
- 19 - Jean DAUSSET (1916 – 2009) et le système HLA [JPG](#)
- 20 - La souris de laboratoire a 100 ans [JPG](#)
- 21 - *Helicobacter pylori* : une aventure australienne [JPG](#)
- 22 - *Echinococcus multilocularis* et la maladie du renard [JPG](#)
- 23 - Ignace-Philippe SEMMELWEIS et l'infection manuportée [JPG](#)
- 24 - Un peu d'histoire de la médecine... [GC](#)



- 25 - Les cellules immortelles d'Henrietta LACKS **JPG**
- 26 - Le Nobel et les récepteurs Toll **JPG**
- 27 - Une séparation chromatographique **GC**
- 28 - Le premier gène artificiel fonctionnel **GC**
- 29 - Une autre découverte de BEADLE et TATUM **GC**
- 30 - BEADLE et TATUM encore et surtout, autrement **GC**
- 31 - 2012 : Prix littéraires et Pastoriens **GC**
- 32 - Du génie industriel **GC**
- 33 - A propos de la disparition de François JACOB **GC**
- 34 - De la dénomination... et le cas du parvovirus B 19 **GC**
- 35 - Pierre DESNUELLE et la lipase pancréatique **GC**
- 36 - Jacques OUDIN et la naissance de l'immunogénétique **JPG**
- 37 - Ne pas céder à la tentation **GC**
- 38 - Dorothy CROWFOOT-HODGKIN aux sources de la cristallographie biologique **GC**
- 39 - Les trois rencontres de Gaston RAMON avec la formaline **JPB**
- 40 - La rubrique qui fait BOUM ! **GC**
- 41 - La fièvre typhoïde vue par les médecins de l'Égypte antique **JPB**
- 42 - Physiologie de la reproduction vue par Claude GALIEN **JPB**
- 43 - La chronique qui fait BOUM-BOUM **GC**
- 44 - Les briques qui aimaient les bactéries ... **GC**
- 45 - Les séquences filigranes du génome de la bactérie JCV-syn1.0 **JPB**
- 46 - Pasteur et les maladies du vin **JPG**
- 47 - La « biologie synthétique » selon Stéphane LEDUC **JPB**
- 48 - Les débuts de la thérapie génique chez l'homme **JPB**
- 49 - Le « portrait-robot » de LUCA, notre dernier ancêtre commun **JPB**
- 50 - Les bactériophages : des découvertes de Félix d'Hérelle à la renaissance de la phagothérapie au début du XXIème siècle **JPB**
- 51 - Louis BOËZ, Le chercheur qui donna sa vie à ses travaux **JPB**

- 52 - 100<sup>e</sup> anniversaire de "l'Espagnole", cette grippe qui a fait plus de morts que la première guerre mondiale **JPB**
- 53 - Diagnostic de la tuberculose selon NATTAN-LARRIER (1905) **JPB**
- 54 - Santé publique et géographie : cartographier les maladies du Monde **JPB**
- 55 - Hemarina-M101, un transporteur d'oxygène thérapeutique provenant d'un ver marin **JPB**
- 56 - La mystérieuse tumeur faciale transmissible du Diable de Tasmanie **JPB**
- 57 - La découverte de la trisomie 21 en 1958 : Marthe GAUTIER et « l'effet Matilda » **JPB**
- 58 - La nouvelle génération de vaccins de Rino RAPPUOLI **JPB**
- 59 - La découverte de l'agent du paludisme par Alphonse LAVERAN **JPB**
- 60 - « Zéro d'ici 2030 » Un plan stratégique mondial pour éliminer la rage transmise par les chiens **JPB**
- 61 - Les leçons du SARS-COV-2 **JPB**
- 62 - Lèpre et peste – Confinement et quarantaine : deux leçons pour éviter la contagion au Moyen Âge **JPB**
- 63 - Prix Nobel de médecine et physiologie – Les découvertes sur les virus : 20 lauréats de 1951 à 2020 **JPB**
- 64 - Les relations entre l'homme et la chauve-souris dans un contexte biosécuritaire **JPB**
- 65 - La théorie des miasmes **JPB**
- 66 - Les 100 ans des biotechnologies **JPB**
- 67 - La première transplantation de cœur de porc chez l'homme **JPB**
- 68 - Hépatite B : une histoire évolutive des migrations humaines **JPB**
- 69 - La viande cultivée in vitro, viande de l'avenir ? **JPB**
- 70 - Les gènes protecteurs contre la peste bubonique **JPB**
- 71 - Le chromosome Y en voie de disparition ? **JPB**
- 72 - Le Quiz de la Science en Question **JPB**
- 73 - L'ancêtre des cellules eucaryotes était-il plusieurs ? **JPB**
- 74 - Comment les SARS-CoV-2 infecte le système nerveux central **JPB**



**LES AUTEURS DE LA RUBRIQUE « LA SCIENCE EN QUESTION »**

Jean-Pierre GUÉHO **JPG**

Gérard COUTOULY **GC**

Jean-Paul BRUNET **JPB**

# 1 LA SCIENCE EN QUESTION

## LA SYPHILIS : de la clinique à la biologie



Planche de l'atlas de Philippe RICORD.  
Chancre et ganglion incisé.

En 1792, face à l'épidémie de maladies vénériennes, l'Assemblée issue de la Révolution décide le rassemblement systématique des malades dans un établissement du faubourg Saint-Jacques, à Paris. Cet "hôpital des vénériens" changera d'appellation en 1836 pour devenir l'hôpital du Midi, avant de recevoir, en mars 1893, le nom de Philippe RICORD. Enfin, c'est en 1902 que l'hôpital Ricord sera annexé à son voisin, l'hôpital Cochin.

Philippe RICORD (1800-1889) entre en 1831 à l'hôpital des vénériens comme chirurgien. Vite célèbre pour ses cours brillants ainsi que pour la clientèle privée et huppée qui défile à son hôtel de la rue de Tournon, il est à la fois un mondain brillant et un savant authentique. Au travail, RICORD fait preuve d'une observation clinique rigoureuse. Dans son "Traité pratique des maladies vénériennes", publié en 1838, il décrit magistralement le chancre syphilitique, redémontre la spécificité de la syphilis dont il distingue les stades primaire, secondaire et tertiaire. Répétant l'expérience de HUNTER, il prouve que syphilis et blennorrhagie sont des maladies distinctes.

En 1851, il publie une "Clinique iconographique de l'hôpital des vénériens", recueil d'observations suivies de considérations pratiques sur les maladies traitées dans l'hôpital. En attendant l'avènement de la photographie médicale, ce sont des aquarelles lithographiées somptueuses, dues à Émile BEAU et F.BION, qui illustrent cet atlas exceptionnel.

"Il s'agit maintenant de déterminer la source où se trouve la cause syphilitique, le poison morbide qui produit la syphilis. Ce poison, on peut aujourd'hui l'appeler de son nom, le virus syphilitique" écrivait RICORD. Mais il faudra attendre 1905 pour que, grâce aux progrès de la microscopie, soit identifié le spirochète responsable, le "tréponème pâle", par :

- Alfred DONNÉ à la Faculté de Médecine de Paris ?
- Élie METCHNIKOFF et Émile ROUX, à l'Institut Pasteur de Paris ?
- Fritz SCHAUDINN et Erich HOFFMAN au Département de Zoologie de Berlin ?

Réponse dans *L'OPÉRON 36*

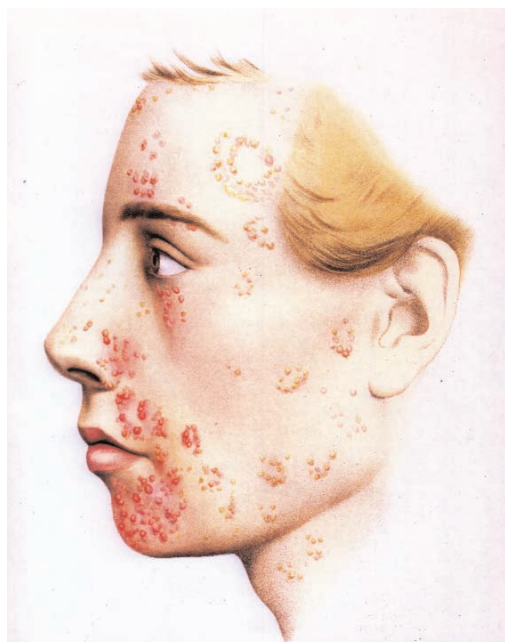


Planche de l'atlas de Philippe RICORD.  
Syphilides élégantes du visage.



Planche de l'atlas de Philippe RICORD.  
Syphilides papuleuses.



# 2 LA SCIENCE EN QUESTION

## Perles de verre : les microscopes de LEEUWENHOECK

En s'inspirant sans doute du "compte-fils" qu'il utilisa dans le commerce des tissus, devenu d'une grande habileté dans la taille et le polissage des verres grossissants, Antoni van LEEUWENHOECK (1632-1723) se met à construire des microscopes plats munis d'une minuscule lentille biconvexe aux performances supérieures à celles que ses devanciers et ses contemporains obtiennent avec leur appareil à double optique. Avec une attention fervente, avec une patience inégalée, il explore sans relâche le monde, jusqu'alors fermé, de l'invisible. Il rend compte de ses découvertes dans plus de trois cents lettres adressées pour la plupart à la *Royal Society* de Londres : les globules rouges (1673), les infusoires (1675), les spermatozoïdes (1677), les bactéries (1683)...

La collection de microscopes d'Antoni van LEEUWENHOECK est vendue aux enchères à Delft, en 1747, après la mort de sa fille unique. Le catalogue de vente dénombre 248 microscopes complets pour l'étude des objets secs (dont deux avec trois lentilles et trois avec deux lentilles) et 23 microscopes "aquatiques" pour l'étude des milieux humides ou liquides accompagnés de 172 lentilles ajustées entre plaques métalliques et s'adaptant à ces microscopes. Tous sont en argent ou en laiton, à la seule exception de trois en or. On sait que 26 microscopes en argent avaient été en outre légués à la Société Royale. De cet ensemble impressionnant, travail de toute une vie, combien reste-t-il aujourd'hui de microscopes dans les collections publiques ou privées :

● 10 ?

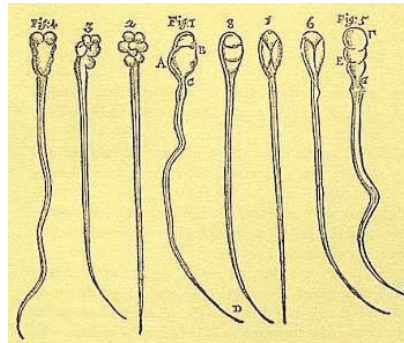
● 21 ?

● 43 ?

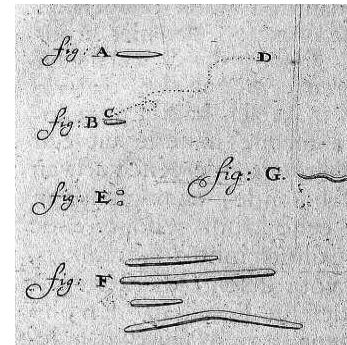
Réponse dans *L'OPÉRON 36*



Van LEEUWENHOECK  
et son microscope simple.



Dessin de van LEEUWENHOECK : spermatozoïdes.



Dessin de van LEEUWENHOECK :  
bactéries du tartre dentaire.

# 3 LA SCIENCE EN QUESTION

## Charles CHAMBERLAND : une histoire de spores

Charles CHAMBERLAND (1851-1908) entre en 1876 au laboratoire de PASTEUR de la rue d'Ulm. Agrégé de Physique, doté d'un esprit d'invention peu commun, il sera un des acteurs de la reconversion de PASTEUR vers la médecine expérimentale. Il établit très vite les règles de la stérilisation des milieux de culture. Il montre que la température de 100°C ne suffit pas à tuer certaines spores et il imagine et réalise un système de stérilisation en grand des milieux de culture par chauffage sous pression à 115°C. L'autoclave Chamberland deviendra l'outil indispensable des laboratoires de bactériologie. En 1884, la fièvre typhoïde sévissant à Paris, il imagine un filtre qui permet de débarrasser l'eau des microbes qu'elle contient. Le dispositif peut s'adapter directement sur la conduite d'eau et fonctionne ainsi sous l'effet de la pression. Le filtre Chamberland connaît un immense succès. CHAMBERLAND va jouer un rôle déterminant dans la vaccination contre le charbon. Dans le charbon, la spore empêche toute atténuation. Dès qu'on veut soumettre la culture à une influence quelconque, elle apparaît et organise la résistance

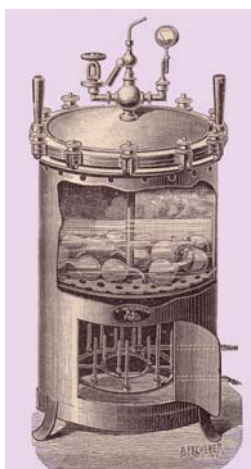
en fixant la virulence. PASTEUR croit avoir mis au point en 1881 le vaccin atténué en cultivant la bactérie à 42°C., température où elle ne sporule plus, et en abandonnant la culture à cette même température pendant plusieurs jours au contact de l'air. Suite à la publication de son procédé, il s'engage à tenter publiquement l'expérience décisive de Pouilly-le-Fort. Mais ses résultats sont moins constants qu'il le laisse entendre. Il utilisera finalement le vaccin préparé par CHAMBERLAND dans lequel la culture bactérienne est en plus traitée par un antiseptique : le bichromate de potassium. On connaît l'éclatant succès de l'expérience. CHAMBERLAND restera attaché comme responsable de la production des vaccins au laboratoire de l'École Normale et, plus tard, à l'Institut Pasteur jusqu'à sa mort.

Un chercheur a fait des essais de vaccination anti-charbonneuse avant l'équipe de PASTEUR en utilisant le chauffage associé à un antiseptique. Il s'agit :

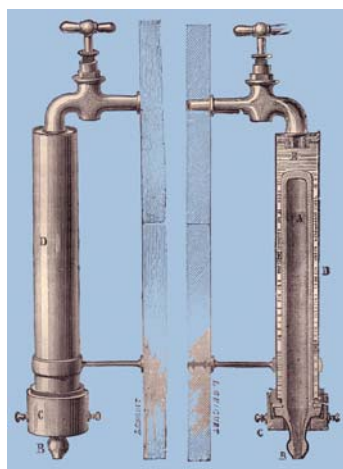
- du médecin Casimir DAVAIN ?
- du vétérinaire Henry TOUSSAINT ?
- du vétérinaire Auguste CHAUVEAU ?



"Fièvre charbonneuse", culture ancienne, après une publication de CHAMBERLAND.



Autoclave Chamberland.



Filtre Chamberland.



Tombe de Chamberland à Chilly le Vignoble (Jura).

Réponse dans L'OPÉRON 37

### Réponse jeu 1 (L'OPÉRON 35)

Alfred DONNÉ affirmait dès 1837 avoir découvert dans les plaies syphilitiques un microbe en forme de spirille. MECHNIKOFF et ROUX prouvent que la syphilis humaine est inoculable au singe (1903) sans identifier le microbe responsable. En mars 1905, SCHAUDINN observe dans le prélèvement d'une syphilide "un très petit spirochète mobile et extrêmement difficile à étudier". Quelques jours plus tard, SCHAUDINN et HOFFMAN retrouvent le même spirochète dans des chancres, dans des ganglions lymphatiques, dans des papules syphilitiques et dans le sang de la rate. Ce spirochète est indiscutablement le microbe de la syphilis. Après diverses propositions, on le baptise *Treponema pallidum* en raison de son aspect pâle de filament tordu.

#### DOCUMENTATION

- Claude QUÉTEL. Le mal de Naples. Histoire de la Syphilis. Seghers, collection "Médecine et Histoire", 1986.
- Philippe RICORD. Traité complet des maladies vénériennes. Clinique iconographique de l'hôpital des vénériens, Just Rouvier, Paris, 1851.
- Leslie T.MORTON. A medical bibliography (Garrison and Morton). Gower, fourth edition, 1983.
- Sites internet.

### Réponse jeu 2 (L'OPÉRON 35)

De l'énorme collection de microscopes d'Antoni van LEEUWENHOECK 10 seulement ont survécu : 9 microscopes de type standard et 1 microscope aquatique, ainsi qu'une pochette contenant 5 lentilles montées. Le musée Boerhaave de Leyde (Pays-Bas) possède 3 microscopes de type standard, le microscope aquatique et les lentilles montées. Le musée de l'université d'Utrecht (Pays-Bas) possède le seul microscope avec une lentille en verre soufflé (G x266) à partir duquel des répliques ont été réalisées à partir de 1886. Les autres microscopes sont au musée des Techniques de Munich (Allemagne) (2), à la Société Royale de Zoologie d'Anvers (Belgique) (1) et dans des collections privées à Rotterdam (Pays-Bas) (2).

#### DOCUMENTATION

- Jean ROSTAND. Esquisse d'une histoire de la biologie. Gallimard, 1945.
- Philippe BOUTIBONNES. Van LEEUWENHOECK. L'exercice du regard. Belin, collection "Un savant, une époque", 1994.
- Beads of Glass : LEEUWENHOECK and the early microscope. Catalogue d'exposition du musée Boerhaave, Leyde, 1983.
- Sites internet.

# 4 LA SCIENCE EN QUESTION

## L'abbé Lazzaro SPALLANZANI : le préservatif pour grenouilles

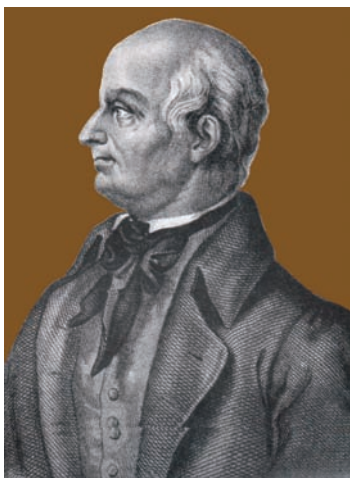
L'abbé italien SPALLANZANI (1729-1799) découvre en quelques années plus de vérités "que des Académies entières en un demi-siècle". C'est un pur chercheur ; il a "le réflexe expérimental" et, à ce titre, on doit le regarder comme un des authentiques fondateurs de la biologie moderne.

Il entreprend, à partir de 1777, une série de recherches précises sur la génération en utilisant, en particulier, des grenouilles et des crapauds dont la fécondation est externe. Les œufs de grenouilles femelles accouplées avec des mâles nus évoluent rapidement en têtards. Il revêt alors des grenouilles mâles de petits caleçons de taffetas cirés. Ainsi accoutrés, ces mâles continuent de s'accoupler avec les femelles qu'on leur présente, mais les œufs qu'elles pondent ne se développent pas. En outre, on retrouve, à l'intérieur des petits caleçons, une goutte d'un liquide clair qui est bien la vraie liqueur séminale puisqu'en la déposant sur des œufs non fécondés SPALLANZANI provoque le développement de ceux-ci. C'était la première fécondation artificielle. Ses travaux lui permettent de démontrer également que le sperme n'agit pas par une espèce de vapeur, comme on le croyait avant lui -'l'*aura seminalis*- mais par un contact direct. Il réalise en 1780 la première expérience d'insémination artificielle sur une chienne. Mais, oviste convaincu, il passe cependant à côté du rôle réel des spermatozoïdes.

On doit aussi à SPALLANZANI les premières expériences de conservation de la semence par le froid. Il observe que le froid immobilise les "vers spermatiques" (spermatozoïdes) et que ceux-ci recouvrent leur mobilité au réchauffement. Reprenant ces travaux, Jean ROSTAND montre le rôle cryoprotecteur du glycérol rendant possible la congélation et la conservation dans l'azote liquide des spermatozoïdes (1946). Cette découverte permet le développement des premières "banques de sperme" pour aider à la pratique des inséminations artificielles, notamment chez les bovins. En France, le premier "centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains" (CECOS) a été créé par Georges DAVID à l'Hôpital Bicêtre :

- en 1963 ?
- en 1983 ?
- en 1973 ?

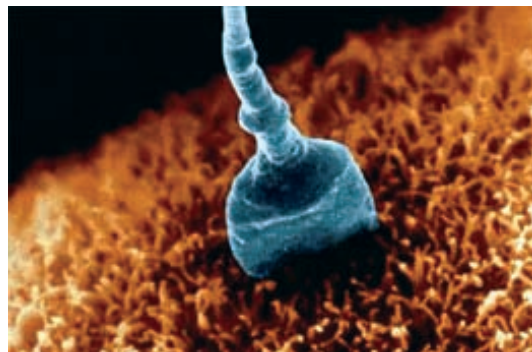
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 38



Portrait de Lazzaro SPALLANZANI



Grenouille en caleçon



Spermatozoïde fécondant un ovocyte

### RÉPONSE DU JEU 3 (L'OPÉRON 36)

C'est Henry TOUSSAINT, professeur à l'école nationale vétérinaire de Toulouse, qui mit au point et expérimenta le premier vaccin contre la maladie du charbon (1880). Pour éviter la présence de spores, il utilisait du sang d'animal inoculé. À ce sang, défibriné, filtré, chauffé à 55°C pendant 10 minutes, il ajoutait de l'acide phénique (1,5%).

Auguste CHAUVEAU, professeur à l'école nationale vétérinaire de Lyon, maître de TOUSSAINT, défendit et poursuivit les travaux de celui-ci. Quant à Casimir DAVAINÉ, on lui doit, avec Pierre RAYER, la découverte de la "bactérie charbonneuse" (1850).

#### DOCUMENTATION

- Robert GIBEY. Un disciple de Pasteur, le jurassien Charles Chamberland (1851-1908). Pasteur-Patrimoine arboisien, 1999.
- Nadine JUSSIAU-CHEVALLIER. Henry Toussaint (1847-1890). L'œuvre d'un microbiologiste pionnier. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lyon, 1998.
- Charles CHAMBERLAND. Rôle des microbes dans la production des maladies. Gauthier-Villars, 1882.
- Sites internet.

# 5 LA SCIENCE EN QUESTION

## Des moustiques et des hommes



Affiche de "Médecins Sans Frontières".

C'est à Patrick MANSON (1844-1922) que revient le mérite d'avoir ouvert la voie des découvertes sur le rôle des moustiques dans la transmission des maladies infectieuses et parasitaires. Disséquant des moustiques qui avaient piqué des malades atteints de la filariose de Bancroft, il montra que ceux-ci hébergeaient des formes larvaires en développement et qu'ils étaient donc des hôtes du parasite (1878). Pour le paludisme, le rôle des moustiques a pu être établi de façon plus complète. Alphonse LA VERAN (1845-1922) après avoir découvert "l'hématozoaire" dans le sang de malades (1880) supposa que les moustiques, toujours abondants dans les lieux palustres, pouvaient jouer un rôle dans la propagation de la maladie. En partant de cette hypothèse, Ronald ROSS (1857-1932), en Inde, prouva que le moustique était bien le vecteur du paludisme (1897/1898). Révélant sur un modèle animal (malaria des oiseaux), il retrouva des sporozoïtes dans les glandes salivaires des insectes et prouva qu'ils pouvaient être inoculés avec la salive aux individus sains. Complétées par des expériences, ces recherches assignaient sa véritable place au chaînon moustique, entre l'homme malade, d'une part, et l'homme sain, d'autre part. Une commission de médecins américains à La Havane (Walter REED, James CARROLL et AGRAMONTE) montra le rôle des moustiques dans la transmission d'une maladie virale, la fièvre jaune (1900), confirmant ainsi les dires du médecin cubain FINLAY (1881). De persécuteurs incommodes, ces insectes devenaient ennemis redoutables et de nombreuses recherches et publications leur furent alors consacrées. Ainsi, Edmond SERGENT (1876-1969), chef de laboratoire à l'Institut Pasteur publia un ouvrage consacré à la "Détermination des insectes piqueurs et suceurs de sang" (1908) et, en collaboration avec son frère Étienne, un "Guide pratique pour l'étude des moustiques" (1912). Les moustiques femelles vecteurs appartiennent essentiellement aux genres Anopheles, Culex, Aedes. On sait aujourd'hui que les moustiques peuvent transmettre de nombreuses autres maladies virales (arboviroses) : dengue, O'Nyong Nyong, encéphalite japonaise, affections de type grippal - virus West-Nile, virus Tahyna-... et chikungunya !

Le virus chikungunya qui sévit actuellement à La Réunion est transmis par la piqueur :

- de *Anopheles gambiae* ?
- de *Aedes albopictus* ?
- de *Culex tigripes* ?

### Réponse dans L'OPÉRON 39



Ronald ROSS.



Installation des frères SERGENT pour l'élevage des moustiques (larves et adultes).



Moustique vecteur du Chikungunya.

### RÉPONSE DU JEU 4

(L'OPÉRON 37)

Le premier CECOS a été créé en 1973. Il en existe aujourd'hui 24 regroupés en une Fédération Nationale.

#### Documentation

- André GIORDAN et coll. Histoire de la biologie. Tec & Doc Lavoisier, 1987.

- André SENET. L'homme à la découverte de son corps. Roman de la physiologie. Plon, 1956.

- Jean ROSTAND. La formation de l'être. Histoire des idées sur la génération. Hachette, 1930.

- Sites internet.



# 6 LA SCIENCE EN QUESTION

## La fermentation alcoolique : une polémique vitalistes-matérialistes

Claude BERNARD meurt en février 1878. On trouve parmi ses papiers une étude encore lacunaire sur la fermentation alcoolique qui laisse clairement entendre que ce phénomène n'est pas dû à une quelconque action vitale mais à un "ferment soluble" qui se trouve dans le jus retiré du fruit, ce qui contredit la théorie de Louis PASTEUR selon laquelle la fermentation ne peut s'accomplir sans l'intervention de levures vivantes apportées par l'air ambiant. En juillet 1878 paraît dans la "Revue Scientifique" un article présenté par le chimiste Marcelin BERTHELOT et intitulé : "La fermentation alcoolique. Dernières expériences de Claude BERNARD d'après des notes inédites". S'engage alors une polémique qui va durer 7 mois et faire l'objet de 14 communications dans les "Comptes Rendus" de l'Académie des Sciences. PASTEUR entreprend aussitôt des expériences dans sa vigne de Rosières acquise à Montigny-les-Arsures près d'Arbois. Il fait enfermer 4 pieds de vigne dans 3 serres presque hermétiquement closes. Il vérifie que les levures sont bien absentes sur les grappes et les bois de ces grappes. Par précaution, certaines grappes sont entourées de coton préalablement porté à la température de 150°C. En octobre, des grains de grappes protégées, libres ou recouvertes de coton, et des grains de grappes voisines en plein air, sont placés dans des tubes à essais contenant du moût de raisin stérilisé. Seuls les tubes aux grains de grappes de plein air fermentent. La levure était donc bien apportée par l'air sur les grains. En novembre, PASTEUR publia ses conclusions sous forme d'un "Examen critique d'un écrit posthume de Claude BERNARD sur la fermentation".

En fait, les vérités partielles et les erreurs étaient réparties équitablement des deux côtés. L'expérience de la vigne de Rosières démontre, de façon formelle, l'origine extérieure des "ferments" apportés périodiquement sur les grappes. En ce sens Claude BERNARD avait tort. Mais comment la cellule de levure effectue-t-elle la fermentation ? PASTEUR ne répond pas à cette question. C'est en 1897 qu'un chimiste obtient une fermentation alcoolique du sucre de canne par un filtrat acellulaire de levures finement broyées et conclut "le processus de fermentation n'exige donc pas l'appareil compliqué que représente la cellule de levure. Il est vraisemblable que l'agent du jus actif dans la fermentation est une substance soluble, sans doute de nature albuminaire. Nous l'appellerons zymase". Ce chimiste est :

● **Eduard BUCHNER ?**    ● **Justus Von LIEBIG ?**    ● **Marcelin BERTHELOT ?**

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 40



La vigne de Rosières à Montigny-les-Arsures



Plaque apposée sur la maison VERCEL à Arbois



Dessin de PASTEUR : vigne dans une serre avec grappes de raisin libres et entourées de coton

### RÉPONSE DU JEU 5 (L'OPÉRON 38)

Les trois espèces de moustiques sont présentes à La Réunion. *Anopheles gambiae* transmet le paludisme. On ne connaît pas de maladies transmises par la piqûre de *Culex tigripes*. C'est *Aedes albopictus*, aux pattes annelées de blanc et de noir, qui est le vecteur du virus chikungunya.

#### DOCUMENTATION

- Edmond SERGENT. Détermination des insectes piqueurs et suceurs de sang. Doin, 1909.
- Edmond et Étienne SERGENT. Guide pratique pour l'étude des moustiques. Masson/Gauthier-Villars, 2<sup>ème</sup> éd., 1912. Avec une préface d'Émile ROUX.
- Les moustiques de La Réunion. Site : <http://chring.club.fr/moustikreunion.html>

À LIRE : "Le chromosome de Calcutta", curieux roman de l'auteur indien Amitav GHOSH dont le héros est fasciné par les travaux de Ronald ROSS (Seuil, 1998).

Paul KAMMERER

## et l'étreinte du crapaud accoucheur

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, la polémique était encore vive entre les néo-lamarckistes et les néo-darwiniens à propos de l'hérédité de l'acquis. C'est dans ce contexte que s'inscrivent les travaux du biologiste autrichien Paul KAMMERER (1880-1926) dont l'histoire est relatée par Arthur KOESTLER dans son essai "l'étreinte du crapaud" (*the case of the midwife toad*). KAMMERER observa des modifications de ses animaux d'expérience quand il les faisait se reproduire dans un milieu radicalement différent de leur habitat naturel et décida de vérifier si de tels changements profitables dus à l'adaptation pouvaient devenir héréditaires. Après des recherches sur les salamandres, il entrepris des expériences sur le crapaud accoucheur (*Alytes obstetricans*), ainsi appelé parce que le mâle porte les œufs fertilisés enroulés en chapelet autour de ses pattes arrières pour en assurer la charge jusqu'à l'éclosion des têtards. Le crapaud accoucheur mène une vie essentiellement terrestre et les mâles ne sont pas pourvus au niveau des pattes antérieures des "brosses copulatrices", sortes de protubérances munies de spicules, que possèdent les mâles des crapauds qui se reproduisent dans l'eau (ces brosses leur permettant d'assurer leur étreinte pendant l'acte sexuel). KAMMERER obligea les crapauds accoucheurs à se reproduire dans l'eau. Des brosses copulatrices apparaissaient chez les mâles ainsi maltraités et se transmettaient à leurs descendants. À la cinquième génération, tous avaient hérité de ce caractère acquis. KAMMERER se trouva alors pris dans une rude controverse, mais la première guerre mondiale le contraignit à abandonner ses travaux. Il entreprendra ensuite un circuit de conférences qui le mènera en 1923 en Angleterre (avec le dernier exemplaire de ses crapauds transformés - un mâle de la cinquième génération - et que les nombreux scientifiques présents pourront observer) puis aux Etats-Unis en 1923 et 1924. En 1926, G.K. NOBLE, conservateur du Musée d'Histoire Naturelle de New York, fut autorisé à examiner à Vienne le fameux batracien. En observant la patte avant gauche (la droite avait servi à des coupes histologiques), il ne trouva pas trace de brosses et s'aperçut qu'on y avait injecté de l'encre de Chine, sans doute pour simuler les protubérances copulatrices. NOBLE publia sa découverte dans une correspondance à *Nature* (7 août 1926). Le 23 septembre, Paul KAMMERER se suicida, laissant une lettre dans laquelle il jurait qu'il n'était pas l'auteur de la fraude.

Qui a truqué le crapaud de KAMMERER ? En 1924, on découvrit dans la nature un crapaud accoucheur qui possédait des brosses copulatrices. Ceux de KAMMERER auraient donc pu avoir des brosses du fait de la réapparition fortuite de ce caractère présent dans le patrimoine de l'espèce (pression de sélection). Avant les travaux de KAMMERER, un biologiste avait développé en 1892 la théorie de la "continuité du plasma germinatif" d'une génération à l'autre, théorie dans laquelle l'hérédité a pour base une substance spéciale se trouvant dans les cellules reproductrices (le "plasma germinatif") et qui nie formellement la transmissibilité de l'acquis. Il s'agit de :

● Ernet HAECKEL ?

● Francis GALTON ?

● August WEISMANN ?

## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 41



Couverture du livre d'Arthur KOESTLER (1972)



Paul KAMMERER



*Alytes obstetricans* mâle



Photographie de la patte du dernier crapaud de KAMMERER (les spicules du bord de la patte sont visibles - 1922)

## RÉPONSE DU JEU 6 (L'OPÉRON 40)

C'est Eduard BUCHNER (1860-1917), prix Nobel de chimie en 1907, qui démontra la catalyse intracellulaire de la fermentation levurienne. Pour LIEBIG (1803-1873) la fermentation n'était qu'une conséquence de la décomposition des levures. Dès 1860 BERTHELOT (1827-1907) avait obtenu par macération de la levure une fraction précipitable à l'alcool qui convertissait le saccharose en glucose + fructose et concluait que cette "invertase" était l'un des nombreux ferments contenus dans la levure.

## Documentation

- Robert GIBEY. PASTEUR et les fermentations. Pasteur-Patrimoine arboisien, 1999.

- Pierre THURIAUX. Eduard BUCHNER, ou un siècle d'enzymologie. *Médecine/Sciences*, 1998, 14, pp.248-251.

- Sites internet (en particulier <http://histoirechimie.free.fr/chp16.htm>).

# 8

# LA SCIENCE EN QUESTION

## Une brève histoire de la tuberculose

Fléau de l'humanité depuis ses origines, la tuberculose est une infection bactérienne chronique due au complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Elle se caractérise par la formation de granulomes dans les tissus infectés et par une hypersensibilité à médiation cellulaire. Le site habituel de la maladie est le poumon mais d'autres organes peuvent être touchés.

C'est en 1546 qu'un génial médecin italien, Jérôme FRACASTOR, reconnaît dans la phtisie une maladie infectieuse et contagieuse et incrimine un microorganisme ! Il n'a pas été entendu et la maladie n'a fait que croître en importance pour atteindre un maximum en Europe à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Les travaux des médecins français Laurent BAYLE et René LAENNEC font entrer l'étude de la tuberculose dans sa phase moderne. LAENNEC décrit les différents types de lésions possibles et leur expression clinique, en particulier les signes d'auscultation qu'il ordonne de manière remarquable (1819). En 1865, Antoine VILLEMEN, médecin militaire au Val-de-Grâce, démontre, par ses inoculations au lapin de sécrétions prélevées sur des lésions, que la tuberculose est transmissible. En 1882 le savant bactériologiste allemand Robert KOCH découvre le bacille responsable qui désormais portera son nom. Après la découverte des rayons X en 1895, le développement de la radiographie permet de dépister le mal, de suivre son évolution. Le pédiatre autrichien Clemens von PIRQUET introduit en 1907 la cuti-réaction et en 1909 le français Charles MANTOUX l'intra-dermo réaction à la tuberculine, tests permettant la vérification de l'état immunitaire des patients vis-à-vis du BK. Albert CALMETTE et Camille GUÉRIN entreprennent à l'Institut Pasteur de Lille une longue série de recherches sur l'infection bacillaire chez les animaux et chez l'homme puis proposent en 1921 le BCG, vaccin bilé préparé à partir d'une souche vivante atténuée de bacille bovin, qui apporte une protection contre les primo-infections graves de l'enfant. La découverte en 1943 de la streptomycine par le chercheur américain d'origine russe, Selman A. WAKSMAN, inaugure la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

Mais l'OMS estime que l'avenir est préoccupant à la fois en raison du nombre de nouveaux cas attendus (8 millions de cas avec 2 millions de décès par an), d'une possible diffusion de bacilles multirésistants aux antibiotiques et de l'altération des défenses immunitaires des sujets infectés par le VIH. La recherche de nouveaux vaccins est active (souches atténuées par inactivation des gènes de virulence, utilisation de molécules immunogènes...) et peut s'appuyer aujourd'hui sur la connaissance de la séquence génomique complète de *M.tuberculosis* établie grâce au travail d'une équipe franco-britannique coordonnée par Stewart COLE (Institut Pasteur) en :

- 1998 ?
- 2001 ?
- 2003 ?

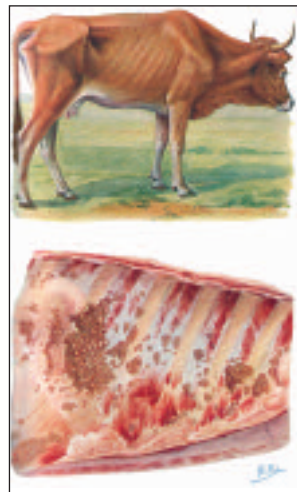
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 42



Affiche de F. GALAIS (1917)



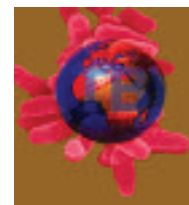
Portraits : FRACASTOR, VILLEMEN, LAENNEC, KOCH, PIRQUET, CALMETTE, GUÉRIN



Vache tuberculeuse et tuberculose végétante de la plèvre chez la vache (A. CALMETTE, L'infection bacillaire et le tuberculose, 1922)



Cuti-réactions avec des dilutions de tuberculine. Intra-dermo réaction positive sur la cuisse d'un enfant (A. CALMETTE, L'infection bacillaire et le tuberculose, 1922)



Affiche pour un congrès mondial sur la Tuberculose (USA, 2002)

### RÉPONSE DU JEU 7 (L'OPÉRON 40)

C'est le biologiste allemand August WEISSMANN (1834-1914) qui est l'auteur de la théorie de la continuité du plasma germinal et apparaît comme le précurseur direct de la théorie chromosomique de l'hérédité. Pour prouver la non-hérédité des caractères acquis par le soma, il coupa les queues d'une famille de souris pendant 22 générations, mutilant en tout 1592 souris. Elles ne montrèrent aucun signe de production d'une descendance sans queue ! L'anglais Francis GALTON (1822-1911), cousin de Charles DARWIN, avait proposé en 1876 une "loi de l'hérédité ancestrale" qui n'avait éveillé aucun écho. Quant à Ernst HAECKEL (1834-1919), il avait en 1866 fait l'hypothèse que c'est le noyau d'une cellule qui transmet l'information héréditaire.

#### Documentation

- Arthur KOESTLER. L'étreinte du crapaud. Calmann-Lévy, 1972.
- Michel de PRACONTAL. L'imposture scientifique en dix leçons. Éd. La Découverte, 2001.
- Denis BUICAN. Le darwinisme et les évolutionnistes. Éd. Frison-Roche, 2005.
- Hendrick C.D. de WIT. Histoire du développement de la biologie. Vol.III. Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, 1994.
- Sites internet.



# 9 LA SCIENCE EN QUESTION

## L'immunodéficience : des souris "nude" aux "enfants-bulle"

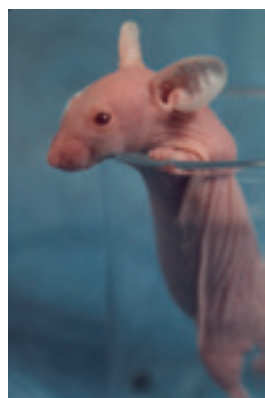
"Les déficits immunitaires primitifs sont d'authentiques expériences de la nature dont l'étude a fait progresser les connaissances en immunologie fondamentale".

De nombreux modèles murins présentent de telles anomalies de l'immunité. Les plus célèbres sont certainement les souris "nude" et les souris "SCID". Chez les souris "nude", homozygotes pour le gène mutant *nu*, des anomalies de l'embryogenèse ectodermique entraînent l'absence de pelage et l'aplasie du thymus. Elles présentent un déficit immunitaire lié à la quasi-absence de lymphocytes T ; elles ne rejettent ni les allogreffes, ni les xénogreffes, incapacité utilisée en particulier en cancérologie pour l'étude des tumeurs humaines greffées. Chez les souris "SCID" (*Severe Combined ImmunoDeficiency*), une anomalie de l'activité recombinase se traduit par l'absence de différenciation des lymphocytes T et B. Elles sont des modèles pour la reconstitution immunologique par transfert de cellules *in vivo*.

Dans l'espèce humaine, les déficits immunitaires primitifs correspondent à plus d'une centaine de maladies : agammaglobulinémie, syndrome de diGeorge, syndrome de Chediak-Higashi, DICS... Le DICS (Déficit Immunitaire Combiné Sévère) représente un groupe de troubles génétiques rares caractérisé par des anomalies profondes de l'évolution et de la fonction des lymphocytes T et B et des cellules NK (*Natural Killer*). Cette maladie qui touche en moyenne un bébé sur 100000 à la naissance provient d'une anomalie génétique soit de la mère (dans ce cas seuls les garçons sont atteints : DICS lié à l'X), soit des deux parents (dans ce cas de mutation autosomique récessive tous les enfants peuvent être atteints avec un risque de transmission de 1/4 à chaque grossesse). Le DICS-X, forme la plus courante (50% des cas), se caractérise par une anomalie du gène codant la chaîne gamma commune ( $\gamma_c$ ) aux récepteurs de plusieurs interleukines (IL 2, 4, 7, 9, 15) conduisant à une absence totale de lymphocytes T et de cellules NK. Les enfants atteints de DICS doivent être placés dans une atmosphère stérile sous une bulle de plastique ("bébés-bulle") pour leur éviter des infections fatales. Le traitement fait appel à la thérapie cellulaire : greffe de cellules souches de la moelle osseuse (20% des patients environ car nécessité de disposer d'un frère ou d'une sœur HLA identique ou d'un autre donneur histocompatible), greffe de cellules de foie et de thymus fœtaux (avortement thérapeutique entre 8 et 13 semaines de gestation). Dans le cas du DICS-X, des essais de thérapie génique ont été menés depuis 1999 : des manipulations *ex vivo* permettent d'introduire dans le génome des cellules précurseurs défectueuses une version fonctionnelle du gène  $\gamma_c$  à l'aide d'un vecteur rétroviral, puis ces cellules corrigées sont réinjectées à l'enfant. Ce premier succès de la thérapie génique, malheureusement terni par la survenue de leucémies T chez 3 des 10 enfants traités, a été obtenu par l'équipe :

- du Pr Jean-Louis TOURAINE à l'hôpital Debrousse, à Lyon ?
- du Pr Alain FISCHER à l'hôpital Necker-Enfants malades, à Paris ?
- de Fyodor URNOV du Sangamo BioSciences en Californie ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 43



Souris nude (C57BL/6) avec  
une xénogreffe de peau de rat



Souris nude (SWISS)  
(Photo UPBM)



Aurélie dans sa bulle  
stérile à l'hôpital Debrousse  
(Lyon, 1981) (Photo UPBM)



Deux naissances, une vie, c'est  
Aurélie, enfant-bulle (Lyon, 1981)  
(Photo UPBM)

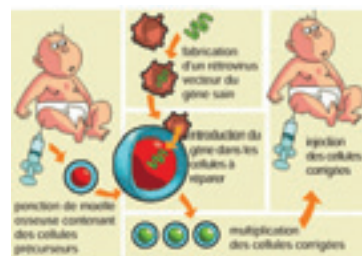


Schéma du traitement du DICS-X par  
transfert *ex vivo* du gène  $\gamma_c$  (Gérard  
DEVAUCHELLE, CNRS-INRA, Alès)

### RÉPONSE DU JEU 8 (L'OPÉRON 41)

C'est en 1998 que Stewart COLE et ses nombreux collaborateurs ont publié dans la revue *Nature* la séquence complète du génome de *Mycobacterium tuberculosis* (4,41 Mb, GC 65,6%). Les mêmes chercheurs ont publié la séquence du génome de *M. leprae* en 2001, toujours dans la revue *Nature*. En 2003, Thierry GARNIER (Génopole de l'Institut Pasteur) et ses collaborateurs ont publié la séquence du génome de *M. bovis* (*Proc. Natl. Acad. Sc. USA*). La liste des génomes séquencés ou en cours de séquençage (pour les bactéries pathogènes) est consultable sur le site :

<http://www.sanger.ac.uk/Projects/Microbes/>

### DOCUMENTATION

- Albert CALMETTE. L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson, 1922 (2<sup>ème</sup> édition).
- Jacques RUFFIÉ et Jean-Charles SOURNIA. Les épidémies dans l'histoire de l'homme. Flammarion, 1984.
- Norbert GUALDE. Comprendre les épidémies. La coévolution des microbes et des hommes. Les Empêcheurs de penser en rond, 2006.
- Sites internet.



# 10 LA SCIENCE EN QUESTION

## Les tiques : de minuscules “vampires”, discrets mais dangereux



Les tiques sont des acariens ectoparasites suceurs de sang. L'espèce la plus commune en Europe est *Ixodes ricinus* qui peuple l'orée des forêts et les clairières. Son corps non segmenté comprend deux parties : le capitulum composé des pièces buccales à l'avant et l'idiosome à l'arrière. Pourvue d'une cuticule souple et extensible, cette tique possède en plus une plaque dorsale, sorte de carapace, le scutum : c'est une tique "dure". *Ixodes ricinus* se déplace sur le sol, dans les herbes hautes ou dans les buissons. Aveugle, elle y repère ses hôtes de prédilection, petits et gros mammifères, oiseaux, éventuellement humains, grâce à des récepteurs sensoriels situés sur les pattes avant et sur le capitulum. Si l'hôte frôle la tique, celle-ci s'accroche immédiatement à la peau, au pelage ou aux vêtements avec les pinces puissantes de ses pattes. Lorsqu'elle se trouve sur la peau, elle cherche un endroit où celle-ci est particulièrement fine, humide et chaude. Grâce à ses pièces buccales semblables à des ciseaux (chélicères), elle entaille la peau de l'hôte et insère son rostre (hypostome) dans la plaie. Cet organe d'ancrage est doté de deux crochets symétriques qui empêchent la tique de glisser pendant qu'elle aspire le sang. Au moment de la piqûre, la tique libère une sécrétion composée d'un anti-coagulant, d'un anesthésique, d'une substance anti-inflammatoire mais aussi d'une sorte de colle qui lui permet d'adhérer solidement à son hôte. Le repas peut durer de quelques heures à plus d'une semaine. Une fois repue, la tique se détache, gorgée de sang.

Le cycle évolutif de la tique comporte trois stades : larve, nymphe, adulte (mâle ou femelle). Un repas de sang sur un animal est nécessaire à chaque stade : à la larve et à la nymphe pour se développer au stade suivant (mue), et après copulation à la femelle pour pondre des milliers d'œufs.

Après un repas sur un animal contaminé, les tiques infectées peuvent transmettre des maladies (zoonoses). En Europe, *Ixodes ricinus* peut transmettre aux humains la maladie de Lyme et la méningo-encéphalite à tiques (MET). Parfois les deux à la fois en une seule piqûre ! Dans la maladie de Lyme, l'agent pathogène est une bactérie du genre *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato). Le stade précoce de la maladie se caractérise par une inflammation de la peau (érythème migrant). Un traitement antibiotique, entrepris à ce stade, permet de guérir rapidement et d'éviter les complications. Quand les manifestations du deuxième stade (signes neurologiques, arthritiques, inflammatoires ou cardiaques) ne sont pas traités, la maladie peut évoluer vers la chronicité. La MET est une maladie virale. L'agent responsable est le virus TBEV (*Tick Borne Encephalitis Virus*), arbovirus de la famille des *Flaviviridae*. Après contamination, aucun traitement n'est efficace. En revanche, il existe un vaccin spécifique. Ces maladies deviennent un problème de santé publique croissant en Europe : extension du territoire des tiques sous l'influence du réchauffement climatique, tourisme en hausse dans les zones d'endémie (Europe Centrale et de l'Est, Europe du Nord, Est de la France).

Pour réduire le risque de transmission de pathologies infectieuses lors d'une piqûre de tique, il est recommandé :

- de retirer la tique le plus tôt possible à l'aide de pinces ou d'un crochet à tique ("tire-tic") ?
- de retirer la tique le plus tôt possible après l'avoir anesthésiée avec de l'éther ?
- d'attendre que la tique repue se détache spontanément ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 44



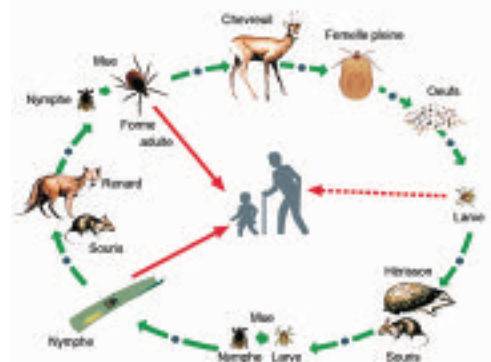
*Ixodes ricinus* : larve, nymphe, adultes (mâle et femelle)



*Ixodes* en MEB  
(<http://www.unine.ch>)



Érythème en cocarde dans la maladie de Lyme (d'après <http://www.msafrancheconte.fr>)



Cycle de développement de la tique (d'après <http://grenouillemania.spaces.live.com>)

### RÉPONSE DU JEU 9 (L'OPÉRON 42)

L'équipe du Pr Jean-Louis TOURAINE traitait les enfants atteints de DICS par greffe de tissus fœtaux. C'est l'équipe du Pr Alain FISHER et du Dr Marina CAVAZZANA-CALVO qui a réalisé les premiers essais de thérapie génique chez des enfants atteints de DICS-X. Fyodor URMOV a ouvert une nouvelle voie de thérapie génique en opérant par remplacement de la portion mutée du gène par la version non mutée sans toucher au reste du génome.

#### DOCUMENTATION

- REVILLARD. Immunologie. DeBoeck Université, 4<sup>ème</sup> édition, 2001.
- Jean-Louis TOURAINE. Hors de la bulle. Flammarion, 1985.
- Vers une nouvelle voie de thérapie génique (Site internet : [www.jussieu.fr/vie/dossiers/therapie\\_genique/therapie\\_genique.htm](http://www.jussieu.fr/vie/dossiers/therapie_genique/therapie_genique.htm)).
- Autres sites internet.

## Le prix Nobel pour des souris knock-out



Le prix Nobel de médecine ou de physiologie 2007 a été attribué à trois biologistes, le britannique Martin EVANS (Université de Cardiff) et les américains Mario CAPECCHI (Université d'Utah) et Oliver SMITHIES (Université de Caroline du Nord), pour des travaux pionniers sur les cellules souches embryonnaires et sur la recombinaison de l'ADN chez les mammifères, travaux qui ont jeté les bases d'une technologie aujourd'hui largement utilisée dans la recherche biomédicale : le ciblage des gènes.

C'est en 1981 que le groupe d'EVANS rapporte l'isolement, à partir de jeunes embryons de souris, de lignées cellulaires ayant les propriétés de cellules embryonnaires totipotentes. Ces cellules, appelées cellules ES, étaient capables, après injection dans un jeune embryon, de coloniser tous les tissus y compris la lignée germinale, donnant ainsi naissance à des "mosaïques". Le génotype des cellules ES pouvait être transmis aux générations suivantes. EVANS entrepris alors de modifier génétiquement *in vitro* les cellules ES en utilisant des rétrovirus et il démontra le transfert de tels ADN rétroviraux des cellules ES, au travers des souris mosaïques, dans les cellules germinales.

Des études effectuées dans les années 1980 par les groupes de SMITHIES et CAPECCHI avaient démontré que les cellules de mammifères possèdent l'appareil enzymatique nécessaire à la recombinaison entre une séquence d'ADN exogène et la séquence homologue présente *in situ* dans les chromosomes. Ils tentèrent grâce à cette recombinaison homologue de réparer des gènes défectueux.

La rencontre heureuse de ces deux approches différentes a rendu possible l'obtention de souris porteuses de modifications génétiques programmées par l'expérimentateur. C'est en 1989 que furent publiés les premiers articles décrivant la méthode dite du "knock-out" permettant d'obtenir des recombinaisons homologues dans les cellules ES avec des gènes invalidés. Cette méthode permet aux chercheurs d'observer *in vivo*, chez la souris knock-out, les conséquences de la suppression d'un gène et d'en déduire son rôle (dans le développement embryonnaire, la physiologie adulte, le vieillissement, les maladies...). Depuis, plus de 10000 gènes de souris ont été ainsi mis k.-o.

Le ciblage des gènes s'est développé en une technologie diversifiée. Une variante, le knock-in, permet d'introduire un gène d'intérêt, comme par exemple un gène rapporteur (gène *lacZ*, gène de la GFP, ...). On peut aussi remplacer un gène par une version légèrement différente, suite à une mutation (mutagenèse ciblée). Ainsi, avec le ciblage des gènes, il est maintenant possible de produire pratiquement n'importe quel type de modification de l'ADN dans le génome de la souris, permettant aux scientifiques d'établir les rôles des gènes individuels dans la santé et la maladie. Le ciblage des gènes a ainsi produit plus de 500 modèles murins différents d'anomalies humaines, incluant des maladies héréditaires, des maladies cardio-vasculaires et neuro-dégénératives, les diabètes, le cancer...

Cette technologie fait appel à des savoir-faire variés : biologie moléculaire (construction de vecteurs de clonage, analyse des clones recombinants par PCR ou Southern blot...), culture cellulaire, micromanipulation, mais aussi zootechnie et opérations chirurgicales chez la souris... Par exemple, pour obtenir des blastocystes de 4 jours p.c., il est indispensable de dater avec précision l'accouplement nocturne des souris (et donc le début de la gestation) :

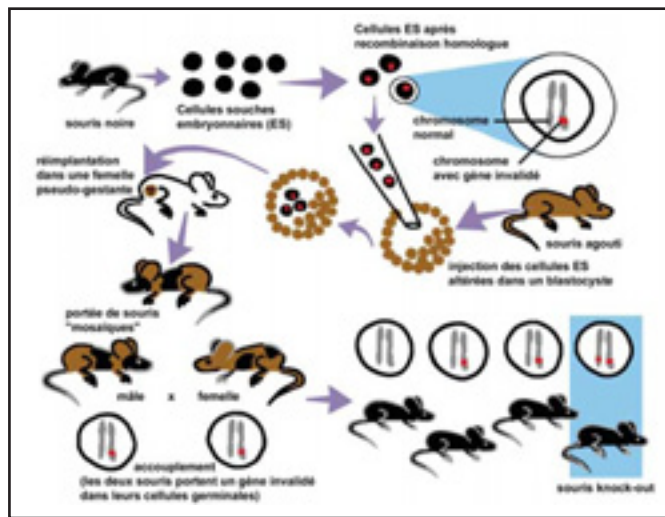
- en plaçant un technicien en observation devant les cages ?
- en recherchant le matin la présence d'un bouchon muqueux vaginal chez les femelles ?
- en détectant la phase d'œstrus chez les femelles grâce à des frottis vaginaux ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 45



Martin EVANS, Mario CAPECCHI et Oliver SMITHIES

(Photos : Université de Cardiff / Tim Kelly / Université de Caroline du Nord)



Production de souris K.-O.

(schéma simplifié, d'après Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle)



Injection de cellules ES dans un blastocyste de souris (Photo : European Molecular Biology Laboratory)



Embryon de souris double transgénique, 18,5 jours, x17 (Embryon marqué par la RFP et placenta marqué par la GFP. Photo de Gloria KWON, lauréate du concours "Nikon Small World 2007".)

### RÉPONSE DU JEU 9 (L'OPÉRON 42)

Retirer la tique au plus vite, dans sa totalité, à l'aide d'un "tire-tic" ou, à défaut, d'une pince à épiler. Le risque de transmission de pathologies infectieuses augmente après 24 heures de fixation. Pas d'éther sur la tique : risque accru d'infection si elle régurgite. Consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes les jours suivants (plaque rouge qui s'élargit, douleurs, maux de tête, fièvre...).

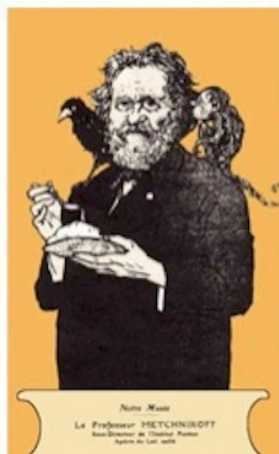
#### DOCUMENTATION

- La méningo-encéphalite à tiques en augmentation. *Actualités Innovations Médecine*, n°112, janvier 2006.
- Sites internet.



# 12 LA SCIENCE EN QUESTION

## Élie METCHNIKOFF : l'histoire d'une idée



Nata Mass  
Le Professeur METCHNIKOFF  
Bacc. Sciences de l'Institut Pasteur  
Après un an de vie



Portrait d'Élie  
METCHNIKOFF  
(Dessin de A. Delannoy,  
Les Hommes du Jour,  
Juin 1910)

L'Institut Pasteur célèbre cette année le 100<sup>ème</sup> anniversaire du prix Nobel de physiologie et de médecine décerné à Élie METCHNIKOFF pour ses travaux sur l'immunité. Depuis sa découverte de la phagocytose en 1883, METCHNIKOFF était reconnu comme un bactériologiste et un immunologiste éminent. En 1908 il est sous-directeur de l'Institut et, depuis quelques années, il consacre beaucoup de temps et de labeur à son nouveau sujet de prédilection : l'étude de la vieillesse et de la mort naturelle. Il a abordé le sujet, à 56 ans, lors de la publication des "Études biologiques sur la vieillesse" (1901). L'idée d'une dégénérescence sénile par phagocytose date de ses études sur le blanchiment des cheveux et des poils et sur la vieillesse des perroquets. Réflexions et recherches biologiques permirent à METCHNIKOFF d'établir graduellement une doctrine "philosophique" qu'il exposa dans deux ouvrages : "Études sur la nature humaine. Essai de philosophie optimiste" (1903) et "Essais optimistes" (1907).

METCHNIKOFF considère la sénescence comme un phénomène pathologique. Les causes de la vieillesse résulteraient de la rupture de l'harmonie dans la vie de l'organisme. Cette "dés-harmonie" serait due à une intoxication chronique, en particulier par les produits toxiques libérés par les "microbes putréfactifs" du gros intestin. Ces toxines provoquent l'empoisonnement et l'affaiblissement graduel des cellules de l'organisme. Ces cellules altérées se défendent mal et deviennent la proie facile des macrophages, plus résistants et plus forts. La vieillesse se réduit ainsi à une atrophie généralisée provoquée par les microbes pullulant dans le gros intestin.

METCHNIKOFF indiquait ensuite les moyens de combattre ce mal : d'une part, en stimulant l'activité vitale des cellules exposées à l'affaiblissement, par exemple par de petites doses de cytotoxines spécifiques, et, d'autre part, par une action directe sur les microbes intestinaux. Il propose ainsi la transformation de la flore intestinale "sauvage" en une flore cultivée par l'introduction de microbes utiles et inoffensifs (les futurs probiotiques). D'où le fameux régime lacté (lait caillé, kéfir) apportant de nombreux lactobacilles producteurs d'acides qui s'opposent aux microbes de la putréfaction. À cette époque, Élie introduit le lait caillé dans son régime, le lait étant préparé avec des souches pures de lactobacilles qu'il cultive lui-même. La théorie de METCHNIKOFF et ses méthodes pour lutter contre le vieillissement eurent un grand retentissement. Un pharmacien commercialisa des comprimés de "Lactobacilline" avec la mention "seul fournisseur de Professeur METCHNIKOFF".

METCHNIKOFF développa, selon les données rationnelles et scientifiques, un système de vie saine permettant de parcourir le cycle normal de la vie : l'orthobiose. La vieillesse pathologique évitée, l'homme pourra s'acheminer vers une vieillesse saine et très avancée. Arrivé ainsi au terme de l'existence, loin d'être effrayé par la perspective de la mort, il la recherchera.

Dans son livre "Histoire d'une idée. L'œuvre de METCHNIKOFF" édité en 1921, un élève du savant écrivait : "Sa conception de la digestion intracellulaire anime toute son œuvre immense. C'est cette idée de digestion, née en embryologie comparée, qui créa les doctrines de l'Inflammation, de l'Immunité et de la Dégénérescence sénile. C'est encore elle qui l'a conduit à sa Philosophie optimiste, si originale et si captivante". Il s'agit de :

- Serge METALNIKOFF ?
- Constantin LEVADITI ?
- Alexandre BESREDKA ?

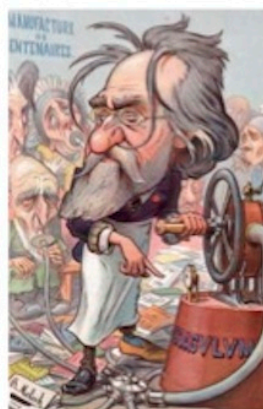
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 46



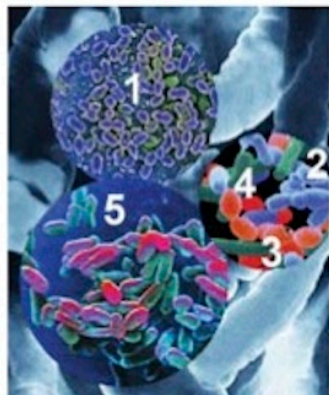
Olga et Élie METCHNIKOFF  
en compagnie de Robert KOCH  
à l'Institut Pasteur en octobre 1904  
(Couverture de La Vie Illustrée)



Boîte de comprimés de Lactobacilline



La "manufacture de centenaires"  
du Pr METCHNIKOFF  
(Caricature de Molloch,  
Chantsclair, Juin 1908)



Les bactéries amies  
Lactococcus lactis (1),  
Lactobacillus bulgaricus  
(2, en bleu), Streptococcus thermophilus  
(3, en orange) et un membre de  
la famille des Bifidobacterium  
(4, en magenta). En 5, Bacteroides fragilis,  
normalement inoffensive (d'après Howard  
Hughes Medical Institute : www.hhmi.org)

### RÉPONSE DU JEU 11 (L'OPÉRON 44)

La présence d'un bouchon vaginal le lendemain matin atteste de l'accouplement. On considère que la fécondation a eu lieu 12 heures avant. Le jour de l'observation du bouchon correspond donc au J 0,5 post-coïtum.

#### DOCUMENTATION

- J.-Y. NAU. Le Nobel de médecine va aux créateurs de souris transgéniques. *Le Monde*, 10 octobre 2007.
- C. BABINET, M. COHEN-TANNOUJJI. Vingt ans d'interventions délibérées sur le génome de la souris. *Médecine/Sciences*, 2000, 16, pp.31-42.
- Communiqué de la Fondation Nobel ([http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2007/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/index.html)).
- G. FURELAUD. L'invalider d'un gène : le "Knock-Out" ([www.snv.jussieu.fr/vie/documents/KO/KO.htm](http://www.snv.jussieu.fr/vie/documents/KO/KO.htm)).
- Autres sites internet.



## Rosalind FRANKLIN, la dame noir de l'ADN



Rosalind FRANKLIN

Rosalind FRANKLIN, née en 1920 à Londres, avait décidé dès l'âge de 15 ans de son futur : elle voulait être "savant". Licenciée en physique/chimie, elle obtient à 22 ans un poste d'attachée de recherche à la *British Coal Research Association* et fait un travail de qualité sur les microstructures des charbons. Elle soutient en 1945 un doctorat de l'Université de Cambridge et est reconnue dès 1946 comme une scientifique de talent.

En 1947, elle rejoint le Laboratoire Central des Services Chimiques de l'État à Paris où elle est formée aux techniques de la diffraction des rayons X et à la cristallographie. Elle publie plusieurs articles sur les phases amorphes du carbone.

Désireuse d'appliquer ces techniques aux matériaux biologiques, elle rentre en Angleterre en 1951 et intègre le département de biophysique dirigé par Maurice WILKINS au King's College à Londres. WILKINS étudiait la diffraction aux rayons X de l'ADN, mais ses essais n'étaient pas concluants car les cristaux d'ADN n'étaient pas purs. L'arrivée de Rosalind vient révolutionner les travaux du laboratoire. En effet, après avoir mis au point une technique laborieuse mais ingénieuse, elle obtient très rapidement des cristaux purs de deux configurations d'ADN : une forme A déshydratée et une forme B hydratée. C'est elle qui obtient la première en 1951 des photos de la forme A puis de la forme B en 1952 (dont le fameux cliché 51). De ses clichés, les plus précis de l'époque, Rosalind tire des conclusions déterminantes qu'elle consigne dans son rapport MRC (*King's Medical Research Council*) en 1952 : les sucres et les phosphates des nucléotides forment le squelette externe de la forme A d'ADN alors que les bases azotées en forment le squelette interne, les deux brins de la forme A sont antiparallèles, enfin le magnifique X visualisé sur le cliché 51 lui permet de déduire la structure hélicoïdale de la forme B de l'ADN.

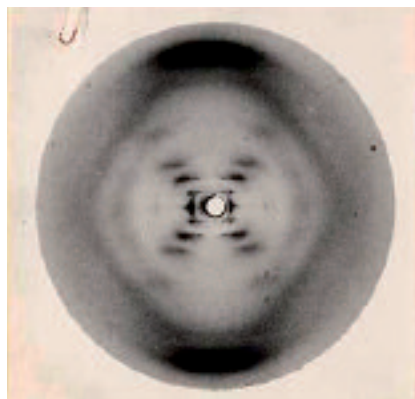
De leur côté, James WATSON et Francis CRICK construisaient des modèles d'ADN au laboratoire Cavendish à Cambridge. Deux événements majeurs les mettent sur la voie de la découverte : la photo 51 et la copie du rapport de FRANKLIN via WILKINS, sans que celle-ci soit mise au courant.

Rosalind quitte en 1953 King's College dont elle ne supporte plus l'ambiance, peu de temps avant que WATSON et CRICK proclament leur découverte dans la revue *Nature*. Elle rejoint Birbeck College, une autre université londonienne, où elle travaille sur la cristallographie des virus. Elle meurt à 37 ans d'un cancer des ovaires, 4 ans avant l'attribution du prix Nobel de médecine à WATSON, CRICK et WILKINS, qui ne lui rendent pas l'hommage qu'elle méritait lors du discours du Nobel.

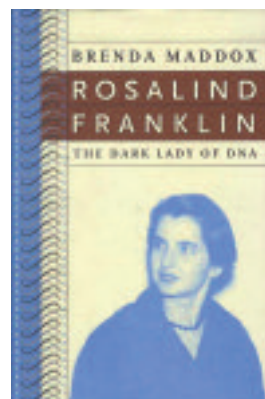
Dans le livre "La double hélice", publié en 1968, un des lauréats du prix Nobel poussa même l'inélégance jusqu'à offrir de Rosalind FRANKLIN un portrait peu flatteur, l'appelant la "terrible Rosy" et la décrivant comme un personnage irascible et peu féminin ! Il s'agit de :

- Maurice WILKINS ?
- James WATSON ?
- Francis CRICK ?

## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 47

Rosalind FRANKLIN  
au Laboratoire Central des Services  
Chimiques de l'État à Paris

Le cliché 51

Ouvrage consacré  
à Rosalind FRANKLINJames WATSON et Francis CRICK  
devant leur modèle

## RÉPONSE DU JEU 12 (L'OPÉRON 45)

Il s'agit d'Alexandre BESREDKA (1870-1940).

## DOCUMENTATION

- Olga METCHNIKOFF. Vie d'Élie Metchnikoff (1845-1916), Hachette, 1920.
- Alexandre BESREDKA. Histoire d'une idée, Masson, 1921.
- Sites internet.



# 14 LA SCIENCE EN QUESTION

## La photographie microscopique : des lames de John Benjamin DANCER aux bibelots à secrets de René DAGRON



**John Benjamin DANCER**  
(Autoportrait. Photographie microscopique)



**René DAGRON**

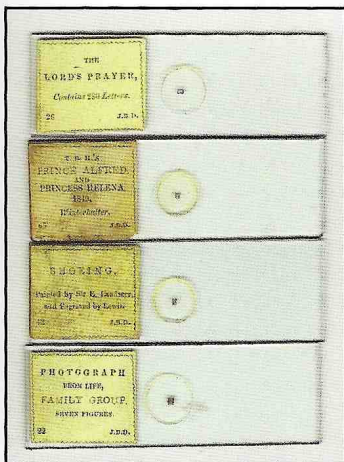
L'inventeur des photographies microscopiques est John Benjamin DANCER (1812-1887), opticien anglais, établi à Liverpool puis à Manchester. Il est l'un des premiers anglais à pratiquer la daguerréotypie dans son pays. Plus tard il participe à l'élaboration des appareils stéréoscopiques. C'est à Manchester, en 1853, que J.B.DANCER réalise les premières photographies microscopiques, trois ans après l'invention, par Frederick Scott ARCHER, des plaques au collodion humide (ces plaques remplacent les daguerréotypes et permettent de réaliser des images très fines). Il ne s'agit pas d'une prise directe mais de la réduction en positif, en un point microscopique, d'une photographie, d'un tableau ou d'un imprimé. Dès 1854, J.B.DANCER commercialise ces photographies microscopiques, serties entre lame et lamelle et observables au microscope, objet très en vogue à l'époque. Ces lames sont étiquetées, numérotées (jusqu'à 277 !) et signées J.B.D. Parents et enfants prennent plaisir à regarder ces vues dont les sujets sont classiques : prières, tableaux de souverains, paysages... Plus rares sont les personnages d'après nature, telle cette photographie de 1856 intitulée "Family group", sur laquelle on peut voir sept personnes de la même famille.

Vers 1860, René DAGRON (1819-1900), un photographe de Paris, eu l'idée de coller de telles photographies réduites sur une minuscule baguette de verre se terminant par une loupe Stanhope (demi-lentille obtenue en coupant en deux un globule de cristal de crown) et d'enchâsser l'ensemble dans des bijoux, des boîtes, des bibelots, des porte-plumes... L'image peut être observée en la portant à hauteur de l'œil face à une source lumineuse. La photographie est celle d'un monument, d'un paysage, d'un parent... ou d'une scène galante. Pendant le siège de Paris (1870-1871), René DAGRON fut chargé d'organiser la poste par pigeons voyageurs. Les pigeons transportaient sur microfilm des messages par dessus les lignes prussiennes. Arrivées à destination, les photographies microscopiques étaient agrandies par projection.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle se développe aussi le commerce des préparations microscopiques : spécimens anatomiques, insectes, végétaux, diatomées... pendant que des chercheurs essaient de photographier leurs observations microscopiques. Le premier d'entre eux à avoir présenté en 1840 des photographies réalisées à l'aide d'un microscope est :

- Alfred DONNÉ (1801-1878) en France ?
- Joseph J. WOODWARD (1833-1884) en Amérique ?
- Charles BAKER (1814-1893) en Angleterre ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 48



**Lames de J.B.DANCER**



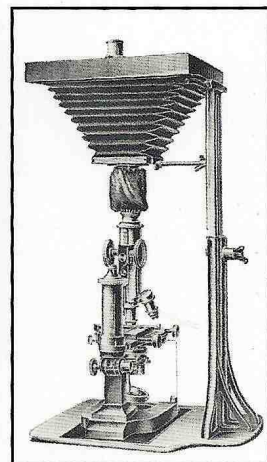
**"Family group"**  
(Photographie microscopique de J.B.DANCER)



**Petite boîte avec vue**



**Microscope anglais Smith & Beck**  
(Vers 1860)



**Appareillage pour la microphotographie**  
(Leitz, 1886)

### RÉPONSE DU JEU 13 (L'OPÉRON 46)

L'auteur de "La double hélice" est James WATSON qui reconnaît cependant dans son livre que le modèle de la double hélice reposait sur l'analyse des résultats de Rosalind FRANKLIN.

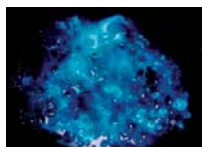
#### DOCUMENTATION

- Bastien LLAMAS. Photo 51 : qui se rappelle de Rosalind FRANKLIN ? (<http://blogue.sciencepresse.qc.ca/genetique/item/318>).
- Maria Cristina ONORATI. Rosalind FRANKLIN et le Nobel contesté (<http://www.psicoanalisi.it/psicoanalisi/scienzebiologiche/articoli/biofrench1117.html>).
- Marcelle REY-CAMPAGNOLLE. Rosalind FRANKLIN et la découverte de la structure de l'ADN (<http://www-csnm.in2p3.fr/nominatif/thibault/sfp/rosalind.pdf>).
- Autres sites internet.
- À voir : un documentaire britannique de Gary GLASSMAN "Rosalind FRANKLIN ou la véritable découverte de l'ADN" (2003-52 min). Documentaire coproduit par CNRS Images.



# 15 LA SCIENCE EN QUESTION

## Le cadeau de la méduse



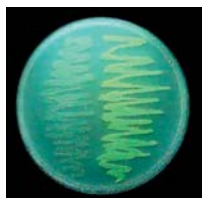
Bioluminescence de *Cypridina*



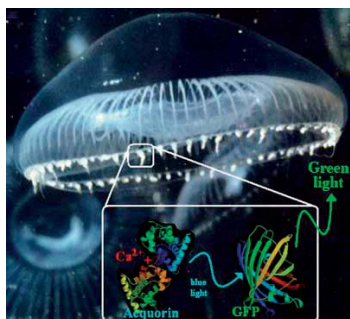
Fluorescence de la méduse *Aequorea victoria*



*Caenorhabditis elegans* exprimant la GFP recombinante  
(Photo : SIH, Université de Tokyo)



Expression de la GFP chez *Escherichia coli*  
(Observation sous UV)  
(© M. CHALFIE, 1994)



Aequorine et GFP chez la méduse *Aequoria victoria*  
(d'après Connecticut College. Photo : O. SHIMOMURA)

En 1955, Osamu SHIMOMURA, assistant du professeur Yashimasa HIRATA à l'université de Nagoya (Japon), se voit confier la tâche de découvrir ce qui fait que les restes d'un petit crustacé marin broyé, *Cypridina*, émettent de la lumière lorsqu'on les mouille avec un peu d'eau. En 1956, SHIMOMURA réussit une première purification du matériel bioluminescent : il s'agit d'une protéine qui, ainsi purifiée, brille 37000 fois plus fort que le crustacé écrasé. En lisant ces résultats, le professeur Frank JOHNSON de l'université américaine de Princeton décide de recruter le chercheur japonais qui vient en récompense d'être nommé Docteur par l'université de Nagoya.

À Princeton, SHIMOMURA travaille sur une méduse, *Aequorea victoria*, dont la couronne externe brille en vert. Il passe l'été 1961 à pêcher, découper et broyer des méduses dans la baie de Friday Harbor au nord-ouest des USA. En manipulant cette pâte de méduses, il en verse dans une bassine qui contient par accident un fond d'eau de mer. Il voit alors la pâte de méduses briller brièvement (bizarrement, en bleu) et réalise que ce sont les ions calcium de l'eau de mer qui déclenchent la réaction. Après plus de 10000 méduses écrasées, SHIMOMURA et JOHNSON obtiennent quelques milligrammes d'une protéine purifiée, qu'ils nomment aequorine. Ils décrivent aussi une seconde protéine qui est légèrement verdâtre à la lumière du soleil, jaune à la lumière d'une ampoule électrique et vert fluorescent sous lumière UV, protéine qu'ils nomment "Green Fluorescent Protein" (GFP). Dans la méduse, la GFP récupère la lumière bleue de l'aequorine et réémet une lumière verte, mais elle est aussi capable de fluorescer avec d'autres sources de lumière.

À l'université Columbia de New York, en 1988, Martin CHALFIE travaille sur le développement du ver transparent *Caenorhabditis elegans*. Il voudrait bien savoir quels gènes s'expriment dans quelles cellules à quel moment du développement. Il imagine de les voir à l'œuvre en leur accrochant le gène de la GFP. Ainsi la fluorescence de la GFP servirait de signal quand un gène d'intérêt fusionné avec celui de la GFP serait activé. Il contacte Douglas PRASHER de l'Institut Océanographique de Woods Hole (Massachusetts) qui travaille à isoler le gène de la GFP. Quelques années plus tard, le gène enfin isolé est cloné chez *Escherichia coli*. La bactérie se met à produire la protéine et brille d'un vert intense quand elle est éclairée en lumière UV. Les applications à *C. elegans* suivront, ainsi que bien d'autres avec d'autres équipes.

Dans les années 1990, Roger TSIEN de l'université de Californie, à San Diego, contribue à la compréhension du mécanisme de la fluorescence de la GFP et obtient, par mutagenèse dirigée, des variantes de la GFP dont certaines fluorescent dans presque toutes les couleurs - sauf le rouge. De leur côté, deux chercheurs russes, Mikhail MATZ et Sergey LUKYANOV, isolent de coraux plusieurs protéines analogues et élargissent le spectre des couleurs disponibles, dont le rouge. TSIEN fait la synthèse de tous ces travaux et produit un kaléidoscope de petites protéines fluorescentes qui deviennent des outils essentiels en biologie moléculaire et cellulaire.

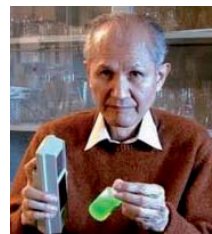
En 2008, soit 53 ans après le début de l'aventure, le japonais Osamu SHIMOMURA et les deux américains Martin CHALFIE et Roger TSIEN ont été récompensés par le Prix Nobel de Chimie.

Récemment, des chercheurs de l'université d'Harvard (Massachusetts) avec le français Jean LIVET ont obtenu des souris transgéniques dont les neurones coexpriment trois protéines fluorescentes (XFPs avec les 3 couleurs primaires : bleu, rouge, vert). L'expression aléatoire et combinatoire de ces XFPs génère de multiples couleurs (~100) permettant de distinguer les cellules et de cartographier les circuits neuronaux (J. LIVET et al, *Nature*, 2007).

De telles souris au cerveau multicolore ont été nommées :

- souris "rainbow" ?
- souris "brainbow" ?
- souris "XFPs" ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 49



O. SHIMOMURA, M. CHALFIE et R. TSIEN : lauréats du Prix Nobel de Chimie 2008  
(Photos : J. Henriksson AP, Reuters Pictures)



Souris au cerveau multicolore  
(d'après www.nextnature.net)

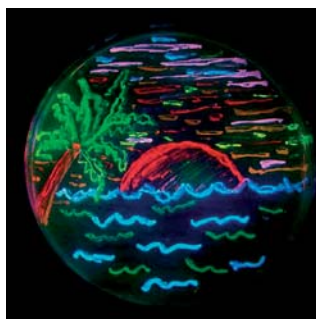


Image de la plage de San Diego réalisée avec des bactéries fluorescentes  
(© R. TSIEN, 2004)

### RÉPONSE DU JEU 14 (L'OPÉRON 47)

C'est l'hématologue Alfred DONNÉ qui présenta en 1840 à l'Académie des Sciences une série de photographies réalisées avec un microscope solaire. L'américain Joseph J. WOODWARD joua aussi un rôle de pionnier en photomicrographie, notamment appliquée à l'histologie (vers 1865). Charles BAKER avait fondé à Londres une société qui proposait microscopes et préparations microscopiques.

#### DOCUMENTATION

- La photographie microscopique de John Benjamin DANCER aux pigeons de 1870. *Prestige de la photographie*, n°1, E.p.a. Paris.
- Brian BRACEGIRDLE. Microscopical mounts and mounters, Quekett Microscopical Club, 1998.
- Sites internet.

# 16 LA SCIENCE EN QUESTION

## Le théâtre d'anatomie : de la cérisculpture à la plastination des corps



La syphilis (détail),  
cire de ZUMBO  
(Musée de La Specola,  
Florence)

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, sous l'impulsion de l'école italienne, les techniques de céroplastie inspirèrent les anatomistes. Sous la forme du modèle en cire, l'illustration anatomique devient pour la première fois tridimensionnelle. Après la fabrication d'un moule en plâtre, la pièce en cire est obtenue par couches successives teintées dans la masse, puis modelée progressivement. Elle garde le vernis naturel qui imite le luisant des chairs et possède un degré de transparence donnant une illusion de vérité d'autant plus troublante que les cheveux, les cils, les poils implantés sont véritables.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, parmi les admirables productions de l'école italienne, figurent les célèbres "Scènes de la putréfaction humaine" dues à l'abbé Gaetano Giulio ZUMBO, les modèles d'anatomie humaine, d'obstétrique, d'opérations chirurgicales de Clemente SUSINI et de Francesco CALENZUOLI, puis, au XIX<sup>e</sup> siècle, les préparations anatomiques de Luigi CALAMAI et de Egiste TORTORI. La plupart des ces productions sont actuellement présentées au Musée de La Specola à Florence créé en 1775 sous l'égide du naturaliste Felice FONTANA. Des collections plus restreintes se trouvent dans diverses universités italiennes (Bologne, Padoue, Cagliari) et à Vienne. L'école française de modelage anatomique en cire du XVIII<sup>e</sup> siècle et du début du XIX<sup>e</sup> siècle s'inspira directement de celle de Florence. Elle fut surtout représentée par les productions de Guillaume DESNOUES, de CURTIUS et d'André-Pierre PINSON (dont quelques œuvres remarquables font partie des collections du MNHN à Paris) et par les modèles du chirurgien Jean-Baptiste LAUMONIER qui dirigea, à Rouen, une école de cérisculpture créée en 1806 (plusieurs de ses préparations anatomiques sont conservées au Musée Orfila de la Faculté de Médecine de Paris).

Aux préparations de l'école rouennaise succédèrent, à partir de 1825, les écorchés d'anatomie en carton pâte du Docteur Thomas-Louis AUZOUX, plus légers et moins onéreux que les modèles en cire, et démontables pièce par pièce. Ces écorchés, produits à Saint-Aubin d'Escroville, seront vendus dans le monde entier pendant plus de 150 ans. L'arrivée de modèles en résine synthétique dans les années 1980 sonna le glas du laboratoire Auzoux. Dans les années 1970, un anatomiste allemand, Gunter von HAGENS, met au point une technique de conservation des corps : la plastination. L'opération se déroule en cinq étapes : fixation par le formaldéhyde, déshydratation (l'eau gelée des tissus est remplacée par l'acétone dans un bain à -25°C), dégraissage (les graisses sont remplacées par l'acétone dans un bain chaud), imprégnation forcée (l'acétone est extraite sous vide et progressivement remplacée par une matière plastique liquide polymérisable). Quand les bulles d'acétone se raréfient, les corps sont sortis du bain, mis en scène, et lorsque la pose désirée est obtenue, intervient le durcissement. Des centaines de corps et d'organes ainsi traités sont rassemblés dans l'exposition itinérante "Körperwelten" ("Le monde des corps") qui a obtenu un immense succès au Japon, en Suisse, en Allemagne, en Belgique... L'exposition "Our body : à corps ouvert" présentée actuellement à Paris après Lyon et Marseille, organisée par un Institut de Hong Kong, présente elle aussi des cadavres traités par imprégnation et en train de jouer au football, de faire du vélo, de danser... Ces expositions font l'objet de controverses pour d'ordre éthique [origine et exhibition des corps, aspect commercial non équivoque].

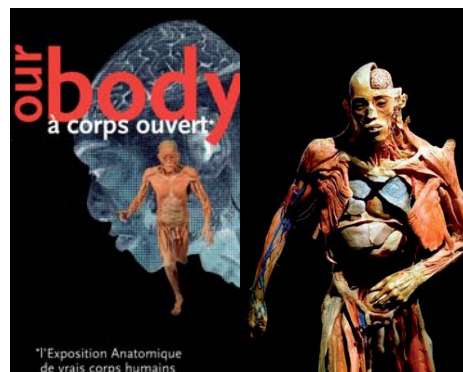
Déjà au XVIII<sup>e</sup> siècle, un anatomiste de l'école vétérinaire d'Alfort présentait de véritables corps humains et animaux. Ces préparations naturelles séchées, obtenues grâce au perfectionnement des techniques d'injection vasculaire et de conservation des cadavres, constituaient un prestigieux cabinet d'anatomie symbolisant l'interpénétration de deux médecines, humaine et vétérinaire. La pièce la plus célèbre, "le cavalier de l'apocalypse", aux chairs éclatées, dressé sur sa monture spectrale figée en plein galop, continue à témoigner de sa morbidité expressive. Ce précurseur est :

- Claude BOURGELAT (1712-1779) ?
- Philibert CHABERT (1737-1814) ?
- Honoré FRAGONARD (1732-1799) ?

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 50



Écorché du Dr AUZOUX (1848)  
(© The Whipple Museum  
of the History of Science,  
University of Cambridge)



Exposition "our body : à corps ouvert" à Paris



Vénus anatomique  
de Clemente SUSINI  
Préparation démontable  
du corps entier d'une femme  
enceinte

(Musée de La Specola,  
Florence / © Saulo BAMBI-Taschen)



Exposition  
"Körperwelten"  
à Bruxelles

RÉPONSE DU JEU 15 (L'OPÉRON 48)

Les souris au cerveau multicolore sont appelées souris "brainbow", jeu de mots entre "brain" (cerveau) et "rainbow" (arc-en-ciel).

DOCUMENTATION

- Communiqué de la Fondation Nobel

([http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2008/info.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/info.pdf)).

- Autres sites internet.



Le cavalier de l'apocalypse



## Il faut toujours essayer... SVEDBERG et l'hémoglobine



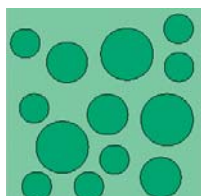
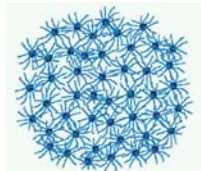
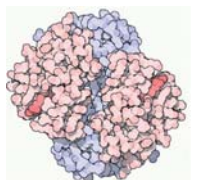
The SVEDBERG



Robin FAHRAEUS



Richard ZSIGMONDY

Image d'un colloïde  
(physicsworld.com)Micelle de caséine  
(fcc.chem.uu.nl)Image de l'hémoglobine  
(bio.davidson.edu)Ultracentrifugeuse analytique  
(eva.ibs.fr)

"Il est bien optimiste, ce pathologiste, FAHRAEUS... Il prend ses désirs pour des réalités..." devait penser **Theodor SVEDBERG** ce 16 octobre 1924 à Uppsala en Suède. Ces deux hommes s'étaient rencontrés curieusement : Mme SVEDBERG et Mme FAHRAEUS étaient d'anciennes amies et il s'est avéré que leurs maris avaient un intérêt professionnel commun : la centrifugation. Ainsi, FAHRAEUS vint travailler, début 1924, dans le laboratoire de SVEDBERG.

Robin FAHRAEUS était un pathologiste dont la thèse venait de porter sur la stabilité du sang en tant que suspension. Il pensait que la mesure de la vitesse de sédimentation des éléments figurés du sang pourrait permettre de diagnostiquer et de suivre certains états pathologiques\*. FAHRAEUS avait donc besoin d'appareils susceptibles de fournir de tels champs gravitationnels. De plus, il s'intéressait aux protéines.

SVEDBERG, lui, avait soutenu une thèse en décembre 1907 sur une famille de substances qui, mises en présence d'une phase liquide, ne se comportaient ni comme une suspension ni comme une solution pure : il s'agissait des colloïdes. Ces colloïdes devaient donc être doués de propriétés particulières, ceci peut-être en relation avec le fait que toutes les particules les constituant n'avaient pas la même taille : une question cruciale était celle de déterminer la distribution de leurs tailles. Celle-ci avait déjà été étudiée par Richard ZSIGMONDY\*\* grâce à un dispositif particulier, l'**ultramicroscope**. Ce dispositif avait permis d'obtenir des résultats intéressants mais avec un certain nombre de limitations : il ne pouvait être utilisé qu'avec des grosses particules ayant des propriétés optiques favorables, et, deuxièmement, il ne fournissait que des informations incomplètes concernant la taille. Ainsi des substances particulièrement intéressantes comme les hydrates ferriques, l'acide silicique, les protéines, l'amidon, la cellulose, le caoutchouc ne pouvaient être étudiées.

L'utilisation de champs gravitationnels avait été explorée dès 1916 par S. ODEN mais l'étude de la distribution de taille de ces particules s'était avérée décevante du fait de la faiblesse du champ. Après un séjour aux USA, en 1922, SVEDBERG construisit une première centrifugeuse développant un champ gravitationnel de 150 g qui permettait de séparer les particules colloïdales à base d'or d'un diamètre inférieur à 20 microns. On était cependant encore très loin de pouvoir étudier les substances les plus intéressantes. C'est en 1924 que SVEDBERG, alors associé à RINDE, fit construire une centrifugeuse plus performante qu'il nomma **ultracentrifugeuse**, dans la mesure où elle fournissait un champ gravitationnel plus important de 7000 g (rotation à 12000 rpm)\*\*\*. Cette centrifugeuse permettait alors de travailler avec des substances invisibles à l'ultramicroscope. C'est dans ce contexte que FAHRAEUS vint travailler avec SVEDBERG.

Le 12 septembre 1924, SVEDBERG et FAHRAEUS se mirent au travail. Après des expériences infructueuses avec de l'albumine d'œuf, ils purent voir, grâce à un suivi optique, que la caséine sédimentait et que les particules de caséine avaient des diamètres variant d'environ 10 à 70 nm ; c'était juste ce que SVEDBERG avait espéré pour une protéine. Puis, comme le rapporte PEDERSEN\*\*\*\*, SVEDBERG a raconté qu'après ces expériences fructueuses, FAHRAEUS demanda : "Pourquoi ne pas essayer de centrifuger une solution d'hémoglobine ?". SVEDBERG : "L'hémoglobine doit avoir seulement un poids moléculaire d'environ 17000 d'après sa teneur en fer, et l'albumine d'œuf avec un poids moléculaire double ne doit pas sédimenter dans la centrifugeuse." FAHRAEUS : "Je vois, mais de toute façon, il faut essayer."

C'est ce qu'ils firent ! Ils commencèrent à préparer de la carbhémoglobine à partir de sang de cheval. Dès que la préparation fut prête tard dans la soirée du 16 octobre 1924, l'expérience fut mise en route. Cependant, comme SVEDBERG ne pensait pas observer quoi que ce soit avant le lendemain, il retourna chez lui se coucher et laissa FAHRAEUS surveiller la centrifugeuse. Au milieu de la nuit, il fut réveillé par un coup de téléphone de FAHRAEUS qui criait : "**The**, je vois une descente !". SVEDBERG se précipita vers le laboratoire où il trouva une ligne rouge nettement visible en haut de la cellule (de centrifugation). L'hémoglobine avait à ce moment commencé à sédimenter. Peu de temps après une craquelure se développa au fond de la cellule et la solution fut perdue. Quelques semaines plus tard la cellule avait été réparée et au milieu de novembre quelques expériences d'équilibre de sédimentation furent conduites avec succès. Il fut trouvé que le poids moléculaire était de quatre fois 16700 et qu'il était constant depuis le ménisque jusqu'au fond de la cellule.

Il n'y a pas eu de sédimentation de l'albumine d'œuf en septembre 1924 parce que :

- la masse molaire de l'albumine d'œuf est trop forte compte tenu du champ gravitationnel réalisé ?
- la masse molaire de l'albumine d'œuf est trop faible compte tenu du champ gravitationnel réalisé ?

SVEDBERG en a conclu que :

- les particules de caséine et l'hémoglobine sont monodisperses ?
- les particules de caséine et l'hémoglobine sont polydisperses ?
- les particules de caséine sont polydisperses et l'hémoglobine de cheval monodisperse ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 51

\* FAHRAEUS est reconnu comme le promoteur de la mesure de la vitesse de sédimentation sanguine.

\*\* Auteur qui avait beaucoup influencé SVEDBERG pour son choix de thème de recherche scientifique par son ouvrage "*Zur Erkenntnis der Kolloide*" ; prix Nobel de chimie 1925.

\*\*\* On est encore loin de performances ultérieures de l'ordre de 200000 g (55000 rpm) atteintes après les années 30 avec des technologies différentes (vide, turbine à huile puis à air, rotor oval).

\*\*\*\* Kai O. PEDERSEN. *Comprehensive Biochemistry* (Elsevier), 1983, vol 35, 240-241.

### RÉPONSE DU JEU 16 (L'OPÉRON 49)

C'est Honoré FRAGONARD, cousin germain du peintre, premier directeur de l'école vétérinaire d'Alfort, qui est l'auteur de ce prestigieux cabinet d'anatomie avec des préparations naturelles séchées. Ce cabinet lui attira la faveur des amateurs... et la vindicte du despotique inspecteur général BOURGELAT, qui le fit renvoyer de l'école en 1771 pour cause de... "folie". Philibert CHABERT succéda à BOURGELAT à la direction de l'école vétérinaire d'Alfort.

### DOCUMENTATION

- Michel LEMIRE. Les modèles anatomiques en cire colorée du XVIII<sup>e</sup> siècle et du XIX<sup>e</sup> siècle. Muséum National d'Histoire Naturelle. Éditions Scref, 1987.

- L'âme au corps. Arts et sciences. Éditions de la Réunion des musées nationaux et éditions Gallimard/Electa, 1993.

- Encyclopaedia anatomica. Museo La Specola Florence. Taschen, 2001.

- Catalogues d'expositions : Körperwelten et Our body/À corps ouvert.

- L'autre Fragonard. Essai bibliographique par Michel ELLENBERGER. Éditions Jupilles, 1981.

- Sites internet.

# 18 LA SCIENCE EN QUESTION

## La peste ou la colère de Dieu



Costumes des médecins de la peste (Marseille, 1720)



Saint-Roch et son bubon



Alexandre YERSIN à Nha-Trang (1892)



YERSIN devant sa paillotte (Hong-Kong)

La maison natale de PASTEUR à Dole (Jura) présente jusqu'à la fin de l'année deux expositions consacrées à la peste et à Alexandre YERSIN, pasteurien originaire du Jura vaudois, découvreur du bacille de la peste.

"La peste ou la colère de Dieu", tel est le titre de la première exposition, construite pour évoquer un fléau qui accompagna la construction de la Collégiale de Dole, dont 2009 marque le 500<sup>ème</sup> anniversaire. Les hommes d'autrefois, imprégnés de religiosité voire de superstition, devant la force du cataclysme qui frappa l'Occident à plusieurs reprises durant des siècles, et en raison de leur incapacité à comprendre les racines du mal, pensèrent que Dieu se vengeait des excès des hommes et leur faisait subir sa colère. Les grandes pandémies sont présentées, en particulier celle qui au XIV<sup>ème</sup> siècle éprouva durement les populations et faucha – la Peste étant représentée comme la Faucheuse, squelette animé et armé au masque hideux – environ un quart de la population. Les XVI<sup>ème</sup>, XVII<sup>ème</sup> et XVIII<sup>ème</sup> siècles subirent également leur lot de "pestilences", causant les mêmes angoisses, engendrant les mêmes attitudes (peurs, fuite, invocation de protecteurs comme Saint-Roch, recherche de boucs émissaires). L'exposition décrit ensuite les aspects cliniques de la peste. La peste bubonique accordait la survie à un tiers de ses victimes : elle se manifestait par une infection du système glandulaire et lymphatique, un gonflement de l'aîne, défigurant les corps, engendrant la terreur de l'entourage. Alors on incisait les bubons, on plaquait des baumes divers à base de denrées végétales, on cautérisait...en vain. La peste pulmonaire, plus fréquente en hiver, était systématiquement fatale, provoquant de fortes fièvres, des toux sanguinolentes, des crachats porteurs de germes : l'individu finissait par étouffer et mourir dans d'atroces souffrances. Les aspects bactériologiques, les méthodes préventives et thérapeutiques, les techniques de diagnostic sont également présentés.

La deuxième exposition est consacrée à Alexandre YERSIN (1863-1943). Médecin, collaborateur d'Émile ROUX dès 1886 au laboratoire de Monsieur PASTEUR à l'École normale supérieure, puis à l'Institut Pasteur à partir de 1888, YERSIN quitta brusquement le milieu trop confiné du laboratoire et l'ambiance trop mondaine de Paris pour l'aventure sur les lignes orientales des Messageries Maritimes en abandonnant la "microbie". Il arpente l'Annam, le Tonkin, la Cochinchine et fait un travail de géographe et d'ethnologue dans la zone montagneuse. Le gouvernement français le sollicite alors pour aller étudier une épidémie de peste qui sévit en Chine en 1894 et menace de s'étendre vers l'Indochine. Malgré les difficultés, les oppositions anglaises et plus encore japonaises, YERSIN décide d'étudier le mal à Hong-Kong où il fait plus de 50 morts par jour. Soudoyant les fossoyeurs, il prélève les bubons des cadavres avant leur enfouissement et en 7 jours d'examen microscopiques, de cultures en bouillon et d'inoculations aux animaux de son laboratoire de fortune, il parvient à isoler et identifier le bacille de la peste (juin 1894). Ce microbe sera d'abord appelé *Pasteurella pestis* puis *Yersinia pestis*. YERSIN envoya puis rapporta lui-même les souches bactériennes à Paris lors de son voyage de 1895. Il eut le plaisir de montrer à PASTEUR le bacille responsable de tant de millions de morts sur toute la planète depuis des siècles. YERSIN repartit en Asie. Fondant les Instituts Pasteur de Nha-Trang et de Hanoï, il y enseigna les procédés de fabrication des sérums et des vaccins, avant de retourner à ses études de terrain sur les maladies animales, la peste porcine entre autres (qui n'est autre que la grippe porcine...) et surtout sur ses travaux de culture de l'hévéa puis d'acclimatation de l'arbre à quinquina.

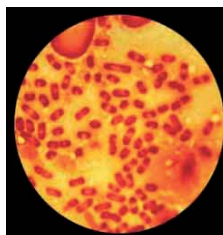
Si YERSIN établit l'identité anatomo-clinique entre peste humaine et peste murine, il ne soupçonna pas le rôle vecteur de la puce du rat (*Xenopsylla cheopis*) dans la transmission de la peste du rat à l'homme. Ce rôle a été mis en évidence en 1897 par :

- Noël BERNARD (1875-1971) ?
- Paul-Louis SIMOND (1858-1947) ?
- Joseph VASSAL (1867-1957) ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 52



Le rat noir (*Rattus rattus*)

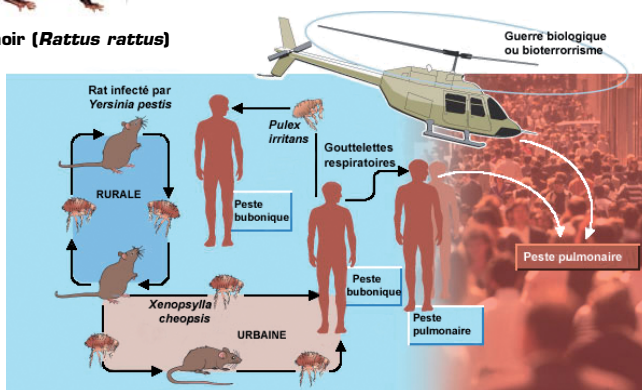


*Yersinia pestis*

(coloration de Gram/www.microbe-edu.org)



Puce du rat (*Xenopsylla cheopis*)



Transmission de la peste (www.nature.com)



Affiche de l'exposition

### RÉPONSE DU JEU 17 (L'OPÉRON 50)

● Pourquoi n'y a-t-il pas eu de sédimentation de l'albumine d'œuf en septembre 1924 ?

La masse molaire de l'albumine d'œuf est trop faible compte tenu du champ gravitationnel réalisé : elle est évaluée à 34000 à l'époque, elle ne sédimente pas dans ces conditions. C'est seulement avec des champs gravitationnels beaucoup plus élevés qu'elle pourra sédimer. SVEDBERG devra donc attendre d'avoir construit d'autres machines plus performantes.

● Quelles ont été les conclusions de SVEDBERG ?

Les particules de caséine sont polydisperses et l'hémoglobine de cheval

monodisperse. La première conclusion n'était pas surprenante, puisqu'on considérait les colloïdes comme des mélanges de particules de tailles différentes. Par contre, la seconde conclusion peut être considérée comme un moment important de l'histoire de la biochimie des protéines.

Les travaux cités ainsi que beaucoup d'autres immédiatement ultérieurs vaudront à SVEDBERG le prix Nobel de chimie en 1926 "Pour son travail sur les systèmes dispersés".

### DOCUMENTATION

- Conférence lors de la remise du prix Nobel

([http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1926/svedberg-lecture.pdf](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1926/svedberg-lecture.pdf)).

- Karl O. PEDERSEN. *Comprehensive Biochemistry* (Elsevier), 1983, vol 35.

- Sites internet.



# 19 LA SCIENCE EN QUESTION

## Jean DAUSSET (1916-2009) et le système HLA



George SNELL



Jean DAUSSET

Le professeur Jean DAUSSET est décédé le 6 juin 2009. Directeur de l'unité de recherche Inserm "Immunogénétique de la transplantation humaine", à l'hôpital Saint-Louis entre 1968 et 1994, Jean DAUSSET a consacré sa carrière à l'étude du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

L'histoire du CMH commence par des études expérimentales chez la souris. C'est à l'anglais Peter GORER (1907-1961) que l'on doit d'avoir découvert en 1936 un premier antigène chez la souris (antigène II) par agglutination des globules rouges à l'aide d'un sérum anti-souris de lapin. Par greffes de tumeurs, il a rapidement démontré que cet antigène avait un rôle important en transplantation et qu'il s'agissait d'un antigène d'histocompatibilité. L'américain George SNELL (1903-1996) étend considérablement cette notion et décrit, avec son équipe, un grand nombre d'allèles du système maintenant connu sous le nom de système majeur d'histocompatibilité H2. Les antigènes se trouvent non seulement sur les globules rouges, mais aussi sur d'autres tissus et sur les globules blancs. Les premières étapes de la sérologie du système HLA n'ont pas été inspirées par le travail chez la souris car l'homme ne possède pas sur ses érythrocytes des antigènes d'histocompatibilité comme c'est le cas chez la souris. La démarche a été tout à fait différente. Médecin-transfuseur pendant la seconde Guerre mondiale, Jean DAUSSET se tourne ensuite vers la recherche en immuno-hématologie. Cherchant à démontrer, en vain, la présence d'auto-anticorps à la surface des leucocytes des malades leucopéniques, il eut en 1952, en mélangeant le sérum d'une malade polytransfusée avec des leucocytes d'une moelle normale, la surprise de constater l'apparition d'énormes agglutinats. Ce sérum contenait des allo-anticorps anti-leucocytes suite aux nombreuses transfusions qu'avait reçues la patiente. Il existait donc bien des groupes de globules blancs, comme il existe les groupes de globules rouges, dits groupes sanguins. Cependant les anticorps anti-leucocytes n'existent pas à l'état naturel : ils apparaissent seulement à l'issue d'une transfusion ou d'une grossesse. Une étude systématique des anticorps développés après transfusion a été entreprise et, en 1958, Jean DAUSSET décrit la première spécificité pré-nommée Mac d'un nouveau système génétique humain HU1 des leucocytes.

Parallèlement deux autres équipes en 1958 découvrent l'extrême fréquence des anticorps antileucocytaires dans le sérum des femmes multipares et décrivent ensuite deux entités 4a et 4b qui se comportent plus ou moins comme des allèles (John Van ROOD en Hollande) et trois groupes distincts produits d'un même gène : LA1, LA2, LA3 (Rose PAYNE en Californie). Commence alors une intense collaboration internationale. Dès 1965, des rencontres ateliers ("workshops") entre les diverses équipes se tiennent régulièrement et permettent de démontrer l'unicité des systèmes antigéniques proposés, d'adopter la nomenclature actuelle du système HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

La description détaillée du système HLA grâce à un effort collaboratif exceptionnel de nombreux chercheurs a eu des conséquences considérables tant en biologie fondamentale et en thérapeutique que sur le plan philosophique.

1. Le polymorphisme extrême du système HLA a permis la démonstration que chaque humain est unique.
2. En biologie fondamentale, la découverte du système HLA a permis de comprendre l'un des mécanismes essentiels de la défense immunitaire, c'est-à-dire la reconnaissance du soi et du non-soi grâce à la présentation par la molécule HLA des peptides étrangers.
3. Sur le plan thérapeutique, la conséquence la plus évidente a été l'application à la transplantation d'organes et à la greffe de moelle osseuse. Pendant des années, la recherche de la compatibilité HLA en transplantation d'organes a été le meilleur garant du succès.
4. Enfin a été faite la démonstration que de très nombreuses affections étaient associées à tel ou tel allèle du système HLA.

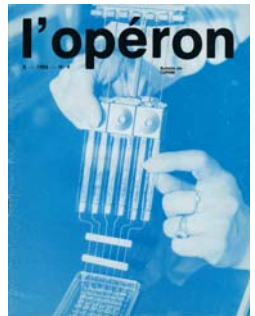
Les recherches menées par Jean DAUSSET avec ses collaborateurs de l'unité Inserm s'inscrivent dans cet irrésistible courant des découvertes des éléments constitutifs du système HLA et des relations entre HLA et maladies. Celles-ci mèneront Jean DAUSSET au Prix Nobel de médecine en 1980 conjointement avec Baruj BENACERAF et Georges SNELL pour leur découverte "sur les structures des surfaces cellulaires génétiquement déterminées qui régissent les réactions immunologiques".

Combien de lauréats du Prix Nobel de médecine ont écrit un article dans *L'OPÉRON* :

**L'OPÉRON spécial HLA**  
(1984)

- un ?
- deux ?
- aucun ?

**Humour et HLA**  
(Badge d'un congrès)

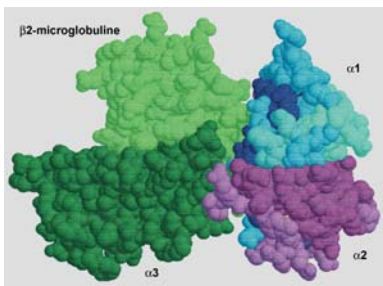


Séparation des lymphocytes sur Ficoll-Isopaque (CTS Lyon, 1982)

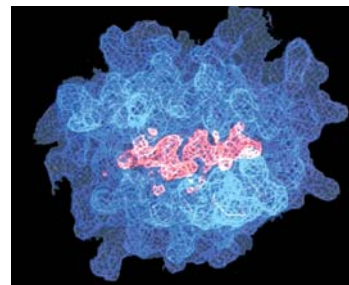
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 53



Groupe HLA par microlymphocytotoxicité (CTS Lyon, 1982)



Modèle spatial de la molécule HLA A2 (Vue de côté. www.cryst.bbk.ac.uk)



**Structure tridimensionnelle de la molécule HLA A2**  
(Peptide en rouge dans la "poche" des domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ . Diffraction aux rayons X. © BJOKMAN *et al.*, Nature, 1987)

### RÉPONSE DU JEU 18 (L'OPÉRON 51)

Noël BERNARD, Paul-Louis SIMOND et Joseph VASSAL furent des collaborateurs d'Alexandre YERSIN. C'est à SIMOND que l'on doit la découverte du rôle de la puce dans la transmission de la peste du rat au rat ou du rat à l'homme. Cette découverte fut accueillie avec scepticisme, voire avec des sarcasmes. SIMOND ne s'en étonna pas : "Sans doute, à ce moment, les esprits dans le corps médical n'étaient point encore préparés à adopter l'intervention des insectes en épidémiologie".

### DOCUMENTATION

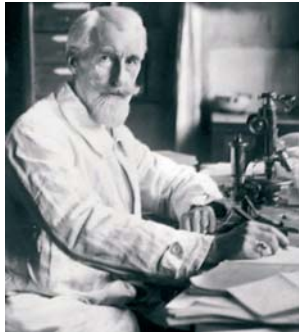
- Plaquette "La peste ou la colère de Dieu", Société des Amis de Pasteur, Maison natale de Pasteur, 39 Dole.
- Henri H.MOLLARET et Jacqueline BROSSOLLET. Yersin, un pasteurien en Indochine. Éditions Fayard 1985, éditions Belin 1993.
- Sites internet.



# 20

# LA SCIENCE EN QUESTION

## La souris de laboratoire a 100 ans !



Lucien CUÉNOT



Abbie LATHROP



Clarence LITTLE

Ce n'est qu'avec les balbutiements de la génétique que la souris (*Mus musculus*) a été envisagée en tant que modèle scientifique. En France, en 1902, le biologiste Lucien CUÉNOT (1866-1951) fut le premier à utiliser des souris d'élevage pour démontrer que la transmission de la couleur du pelage relevait des lois de Mendel. En 1900, aux États-Unis, Abbie LATHROP (1868-1918) abandonne son métier d'institutrice pour se consacrer à sa passion : l'élevage et le commerce des souris dans sa ferme à Granby, Massachusetts. William Ernest CASTLE (1867-1962) de l'université de Harvard à Boston lui achète des souris et commence également ses recherches, en 1902, sur la génétique de la couleur du pelage.

Clarence Cook LITTLE (1888-1971) préparait un doctorat dans le laboratoire de CASTLE. Il fut intrigué par les observations d'Abbie LATHROP sur des souris présentant une tendance héréditaire à développer un cancer. Il travailla alors sur l'idée selon laquelle le cancer chez l'homme pourrait être lié à des anomalies affectant des gènes particuliers. Il comprit que pour tester son hypothèse, il lui faudrait obtenir des animaux tous quasiment identiques du point de vue génétique. De cette manière, toute mutation responsable de cancer apparaîtrait clairement. Utilisant des souris de Miss Abbie, il obtint en 1909, par croisements frères et sœurs murins pendant un certain nombre de générations consécutives, la première souche de souris génétiquement homogène. Comme la couleur du pelage de ces souris était à la fois brun clair (*dilute brown*) et homogène (non-agouti, contrairement aux souris agouti qui ont une bande d'une autre couleur), il a appelé cette première souche consanguine "DBA" (*Dilute, Brown non-Agouti*). Cet événement est considéré comme la naissance de la souris de laboratoire moderne, et la souche DBA reste utilisée aujourd'hui.

En 1918, LITTLE accepte un poste au "Cold Spring Harbor Laboratory". En 1921 il obtient la souche C57BL/6 dont le génome a été séquencé et publié en 2002. D'autres souches consanguines sont aussi célèbres : la souche BALB/c (BAGG), la souche C3H/He (STRONG)...

Avec le soutien de deux magnats de l'automobile (Edsel FORD, fils de Henry, et Roscoe JACKSON, chef de la "Hudson Motorcar Company"), LITTLE fonde en 1929 le "Jackson Laboratory" à Bar Harbor, Maine, reconnu dans le monde entier comme le centre de la génétique de la souris. En 1947, un incendie de forêt dévaste la région et réduit en cendres le laboratoire Jackson et ses archives, tuant la plupart des souris. Grâce aux Instituts de recherche et aux généticiens qui avaient fait l'acquisition de souris du laboratoire Jackson, LITTLE a pu par la suite établir à nouveau ses colonies. En 1960 le laboratoire maintenait une soixantaine de souches consanguines. Aujourd'hui, l'idée de Clarence LITTLE (the "Mouse Man" comme on le surnommait) fait vendre 25 millions de souris par an aux scientifiques de toute la planète !

Pendant plusieurs décennies les chercheurs s'intéresseront particulièrement aux mutations et aux gènes impliqués. La première souris transgénique est obtenue en 1982, la première souris knock-out en 1987-89, la première souris clonée en 1998.

Autrefois, une rubrique "animaux de laboratoire" figurait au programme de certaines sections de biologie technique des lycées (première F7, BTS Analyses Biologiques, plus récemment la première version du BTS Biotechnologie prévoyait la préparation d'antisérums...). Élèves et étudiants étaient alors initiés à la législation, à la conception d'une unité animale, aux techniques de préhension, d'injection et de prélèvement... Une législation européenne et française plus stricte a certainement joué un rôle dans la suppression de ces enseignements.

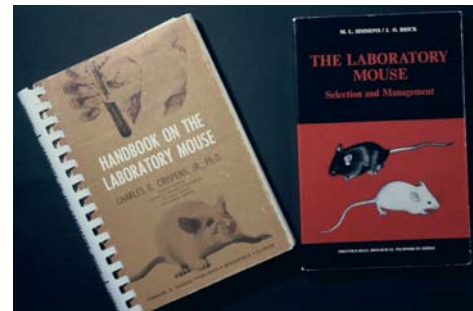
Pour obtenir une souche consanguine de souris (souris génétiquement identiques aux chromosomes sexuels près) il faut accoupler des frères et des sœurs murins pendant au minimum :

- 10 générations consécutives ?
- 20 générations consécutives ?
- 30 générations consécutives ?

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 54



Prélèvement de sang par ponction cardiaque (TP en 1<sup>ère</sup> F7, Lycée La Martinière, 1976)



Ouvrages consacrés à la souris de laboratoire



Couple de souris C57BL/6 avec sa portée (Lycée La Martinière, Lyon, 1978)



Une animalerie en 2010 (Laboratoire de génétique expérimentale, Institut Pasteur de Lille)



DBA/2



C57BL/6



BALB/c



C3H/He

Quelques souris consanguines célèbres

(Animalerie du lycée La Martinière, Lyon, 1978)

## RÉPONSE DU JEU 19 (L'OPÉRON 52)

Un seul ! C'est Jean DAUSSET qui, en 1984, avait écrit un article consacré à l'historique du complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme, article publié en ouverture du numéro spécial de L'OPÉRON consacré au système HLA.

### DOCUMENTATION

- Jean DAUSSET et Marika PLA. HLA, complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme, Flammarion Médecine-Sciences, 1985.

- L'OPÉRON X-1984-N°4 (Spécial HLA).

- Sites internet.

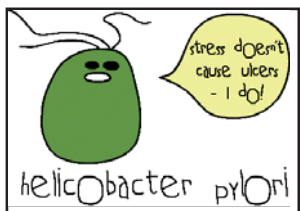
## Helicobacter pylori : une aventure australienne



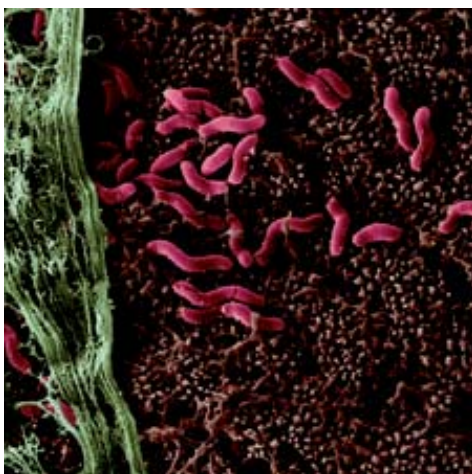
Helicobacter pylori (MÉB)



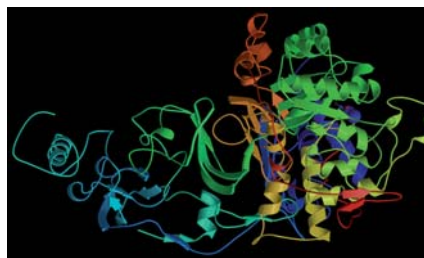
Barry MARSHALL et Robin WARREN



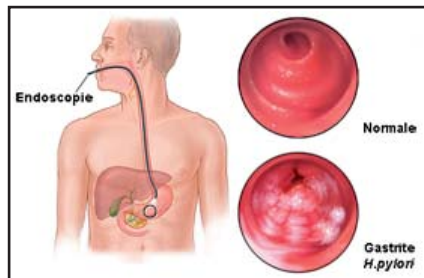
Ulcère gastrique : stress ou Helicobacter ? (<http://ilovebacteria.com>)



MÉB d'Helicobacter pylori à la surface d'un intestin humain (© Eye of Science/Science Photo Library)



Modèle moléculaire de l'uréase d'Helicobacter pylori (Wikimedia)



La gastrite à Helicobacter pylori (d'après Healthwise, Incorporated)

Helicobacter pylori est un bacille à Gram négatif, de morphologie spiralée, de taille 0,3 µm sur 4 µm, mobile par 4 à 6 flagelles polaires engagés. Les cultures de *H. pylori* poussent en 5 à 10 jours sur milieux enrichis sélectifs à 37°C, en atmosphère microaérophile. La mise en évidence des propriétés biochimiques (activités uréasique, catalase, oxydase, gammaglutamyl transpeptidase...) permet l'identification de la bactérie. La croissance lente rend la culture délicate et complique la réalisation des antibiogrammes.

La découverte du rôle d'Helicobacter pylori dans des pathologies gastriques habituellement attribuées au "stress" ou à la nourriture épicée est due à la perspicacité et la persévérance de deux Australiens, Robin WARREN et Barry MARSHALL. À l'hôpital de Perth, au début des années 1980, sous son microscope, l'anatomopathologiste Robin WARREN est persuadé de voir s'agiter de drôles de bactéries dans des prélèvements de tissu gastrique. Mais l'idée qu'une bactérie puisse survivre dans le milieu acide de l'estomac est alors considérée comme une hérésie par le corps médical. Le jeune Barry MARSHALL, en quête d'un sujet de recherche de fin d'études de médecine, rejoint le laboratoire de WARREN. Les deux chercheurs pratiquent de nouvelles biopsies sur une centaine de patients. La bactérie est présente. Ils s'esscriment alors à cultiver le mystérieux microbe : échec total... Jusqu'à un retour de week-end prolongé en 1982. Abandonnés 5 jours, les germes ont eu tranquillement le temps de pousser, quand les deux chercheurs arrêtaient leurs incubations au bout de 48 heures. Cette nouvelle bactérie à croissance lente sera d'abord rattachée au genre Campylobacter puis, en 1989, au genre Helicobacter, créé pour la circonstance et regroupant une dizaine de variétés, toutes adaptées à la vie dans le mucus digestif et pour la plupart spécifiques d'une espèce de mammifères. Pour les deux Australiens, il ne fait aucun doute que cette bactérie est bien la cause de gastrites et ulcères. Ils présentent cette théorie l'année suivante lors d'un congrès international d'infectiologie. L'accueil est glacial. Une expérience sur l'homme est donc nécessaire et, pour cela, les chercheurs ont besoin d'un cobaye. Ce sera Barry, "buveur de bactéries". En 1984, il se fait pratiquer une gastroscopie avec des biopsies pour prouver que son estomac est sain. Puis il avale une suspension d'*H. pylori*. En quelques jours, le chercheur ressent des brûlures d'estomac, se sent nauséux, irritable. Il attend 10 jours, puis refait un examen digestif : cette fois, les prélèvements montrent des signes indiscutables de gastrite. Le malade finit par prendre des antibiotiques. La preuve est faite, mais les honneurs, eux, se feront attendre (le prix Nobel de physiologie et de médecine sera attribué aux deux chercheurs en 2005).

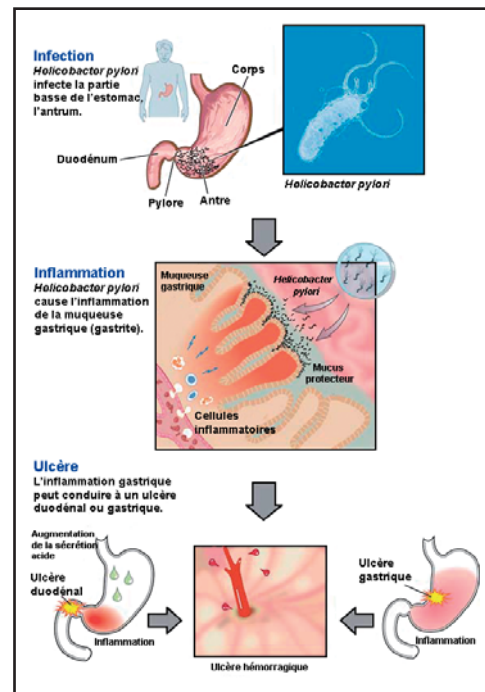
L'infection par *H. pylori* est responsable de la majorité des lésions inflammatoires chroniques de la muqueuse gastrique. La gastrite chronique provoquée par *H. pylori* est associée à l'ulcère duodénal et à l'ulcère gastrique et peut représenter le premier stade d'évolution vers des pathologies malignes. Grâce à leur très grande mobilité liée à la présence de flagelles, les bactéries vont rapidement traverser le mucus et gagner la surface des cellules épithéliales. Une activité uréasique leur permet de résister à l'acide, en alcalinisant leur milieu ambiant. Dans ce milieu favorable, les bactéries vont se multiplier et adhérer à la membrane externe des cellules épithéliales par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. L'ammoniaque généré par l'activité uréasique a un rôle délétère et va, de concert avec d'autres produits sécrétés par *H. pylori* (enzymes, cytotoxines...) endommager l'épithélium enclenchant de ce fait le processus d'inflammation et de formation d'ulcère.

L'infection à *H. pylori* est universellement répandue. La transmission inter-humaine directe est la plus probable.

D'après une étude de chercheurs japonais, publiée en 2009 dans *Cancer Prevention Research*, la consommation quotidienne d'un aliment riche en sulforaphane permettrait de se protéger contre l'infection à *H. pylori*. Il s'agit :

- de brocolis frais ?
- de feuilles de luzerne ?
- d'avocats ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 55



Ulcère duodénal et ulcère gastrique à Helicobacter pylori (d'après The Nobel Committtee for Physiology or Medicine)

### RÉPONSE DU JEU 20 (L'OPÉRON 53)

Il faut au minimum 20 générations consécutives d'accouplements frères et sœurs pour obtenir une souche consanguine de souris.

#### DOCUMENTATION

- Javier SAMPEDRO. Les souris ont tout pour plaire, *Courrier International* n° 1001, janvier 2010.
- Sites internet.



## Echinococcus multilocularis et la maladie du renard

*Echinococcus multilocularis* est un petit cestode qui mesure 1,5 à 3,5 mm de long et qui comporte 3 anneaux. Il vit fixé par son scolex aux villosités de l'intestin grêle de certains carnivores, les renards essentiellement, mais aussi parfois les chiens et les chats domestiques ruraux. La longévité du ver adulte est assez courte puisqu'elle est de l'ordre de 3 à 4 mois. Quand le dernier anneau du parasite est mûr, il se détache, et les œufs ou embryophores qu'il renferme se trouvent éliminés avec les excréments du renard dans le milieu extérieur.

Les embryophores arrondis mesurent de 30 à 35 µm de diamètre. À l'intérieur d'une coque épaisse se trouve l'embryon muni de 6 crochets (embryon hexacanthe). Pour poursuivre son cycle biologique l'embryon doit être avalé par des rongeurs, mulots et campagnols essentiellement. Chez l'hôte intermédiaire, la morphogenèse larvaire est rapide. La coque de l'embryophore dissoute par l'estomac, l'embryon est libéré et traverse la paroi intestinale pour gagner le foie. En quelques mois le foie est envahi par une multitude de petites vésicules fertiles contenant plusieurs protoscolex. Lorsque l'hôte intermédiaire est dévoré par l'hôte définitif chaque protoscolex des vésicules va se transformer dans l'intestin grêle du prédateur en un ver adulte.

C'est tout à fait exceptionnellement que l'homme se contamine en ingérant des embryophores, soit directement par contact étroit avec les carnivores, soit indirectement en consommant certaines herbes sauvages (pissenlits) ou des fruits sauvages (fraises des bois, myrtilles). L'homme est une véritable impasse biologique et épidémiologique puisqu'il n'est pas contaminant. Dans le foie humain l'invasion larvaire progresse comme une pseudo-tumeur infiltrante provoquant d'importantes réactions inflammatoires. La maladie, l'échinococcose alvéolaire, est une maladie grave mais rare, plus particulièrement présente, en France, dans le quart Nord-Est, le Nord des Alpes et le Massif Central.

C'est au médecin allemand Rudolf VIRCHOW (1821-1902), le père du concept de pathologie cellulaire et un des fondateurs de l'anatomie pathologique moderne, que l'on doit d'avoir établi la relation entre la maladie humaine (kyste alvéolaire hépatique) et l'échinocoque (1855). Chez l'homme, une échographie du foie permet de détecter la présence des lésions échinocoques. Il existe des tests sérologiques (ELISA, western blot) pour confirmer la maladie. Au moyen d'une échographie on révèle la présence d'alvéoles au niveau du foie mais cet examen est fastidieux. Les organes voisins du foie sont progressivement infiltrés et des métastases parasitaires peuvent emboliser le système vasculaire et se développer à distance au niveau des poumons, du système nerveux central, des muscles, des os, etc...

Dans les zones endémiques, les recommandations sont les suivantes : ne jamais toucher un animal sauvage sauf avec des gants, ne jamais laisser divaguer les animaux domestiques, clôturer les potagers ou les jardins isolés pour les rendre difficiles d'accès aux animaux errants, laver les chiens à leur retour de chasse, faire cuire les aliments risquant d'être contaminés par les œufs.

Parmi ces 5 propositions sur l'échinococcose alvéolaire humaine, lesquelles sont exactes ?

- C'est une infestation due à la larve d'*Echinococcus multilocularis*, ténia des canidés.
- C'est une maladie dont les premières manifestations viscérales se manifestent 6 semaines après l'infestation.
- L'homme se contamine par voie orale.
- L'homme se contamine par auto-infestation endogène ce qui explique la chronicité de l'affection.
- La localisation préférentielle de l'*Echinococcus multilocularis* est hépatique.



**Echinococcus multilocularis**  
(<http://baladesnaturalistes.hautefort.com>)



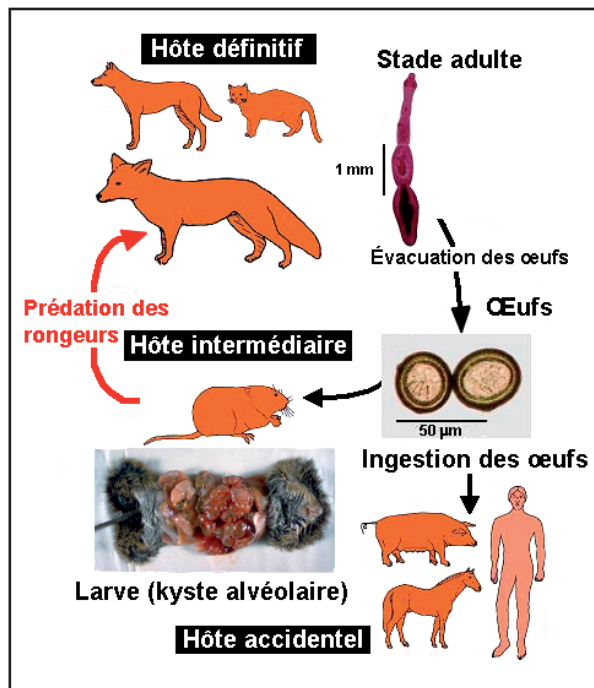
**Rudolf VIRCHOW**



**Image 5**  
**Campagnol des champs**  
(<http://marchelibre.be>)



**Protoscolex**  
(<http://picasaweb.google.com>)



**Cycle évolutif d'*Echinococcus multilocularis***  
(d'après <http://fullmal.hgc.jp>)



**Plaquette de l'Observatoire de l'environnement**



**Le renard, principal hôte définitif de l'échinocoque alvéolaire**  
(<http://www.philippemoussette.com>)

### RÉPONSE DU JEU 21 (L'OPÉRON 54)

La consommation de brocolis frais, d'après l'étude des chercheurs japonais, protégerait de l'infection à *Helicobacter pylori*. Les feuilles de luzerne, dépourvues de sulforaphane, servaient de témoin.

### DOCUMENTATION

- Jean-Dominique de KORWIN. *Helicobacter pylori* et pathologie gastroduodénale, *Actualités Innovations-Médecine*, 1995, n°25.
- Sandrine CABUT. L'épopée d'un buveur de bactéries, *Libération*, 21 juillet 2004.
- Marie-Morgane Le MOËL. Barry MARSHALL, l'hérétique des ulcères, *Le Monde*, 28 juillet 2007.
- Sites internet.

**Ignace-Philippe SEMMELWEIS et l'infection manuportée**

Né à Buda en Hongrie, en 1818, Ignace-Philippe SEMMELWEIS part à Vienne pour des études de médecine. Là il eut des maîtres prestigieux : SKODA le grand clinicien de l'époque et ROKITANSKY l'anatomo-pathologiste. Diplômé de chirurgie et d'obstétrique, il est nommé en 1846 assistant dans le service du professeur KLIN, l'un des deux pavillons de la maternité de l'hôpital général de la ville de Vienne, l'autre pavillon ayant pour patron le professeur BARCHT. Il ne met pas longtemps pour découvrir les ravages que fait la fièvre puerpérale et se trouve confronté à la tragédie qui se déroule chaque jour dans ce service. Les parturientes lui apprennent que les femmes redoutent à venir accoucher dans cet hôpital, tant les risques de fièvre ou de mort sont élevés. Dans ces conditions seules les femmes qui au dernier moment ne trouvaient pas d'autres possibilités, se résignaient à y être admises. SEMMELWEIS observe la différence de létalité des deux services d'accouchements à l'hôpital. Dans un service, la létalité pouvait atteindre 30%, dans l'autre 1% à 2% seulement. Le premier était tenu par les médecins et les étudiants en médecine, le second par les sages-femmes et les élèves sages-femmes. SEMMELWEIS se trouve rapidement confronté à un mal sur lequel il est le seul à s'interroger et qu'il tentera d'éradiquer à force d'observations et de réflexions, gardant toujours à l'esprit que **"on meurt davantage chez Klin que chez Barcht."**

C'est alors qu'il observa que les étudiants se déplaçaient des salles de dissection cadavériques vers les salles d'accouchements, sans précaution particulière. Il remarqua que s'exhalent des relents cadavériques des mains des professeurs, assistants, étudiants qui pratiquent des dissections sur les cadavres et c'est ainsi qu'ils se rendent au chevet des femmes en couches. Il en conclut qu'il devait y avoir un *agent invisible*, causant la mort et que l'on devait éviter de transférer cet agent de la salle d'autopsie à la salle d'accouchement. Il eut donc l'idée de faire pratiquer un lavage systématique des mains, de tous les étudiants, à l'aide d'une solution de chlorure de calcium, bien que cette mesure ne corresponde à aucune exigence scientifique à l'époque. SEMMELWEIS fait part de son observation à son Maître KLIN, auquel il demande de se soumettre également au lavage systématique des mains. Sans doute vexé, KLIN révoqua son assistant sans ménagement. Après un séjour à Venise, il apprend, de retour à Vienne, la mort de son ami KOLLETCHKA, professeur d'anatomie, des suites d'une blessure au doigt par un scalpel au cours d'une autopsie. Il était mort après avoir développé les mêmes symptômes que l'on pouvait observer chez les patientes atteintes de fièvre puerpérale. **"Puisque KOLLETCHKA est mort des suites d'une piqûre cadavérique, ce sont donc les exsudats prélevés sur les cadavres qu'on doit incriminer dans le phénomène de contagion"**. À partir de là il est convaincu que la cause est identique et que les particules cadavériques inoculées par la piqûre puissent être aussi transportées par les mains des médecins chez les femmes examinées. Il remarqua avec perspicacité, pour la première fois, le rôle de la transmission manuportée du "processus pathogène". Les étudiants en médecine qui venaient examiner les femmes en travail après avoir disséqué des cadavres, sans s'être lavé les mains, furent désignés comme responsables. Il constata que les femmes examinées par les élèves sages-femmes, qui n'avaient pas accès à la salle d'anatomie, étaient beaucoup moins souvent atteintes par la fièvre puerpérale.

Réintégré dès 1847 à la maternité grâce à l'intervention de SKODA, il interdit aux étudiants en médecine de quitter les salles de dissection sans s'être lavé les mains, ce qui entraîne immédiatement une baisse significative des taux de la mortalité qui passe de 12% à 3%. Il étend ses formalités de désinfection à toute personne ayant été au contact d'un malade, d'instruments de chirurgie ou de pansements, il ordonne l'isolement des femmes malades : la mortalité tombe à 1%. En dépit de cette brillante démonstration, les réactions violentes de ses confrères sont telles que SEMMELWEIS est révoqué une seconde fois en 1849.

Revenu à Budapest, SEMMELWEIS s'éloigne quelque temps de la médecine. En 1851, il accepte un poste dans la clinique obstétricale du Professeur BIRLEY. C'est à partir de ce moment qu'il commença la rédaction de son ouvrage : **"L'Étiologie de la Fièvre Puerpérale"** qu'il mettra quatre ans à rédiger. SEMMELWEIS était un être passionné et caractériel, persuadé de détenir la vérité. Il campa sur ses positions, seul contre tous, et sombra peu à peu dans la démence. En 1865 au cours d'une autopsie, il se pique avec un scalpel comme son ami KOLLETCHKA. Il mourra quelques jours plus tard de septicémie dans la clinique psychiatrique de Vienne où il avait été hospitalisé.

Il avait ainsi découvert avant l'heure, ce que l'on appelle maintenant l'INFECTION NOSOCOMIALE et l'INFECTION MANUPORTÉE, de même que la fonction antiseptique d'un produit.

"La vie et l'œuvre de Ignace-Philippe SEMMELWEIS", tel est le sujet de la thèse de doctorat en médecine soutenue en 1924 par un futur médecin/écrivain. Il s'agit de :

- Georges DUHAMEL ?
- Louis-Ferdinand DESTOUCHES (CÉLINE) ?
- Henri MONDOR ?

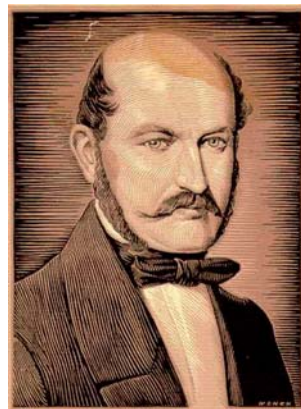
**RÉPONSE DANS L'OPÉRON 57**

**RÉPONSE DU JEU 22 (L'OPÉRON 55)**

Les propositions 1, 3 et 5 sont exactes.

**DOCUMENTATION**

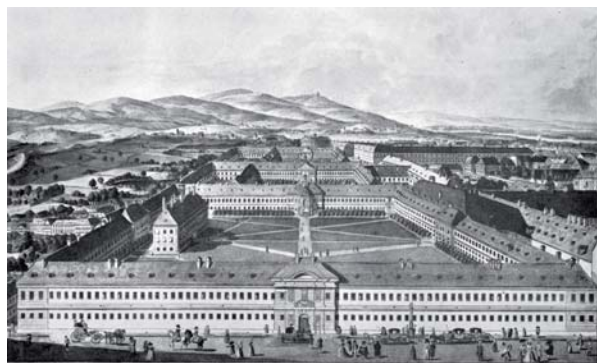
- Sites internet.



**Ignace-Philippe SEMMELWEIS**  
(<http://www.general-anesthesia.com>)



**Statue de Semmelweis à Budapest**



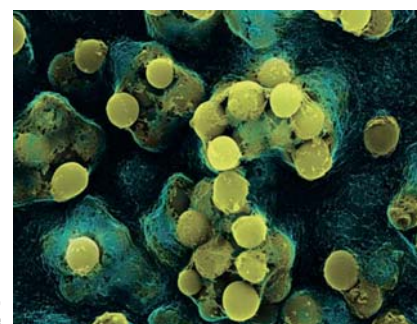
**Hôpital général de Vienne**  
(gravure du XVIII<sup>ème</sup> siècle)



**SEMMELWEIS à l'hôpital**  
(<http://www.apophtegme.com>)



**Le lavage des mains préconisé par SEMMELWEIS**



**Streptococcus pyogenes,**  
agent de fièvre puerpérale



## Un peu d'histoire de la médecine...

La médecine du Moyen-Âge a été dominée par l'influence de trois auteurs. Le premier est HIPPOCRATE (vers 460, vers 370 avant notre ère) : contrairement à ce qu'il est commun de dire, il n'a rien "découvert" et sa pratique médicale a utilisé divers éléments de la tradition médicale et philosophique de son époque ; on lui doit un ensemble d'ouvrages ("*Corpus hippocratique*"). Le second est GALIEN (vers 130-vers 210) : ses descriptions de l'anatomie humaine, quoique fausses puisque fondées sur la dissection d'animaux, ont été acceptées sans contestation jusqu'à la Renaissance. Il est considéré comme le fondateur de la pharmacologie (dont une partie est toujours connue comme "pharmacologie galénique"). Seule une partie de ses œuvres nous est parvenue. AVICENNE (Ibn Sina) (980-1037) a laissé une œuvre considérable (dont le célèbre "Canon" qui sera réédité jusqu'au XVII<sup>ème</sup> siècle) qui supplanta, à la fin du Moyen-Âge, celles d'HIPPOCRATE et de GALIEN. Continuant l'identification des maladies classiques, il s'intéressa à la médecine préventive et curative. Apprendre la médecine, à cette époque, en Occident, consiste à consulter et à commenter des textes considérés comme "canoniques". L'art du diagnostic et de la guérison ne saurait s'apprendre au lit du malade. Celui-ci en effet, sous l'influence de l'Église catholique, doit se détacher de son corps considéré comme périssable et source de péché. Seule compte l'âme et la maladie est perçue comme un péché et la souffrance est salvatrice. Cet apprentissage s'effectue initialement dans des écoles cathédrales et seuls les clercs sont autorisés à soigner. Devant un certain nombre d'abus, le concile de Clermont en 1130 interdit cette pratique aux clercs mais les médecins désormais laïcs se doivent d'être célibataires. Au fil du temps, ces écoles cathédrales prennent rang d'universités au sein desquelles la médecine est enseignée : les universités les plus célèbres sont Salerne, Montpellier, Paris, Bologne... La *scolastique* qui règne en maître permet une transmission de l'héritage des anciens sans aucune créativité.

Cet héritage sera mis en question à la Renaissance. Le corps prend de l'importance et, la dissection de corps humain étant autorisée sous condition, son observation et son exploration commencent : témoins, les nombreux travaux des anatomistes de l'époque qui ont été effectués dans ce monde italien qui connaissait une révolution picturale dont témoignent les œuvres bien connues de ce moment. Il s'agit, entre autres, de Jacques DUBOIS (Sylvius) (1478-1555), de Bartolomeo EUSTACHI (vers 1510-1574), d'André VÉSALE (1514-1564), de Gabriele FALLOPIO (1523-1562), de Fabrice d'ACQUAPENDENTE (1537-1619),...

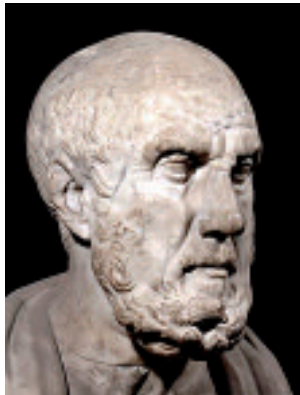
Parmi ceux-ci, l'œuvre de VÉSALE se doit d'être remarquée par son souci de rationalité et de vérité. Après des études à Paris, il soutint sa thèse de doctorat à Padoue en 1537. C'est là qu'il commencera par enseigner l'anatomie ; la première édition de son fameux ouvrage "*De humani corporis fabrica*" paraît à Bâle en 1543. VÉSALE enseignera ensuite à Pise puis en Espagne où il sera le médecin de Philippe II et publiera la seconde édition de la "*Fabrica*". Autre personnage de l'histoire de la médecine en rupture avec la tradition, mais cette fois-ci dans un autre registre et dans le monde germanique : PARACELSE (1493-1541). Doué d'une forte personnalité très controversée, la médecine qu'il voulait promouvoir reposait sur 4 piliers : "la philosophie, l'astronomie, l'alchimie et la vertu du médecin". PARACELSE était également (al)chimiste et il est le premier à avoir introduit des substances chimiques dans des médicaments : il est actuellement considéré comme le fondateur de l'homéopathie.

Dans le domaine de la médecine, comme dans celui des autres "arts", la Renaissance annonce ce qui a été appelé plus tard les "Temps modernes", à savoir la fin d'un mode de faire et de penser s'appuyant uniquement sur la tradition de l'antiquité. En médecine, long sera encore le chemin aboutissant aux médecines des XIX<sup>ème</sup> et XX<sup>ème</sup> siècles : il faudra que se produise la *révolution scientifique* du XVII<sup>ème</sup> siècle, que celle-ci porte ses fruits et que les médecins acceptent de se ranger sous sa houlette.

En tous cas, il n'est peut être pas inutile de se pencher sur des portraits de médecins de la Renaissance. Selon vous, le portrait présenté ci-dessous, vu au Musée historique de Strasbourg lors du Congrès UPBM, représente :

- Fabrice d'ACQUAPENDENTE lors de son passage à Strasbourg ?
- Hieronymus BRUNSWIG, médecin strasbourgeois auteur de la "*Cirurgia*" (1517) ?
- un collègue du lycée Jean Rostand ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 58



HIPPOCRATE



GALIEN



AVICENNE



André VÉSALE



Planche anatomique d'EUSTACHI



Scène de dissection à la Renaissance  
(Encyclopédie Encarta)



Danse macabre (Clusone, Italie)

### RÉPONSE DU JEU 23 (L'OPÉRON 56)

La thèse de médecine consacrée à SEMMELWEIS a été soutenue en 1924 par Louis-Ferdinand CÉLINE.

#### DOCUMENTATION

- Louis-Ferdinand CÉLINE. Semmelweis. Éditions Gallimard, collection "L'imaginaire".
- C. ALLAMEL-RAFFIN et A. LEPLÉGE. Histoire de la médecine. Dunod, 2009.
- Sites internet.



## Les cellules immortelles d'Henrietta LACKS



George GEY

En 1951, George GEY (1899-1970) dirige le laboratoire de recherche sur la culture des tissus humains à l'hôpital Johns Hopkins à Baltimore (État de Maryland, États-Unis). Le laboratoire cultive des cellules malignes *in vitro* espérant trouver les causes du cancer et le traiter. Mais la plupart des cellules cultivées meurent rapidement et les rares survivantes ne se multiplient pratiquement pas. En février 1951, des cellules saines et des cellules du cancer du col de l'utérus, prélevées chez une patiente de l'hôpital, sont remises au laboratoire. L'assistante de GEY prépare les éprouvettes de culture et inscrit HeLa (premières lettres du prénom et du nom de la patiente) sur les échantillons. Elle est persuadée que les cellules périront comme toutes les autres. George GEY espère, il y croit d'autant plus qu'en 1943 des chercheurs ont réussi la réplication à l'infini de cellules de souris (première lignée immortelle). Le lendemain, quand l'assistante vérifie les échantillons HeLa, elle constate que les cellules saines sont mortes. En revanche, les cellules cancéreuses restent en vie. Au bout de quelques jours, force est de constater que non seulement elles sont en vie, mais qu'elles prolifèrent à une vitesse vertigineuse. Leur nombre double toutes les vingt-quatre heures ! GEY vient de réussir ce que le monde scientifique espère depuis des années : une culture de cellules humaines immortelles.

La nouvelle se répand dans la communauté scientifique. La demande est telle que des "usines" de production seront établies pour produire des milliards de cellules par semaine (culture en suspension), d'abord à l'Institut Tuskegee (Alabama) puis, plus tard, à Bethesda (Maryland).

Les cellules HeLa permirent des avancées scientifiques remarquables, notamment : la mise au point du vaccin anti-poliomyélite (1951), la standardisation des protocoles de culture et de conservation des cellules par congélation (1952-1953), le dénombrement des chromosomes humains (1953), le clonage cellulaire (1954)... C'est en utilisant des cellules HeLa que le virologue allemand Harald zur HAUSEN découvre que le papillomavirus humain (HPV) joue un rôle dans les cancers du col de l'utérus, travaille sur un vaccin et reçoit le prix Nobel en 2008. C'est grâce à HeLa que les scientifiques identifient un récepteur clé dans l'infection du virus HIV... Ces cellules sont même envoyées dans l'espace à bord du deuxième satellite mis en orbite par le programme spatial soviétique (1960) et presque aussitôt à bord du satellite Discoverer XVIII de la NASA.

Pourquoi ces cellules ne meurent-elles jamais ? Lors de chaque division des cellules somatiques, les séquences d'ADN situées aux extrémités des chromosomes (les télomères) se raccourcissent. Au bout d'un certain nombre de divisions, on constate une dégénérescence des cellules et leur mort. Une enzyme, la télomérase, découverte en 1985 par trois chercheurs américains (Elizabeth BLACKBUM, Carol GREIDER et Jack SZOSTAK, Prix Nobel en 2009), sert à construire et à réparer les télomères. Mais son activité chute progressivement dans les cellules somatiques. En revanche, cette enzyme reste très active dans les cellules HeLa (Robert WEINBERG, Massachusetts Institute) ce qui entraîne leur prolifération et leur immortalité.

Jusque dans les années 1970, les cellules HeLa furent généralement attribuées à une certaine Helen LANE. Il faudra attendre 1973 pour que le vrai nom de la patiente soit enfin connu : Henrietta LACKS, jeune mère de famille issue de la communauté noire de Baltimore. Elle travaillait dans les champs de tabac du sud des États-Unis où besognaient ses ancêtres esclaves. Elle fut emportée par un cancer foudroyant en 1951, à l'âge de 31 ans.

Rebecca SKLOOT, journaliste scientifique, après dix ans de travail et de rencontres avec la famille LACKS, a publié en 2010 un ouvrage consacré à l'histoire d'Henrietta LACKS, de ses proches, et des cellules HeLa. L'ouvrage, best-seller aux États-Unis, vient d'être publié en français aux éditions Calmann Lévy.

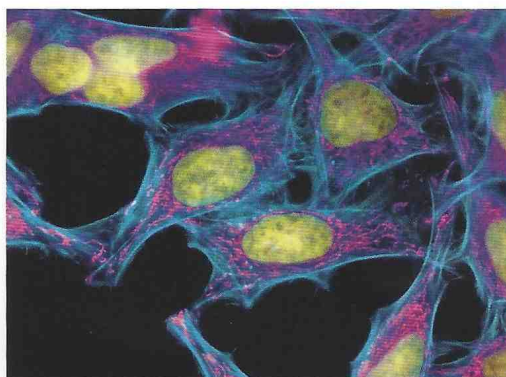
Certaines questions d'un sujet de concours 2011 de Biochimie-Génie Biologique portaient sur le cancer du col de l'utérus et sur le papillomavirus. Ce sujet était celui :

- du Concours Général ?
- du CAPET ?
- de l'Agrégation ?

**RÉPONSE DANS L'OPÉRON 59**



Henrietta LACKS et son mari Day vers 1950

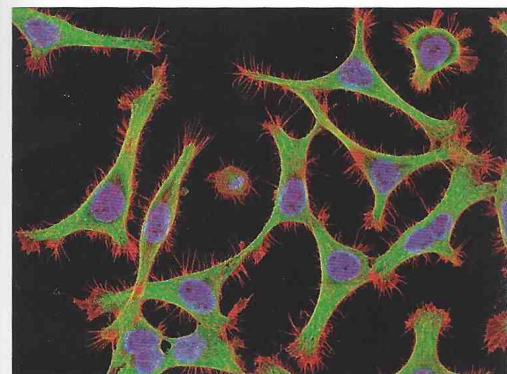


Cellules HeLa

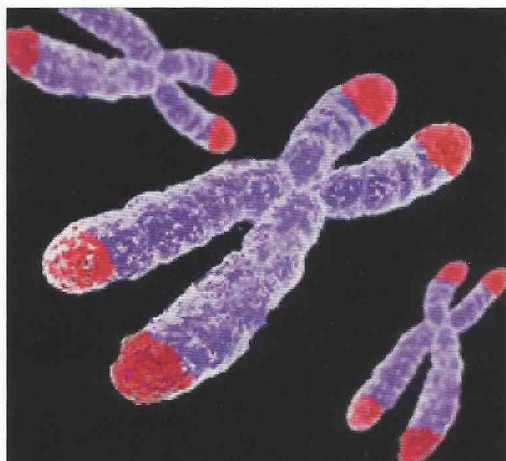
(Noyaux en jaune, filaments d'actine en bleu et mitochondries en rose)



Badges pour les cellules HeLa

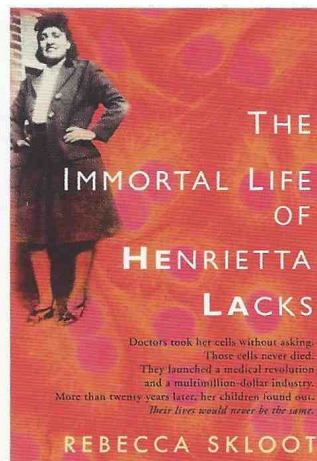


Cellules HeLa



Chromosomes avec les télomères en rouge

(www.ccs.k12.in.us)



Couverture du livre de Rebecca SKLOOT (Crown Publishers, New York, 2010)

### RÉPONSE DU JEU 24 (L'OPÉRON 57)

Il s'agit du portrait d'un collègue du lycée Jean Rostand, Claude BASTIAN. La photo (retouchée !) a été prise au Musée historique de la Ville de Strasbourg au cours de la visite du lundi 18 octobre 2010 lors des journées du Congrès de l'UPBM. Il était en effet possible de se déguiser en personnage d'époque. Ainsi notre collègue incarne-t-il avec un certain bonheur un notable (médecin ou autre...) des XVI<sup>ème</sup> / XVII<sup>ème</sup> siècles et permet-il ce petit retour dans l'histoire de la médecine.

### DOCUMENTATION

- Jean-Charles SOURNIA, Histoire de la Médecine, La Découverte, coll. Histoire des sciences, 1992.
- Sites internet.



## Le Nobel et les récepteurs Toll



Jules HOFFMANN



Bruce BEUTLER



Ralph STEINMAN



*Drosophila melanogaster*

Le prix Nobel de physiologie et médecine 2011 a été décerné à trois chercheurs en immunologie : le français Jules HOFFMANN, l'américain Bruce BEUTLER et le canadien Ralph STEINMAN. Leurs travaux ont permis de mieux comprendre comment s'activent les défenses de l'organisme.

**Jules HOFFMANN** a fait sa découverte première en 1996 à l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IBMC) de Strasbourg. Lui et son équipe étudiaient comment la mouche du vinaigre, la drosophile, combat les infections. Ils avaient accès à des drosophiles avec des mutations dans plusieurs gènes différents. Des mutants infectés par des champignons sont morts parce qu'ils ne pouvaient pas monter une défense efficace. Le gène inactif chez ces mutants était le gène *Toll* qui code pour le récepteur Toll. Les drosophiles déficientes en molécules Toll présentaient une sensibilité accrue aux infections fongiques : on a alors envisagé le rôle de ces molécules dans la défense immunitaire.

Les insectes luttent contre les microorganismes en produisant, à leur contact, de petits peptides de 20 à 50 acides aminés synthétisés par les cellules du corps gras (l'équivalent du foie des mammifères). Ces peptides diffusent dans tout l'organisme et peuvent détruire une large gamme de microbes. Chez la drosophile, 2 voies de signalisation indépendantes régulent la synthèse de ces peptides : la voie Toll joue un rôle dans la réponse contre les champignons et les bactéries Gram positif et la voie Imd contrôle la production de peptides dirigés contre les bactéries Gram négatif.

Après fixation de ligands, le récepteur Toll transmembranaire active en cascade des protéines ce qui aboutit à la dissociation de deux protéines initialement présentes et liées. L'une d'elles est la protéine Dif (*Drosophila* Immunity Factor) qui peut alors pénétrer dans le noyau et y déclencher l'activation des gènes codant pour les peptides antimicrobiens comme la drosomyicine et la défensine.

**Bruce BEUTLER**, alors au Medical Center de Dallas, était à la recherche d'un récepteur pouvant lier le lipopolysaccharide (LPS) bactérien qui peut causer un choc septique. Avec son équipe, en 1998, il découvre que des souris résistantes au LPS avaient une mutation dans un gène similaire au gène Toll de la drosophile. Quand le récepteur Toll-like (TLR) se lie le LPS, des signaux sont activés qui causent l'inflammation et, lorsque les doses de LPS sont excessives, le choc septique. Ces résultats ont montré que les mammifères et les drosophiles utilisent des molécules similaires pour activer l'immunité innée lorsqu'ils rencontrent des microorganismes pathogènes.

Une famille d'une dizaine de TLR a été identifiée chez les mammifères. On trouve ces TLR à la surface des cellules du système immunitaire et sur des cellules ayant un contact avec le milieu externe. Quand un agent pathogène pénètre dans l'organisme, un ou plusieurs TLR présents à la surface de cellules immunitaires (les macrophages et les cellules dendritiques) s'associent aux molécules étrangères. La reconnaissance des ligands microbiens par les molécules TLR conduira à la libération de cytokines qui permettront d'amplifier la réponse immunitaire naturelle.

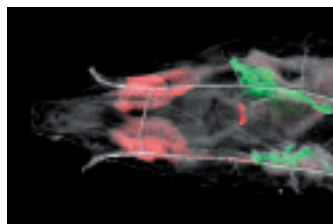
Les membres de cette famille de récepteurs partagent des domaines extracellulaires et cytoplasmiques similaires. Leur domaine extracellulaire possède plusieurs motifs riches en leucine, tandis que leur domaine cytoplasmique est très semblable à la portion cytoplasmique du récepteur de type I de l'interleukine 1 (IL-1R), communément appelé domaine TIR (Toll/IL-1R). Des TLR distincts reconnaissent les principaux PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*) produits par les bactéries à Gram négatif ou à Gram positif.

**Ralph STEINMAN** de l'université Rockefeller de New York a découvert en 1973 un type de cellules nouvelles qu'il a appelé "cellules dendritiques". Il a spéculé que cela pourrait être important dans le système immunitaire. Par des expériences de culture cellulaire, il a montré que des cellules dendritiques conduisent à des réponses vives des lymphocytes T et leur rôle essentiel dans la présentation de l'antigène aux cellules de l'immunité adaptative.

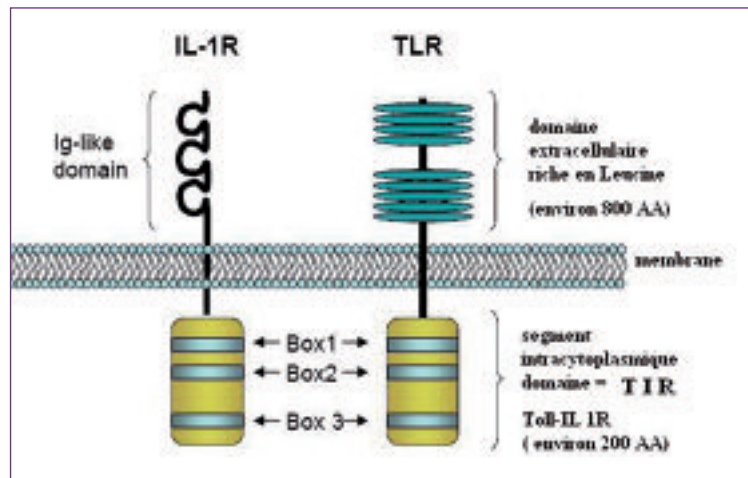
Chaque type de TLR peut se lier sélectivement à un type de molécule (= un ligand) microbienne. La localisation cellulaire des molécules TLR est associée à la nature des ligands qu'elles reconnaissent. Ainsi les récepteurs TLR 1, 2, 4, 5 et 6 exprimés à la surface des cellules reconnaissent des composés microbiens protéiques ou lipidiques qui sont donc exogènes. Le récepteur qui reconnaît le LPS est :

- le TLR 2 ?
- le TLR 4 ?
- le TLR 5 ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 60



**L'infection d'une larve de drosophile par des bactéries (fluorescence verte) déclenche la synthèse de peptides antimicrobiens (fluorescence rouge) dans les cellules du corps gras**  
 © Julien ROYER, Institut de Biologie du Développement, Marseille Luminy



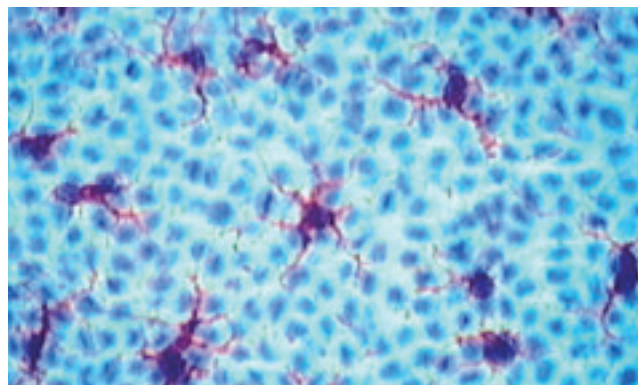
Structure des TLR  
 (<http://acces.inrp.fr>)

### RÉPONSE DU JEU 25 (L'OPÉRON 58)

Des questions sur le cancer du col de l'utérus et sur le papillomavirus figuraient dans le sujet d'écrit du Concours Général de Biochimie-Génie biologique session 2011 (sujet publié dans ce numéro de L'OPÉRON).

#### DOCUMENTATION

- Rebecca SKLOOT. La vie immortelle d'Henrietta LACKS, Calmann-Lévy, 2011.
- Christophe DORÉ. HeLa : l'incroyable destin d'une "immortelle", *Le Figaro Magazine*, 8 janvier 2011.
- Sites internet.



Microphotographie de cellules dendritiques  
 ([www.ac-nancy-metz.fr](http://www.ac-nancy-metz.fr))



## Une séparation chromatographique ?



Alexander FLEMING



Norman George HEATLEY



La même quantité de pénicilline avant et après purification (document N.G.HEATLEY)

Alexander FLEMING (1881-1955), en 1928, a donc mis en évidence sur une boîte de Petri les effets antimicrobiens de la moisissure *Penicillium*. Il a été le premier à publier cette observation dans un article resté célèbre de la revue *Nature*. Il a été reconnu comme le "découvreur" de cette substance qu'il baptisa "pénicilline". Il n'a cependant pas isolé un produit "pur", ni démontré son effet thérapeutique sur des microbes infectant l'homme.

C'est l'équipe d'Oxford [(Howard FLOREY (1898-1968), Ernst CHAIN (1906-1979), Edward P.ABRAHAM (1913-1999), Norman G.HEATLEY (1911-2004)] qui a réalisé cette tâche 13 ans plus tard, au début de la seconde guerre mondiale. En particulier, sous la direction de E.CHAIN et de H.FLOREY, N.G.HEATLEY, jeune chimiste formé à Cambridge, retrouva des résultats de travaux non publiés effectués indépendamment de ceux réalisés par des membres et l'équipe d'A.FLEMING et par d'autres équipes : la pénicilline est soluble dans l'éther en présence d'acide. Il était cependant nécessaire de travailler à faible température pour préserver l'activité du produit. Ainsi, au milieu de mars 1940, furent obtenus, après précipitation d'impuretés par l'alcool, environ 100 mg de poudre brune à 5 U/mg. Ce produit fut injecté le 25 mai 1940 à 4 souris d'un lot de 8 souris ayant subi l'injection d'une dose létale de *Streptococcus*. Ces 4 souris ayant reçu la pénicilline survécurent alors que les 4 autres moururent. Devant ce succès, FLOREY décida d'entreprendre une production à plus grande échelle afin de disposer de suffisamment de pénicilline pour effectuer des essais sur des patients. Ayant défini une "unité de pénicilline", c'est encore N.G.HEATLEY qui fut le responsable de cette production.

Pour cela il fallait de grands volumes de "jus de moisissure" dans la mesure où le jus obtenu ne contenait que de faibles quantités de pénicilline : il était estimé que plusieurs centaines de litres par semaine étaient nécessaires pour réaliser des essais sur 5 à 6 patients. Des récipients adaptés aux conditions de fermentation telles qu'on les maîtrisait à ce moment (fioles à fond plat pour la culture en surface de la moisissure dans un milieu liquide – les cultures submergées n'étaient pas envisageables) furent dessinés par N.G.HEATLEY. 400 flacons en porcelaine vitrifiés seulement à l'intérieur, ceci pour des raisons de prix de revient, furent fabriqués par un industriel. Le volume utile était d'environ 1000 mL de milieu, avec une hauteur de 1,7 cm de milieu. Leur manipulation (incubation dans une pièce maintenue à 24°C, agitation douce, recueil du jus, ...) nécessita la présence d'un abondant personnel technique (féminin) durant cette période du "Blitz". Le jus de moisissure obtenu était recueilli dans des bidons de lait. Pour la purification, N.G.HEATLEY construisit alors un appareil semi-automatique utilisant le système eau / acétate d'amyle (voir image).

L'extrait purifié ainsi obtenu fut injecté pour la première fois au policier Albert ALEXANDER le 12 février 1941, mais en volume insuffisant : l'essai se termina tragiquement. Après une période de rémission, ce premier patient mourut en mars 1941 du fait d'une infection à *Staphylococcus* et *Streptococcus*.

Cet appareil sera cependant rapidement remplacé durant le séjour de N.G.HEATLEY aux USA (Juillet 41 - juillet 42) par un système utilisant une centrifugeuse sharpless suite aux travaux de A.C.SANDERS et KENT. Ceci permit l'obtention de plus grandes quantités d'extrait purifié. Ainsi d'autres patients furent alors guéris, consacrant la pénicilline comme "drogue miracle".

Si A.FLEMING, H.FLOREY et E.CHAIN reçurent le prix Nobel de médecine en 1945, l'appréciation du rôle de A.FLEMING intéresse encore de nos jours certains historiens : témoins, après un grand nombre d'ouvrages plutôt hagiographiques :

- un ouvrage jugé polémique : "Comment FLEMING n'a pas inventé la pénicilline" de Wai CHEN, Les empêcheurs de penser en rond, Synthelabo, 1996 ;

- un documentaire de la même veine : "Comment FLEMING n'a pas inventé la pénicilline", B.BLOCH et F.NINEY, La Sept ARTE, Les Production de l'œil Sauvage, 1997, 26 minutes.

Enfin, la pénicilline (les antibiotiques en général) restent un sujet d'actualité, mais sur le versant de la "décroissance" du fait des problèmes liés à la mise en évidence de microorganismes devenus de plus en plus résistants à leur action. Témoin : "Penicillin ; Triumph and Tragedy", Robert BUD, Oxford University press, Oxford, 2007.

Le principe de l'appareil semi-automatique réalisé par N.G.HEATLEY relève :

- de la chromatographie d'absorption ?
- de la chromatographie par échange d'ions ?
- d'une extraction à contre-courant ?
- de la chromatographie de partage ?

## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 61



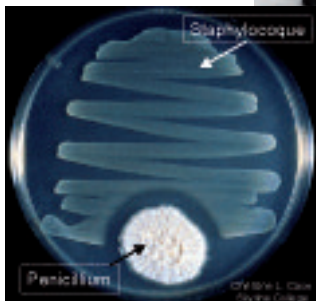
Appareil semi-automatique réalisé par N.G.HEATLEY pour la purification de la pénicilline



Couverture du livre de Wai CHEN (1996)



Les flacons de culture de N.G.HEATLEY



Les Staphylocoques ne peuvent pas se développer à proximité de *Penicillium notatum* (découverte d'A.FLEMING en 1928)  
© Christine CASE, Skyline College, San Bruno, Californie)

## RÉPONSE DU JEU 26 (L'OPÉRON 59)

C'est le TLR 4 qui est activé par les LPS bactériens. Le TLR 2 reconnaît notamment les lipopeptides bactériens. Le TLR 3 reconnaît les ARN double brin d'origine virale.

# 28 LA SCIENCE EN QUESTION

## Le premier gène artificiel fonctionnel



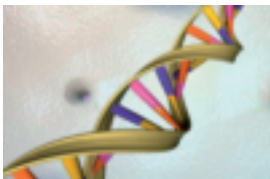
Gobind KHORANA à l'Université du Wisconsin



Marshall NIRENBERG



Hommage au prix Nobel Gobind KHORANA



Polynucléotide (ADN)



Bactériophage T4 infectant *Escherichia coli*

La revue *Nature* N°480 du 15 décembre 2011 rapporte que le créateur du premier gène artificiel fonctionnel, le chercheur américain d'origine indienne Har Gobind KHORANA, est décédé le 9 novembre 2011.

Har Gobind KHORANA est né en Inde (actuellement Pakistan de l'Ouest), sans doute le 9 janvier 1922. Son père, sorte de collecteur d'impôt dans un petit village, ceci pour l'administration coloniale britannique, tient à lui faire donner une bonne éducation. Il fréquenta le lycée à Punjab puis il étudia à l'université du Penjab à Lahore où il obtint, avec mention, en 1943, sa maîtrise ès sciences. En 1945, une bourse du gouvernement indien lui permit d'aller étudier en Angleterre. Il obtint son doctorat à l'université de Liverpool sous la direction de Roger J.S.BEER puis il passa, entre 1948-49, une année postdoctorale à Zürich chez le Professeur W.PRELOG. Il retourna en Inde pour un court séjour puis, entre 1950 et 1952, il travailla, à Cambridge auprès de G.W.KENNER et de A.R.TODD (devenu Lord et prix Nobel de chimie 1957 "pour ses travaux concernant les nucléotides et les coenzymes nucléotidiques"). Il y fut remarqué pour son intérêt pour les protéines et pour les acides nucléiques. En 1952, suite à une proposition du Dr G.M.SHRUM de Colombie Britannique, il partit alors pour Vancouver. Avec G.MOFFAT, il développa un procédé de synthèse de l'acétyl-CoA. En 1960, il accepta un poste de codirecteur de l'Institut de Recherche sur les Enzymes de l'Université du Wisconsin. Il fut alors naturalisé citoyen américain. C'est vers 1964 qu'il s'intéressa aux acides nucléiques et à la **synthèse chimique de polynucléotides**. À partir de ce moment, il chercha, en s'inspirant des travaux de R.HOLLEY et de M.W.NIRENBERG, à synthétiser des gènes par voie chimique. Ses travaux lui valurent en 1968 le prix Nobel de Physiologie / Médecine ainsi qu'à M.W.NIRENBERG et R.HOLLEY "pour leur interprétation du code génétique et de sa fonction dans la synthèse des protéines". À partir de 1970 il devint professeur de biologie et de chimie au Massachusetts Institute of Technology (MIT) sur un poste de la Fondation Alfred P.SLOAN. En 1971, il proposa, pour amplifier un gène synthétique, un ensemble d'opérations techniques pouvant faire penser à la PCR. Mais c'est essentiellement en tant que premier chercheur à avoir synthétisé un gène fonctionnel qu'il restera dans l'histoire de la biologie moléculaire. Ses derniers travaux portèrent sur les membranes et la transduction de signaux. Il partit en retraite en 2007.

Sa plus fameuse contribution fut obtenue en 1979. Il maîtrisait non seulement la synthèse chimique des polynucléotides mais encore il disposait de connaissances suffisantes concernant les promoteurs. Il construisit, par **synthèse chimique**, un gène fonctionnel, celui d'un ARN de transfert de Tyr modifié. Celui-ci s'est avéré capable de **supprimer une mutation non-sens** présente dans *Escherichia coli* K12 ou dans un de ses bactériophages.

La **mutation non-sens utilisée** par KHORANA pour ce travail en 1979 avait été mise en évidence au début des années 1960 lors d'une expérience cruciale permettant alors de résoudre un débat entre deux chercheurs, Richard STEIN et Charles STENBERG : existait-il des phages T4 mutés par UV se développant sur *E.coli* CR63 et non sur *E.coli* B. Pour ce faire, il leur fallut effectuer, de nuit, et après en avoir pris la décision lors d'un repas au restaurant, un fastidieux travail de repiquage d'environ 2000 plages de lyse d'une boîte à une autre. Ils sollicitèrent l'aide expérimentale d'un étudiant d'origine allemande (qui par la suite devint chercheur) nommé BERNSTEIN. Pour le motiver, les deux chercheurs lui avaient promis, en cas de succès, d'utiliser son nom - une fois américanisé - pour nommer les mutants ainsi mis en évidence.

La mutation qui fut ainsi mise en évidence était :

- la mutation opale ?
- la mutation ocre ?
- la mutation ambre ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 62



Opale d'Australie



Terre d'ocre



Pierre d'ambre

### RÉPONSE DU JEU 27 (L'OPÉRON 60)

Cet appareil permet une extraction à contre-courant. De petites gouttelettes de pénicilline acidifiée tombaient à contre-courant au sein d'un tube rempli d'acétate d'amyle qui s'élevait et se chargeait progressivement en pénicilline.

Plus tard, aux USA, lors de la production industrielle de pénicilline, c'est la chromatographie d'adsorption qui sera utilisée.

Les chromatographies de partage et par échange d'ions n'étaient pas encore connues (et *a fortiori* utilisées) à ce moment.

Le contre-courant inspirera la mise au point de la chromatographie de partage.



## Une autre découverte de BEADLE et TATUM ?



George Wells BEADLE



Edward Lawrie TATUM



Erlens de *Neurospora crassa*  
(Laboratoire d'Eric SELKER,  
University of Oregon)

George Wells BEADLE (1903-1989) et Edward Lawrie TATUM (1909-1975) ont réalisé aux USA, entre 1941 et 1945, des expériences restées célèbres dans l'histoire de la biologie moléculaire. En effet, si Thomas Hunt MORGAN (1866-1945) avait établi la linéarité des gènes sur les chromosomes, il ne s'était pas intéressé à la nature matérielle du gène. C'est donc à une première explication que conduisirent les expériences de BEADLE et TATUM.

Celles-ci furent réalisées à l'Université de Stanford sur un nouvel organisme modèle : *Neurospora crassa*, champignon filamenteux qui fait partie de la division des Ascomycota. Cet organisme possède un certain nombre d'avantages sur la drosophile :

- Il présente l'intérêt de pousser facilement et rapidement sur un milieu artificiel.
- Son cycle de vie **haploïde** simplifie l'**analyse génétique**, car les traits récessifs se manifestent dans la descendance.

- Lors de l'union de deux cellules sexuelles haploïdes de types opposés se forme un zygote qui produit, à l'issue de la méiose, 4 cellules haploïdes, chacune d'elles se divisant ensuite par mitose ; finalement 8 ascospores haploïdes bien alignées donc ordonnées sont obtenues dans un asque. Ces spores peuvent être prélevées et cultivées sur des milieux chimiquement définis, en respectant leur ordonnancement dans l'asque d'origine. Il est alors possible de mettre en relation l'exigence nutritionnelle de chaque spore (aspect biochimique) avec la transmission héréditaire de ce caractère (aspect génétique).

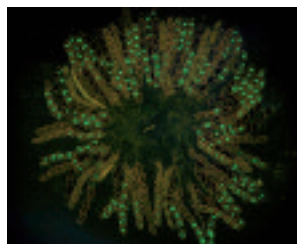
Ces scientifiques créèrent des mutants de *Neurospora crassa* par utilisation des rayons X. Parmi les mutants obtenus, ceux qui étaient auxotrophes furent systématiquement sélectionnés : chacune des spores, amplifiée sur un milieu riche, était mise en culture sur un milieu minimum : l'absence de croissance mettait en évidence un mutant auxotrophe. Restait alors à identifier la substance responsable de l'auxotrophie ; ceci était réalisé en ensemencant avec une spore donnée une série de milieux minima contenant un métabolite susceptible d'être responsable de l'auxotrophie (vitamines, acides aminés et substances déjà identifiées comme intermédiaires de leurs voies métaboliques) (aspect biochimique). La position des mutants dans le sac de spores permettait de les ordonner les uns par rapport aux autres (aspect génétique) au sein de voies métaboliques ainsi précisées. Il devint clair, pour les auteurs, que l'activité des gènes se retrouvait au niveau des réactions chimiques : la modification d'un gène conduit à une modification du catalyseur de cette réaction, à savoir l'enzyme qui y intervient, empêchant cette réaction de se produire et créant, ici, un mutant auxotrophe. Ceci fut résumé par la formule longtemps classique : "un gène – un enzyme".

Le milieu de la décennie précédente avait vu la découverte d'un nouvel acide aminé. C'est sans doute pour cela qu'ils ne furent pas étonnés, au cours de leur longue étude, en 1942, de trouver ce qu'ils pensaient être un nouvel acide aminé qu'ils baptisèrent "neurosporine".

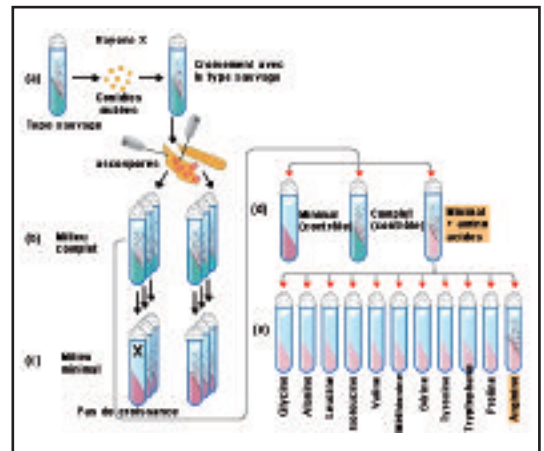
En fait cette neurosporine est :

- un mélange de Valine, Isoleucine et Leucine ?
- du 7',8'-dihydrolycophène ?
- de la thréonine ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 63



Rosette d'asques en maturation de *Neurospora crassa*  
(©Namboori B.RAJU, Stanford University)



Expérience de BEADLE et TATUM  
(d'après [www.mun.ca/biology/scarr/Gr09-01.html](http://www.mun.ca/biology/scarr/Gr09-01.html))

### RÉPONSE DU JEU 28 (L'OPÉRON 61)

- Le mot allemand "Bernstein" se traduit en anglais par "amber" ou ambre en français. Il s'agit de la première mutation non-sens mise en évidence.

- Dans l'expérience cruciale réalisée, les phages T4 sauvages forment des plaques à la fois sur les souches d'*E. coli* CR63 et B testées. On sait maintenant que la découverte des mutants ambre fut faite parce que les souches CR63 sont "suppresseurs d'ambre" (possèdent le gène d'un ARNt permettant de lire le codon non-sens AUG et d'intégrer un acide aminé dans la chaîne peptidique) ce que ne sont pas les souches B. Les plages intéressantes étaient donc celles qui étaient présentes sur CR63 et non sur B.

- Comme on l'a laissé entendre, le travail princeps de KHORANA aura été un long travail pluridisciplinaire : il aura concerné la synthèse et la transformation du gène de l'ARNt de la tyrosine, son introduction dans *E. coli* et son expression. L'ensemble de travaux a été rapporté par KHORANA lui-même en 1979 dans *Science*, 203, 614-625. Ce travail a montré qu'il était possible de faire exprimer à une bactérie une séquence synthétique d'ADN, ceci ouvrant la voie à l'obtention par la voie dite "du génie génétique", par exemple, de protéines : ceci permit à des chercheurs comme GOEDDEL de réaliser les travaux qui les ont rendus célèbres.

#### DOCUMENTATION

- Notable Twentieth-Century Scientists, 1995, Emily J. McMURRAY Editor, Gale Research Inc., Vol 2, 1089-1091.

- F.W.STAHL. The Amber Mutants of Phage T4, *Genetics*, 1995, 141, 439-442,

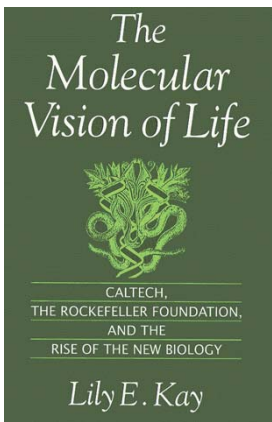
- Sites internet.



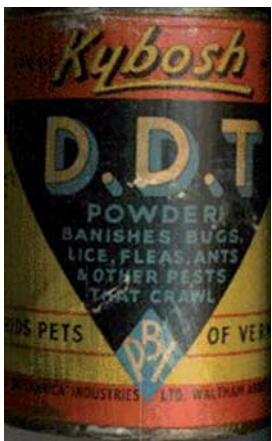
## BEADLE et TATUM encore et surtout, autrement...



Lily KAY



Livre de Lily KAY



Le DDT a été développé au début de la seconde guerre mondiale

## RÉPONSE DU JEU 29 (L'OPÉRON 62)

Deux réponses sont simultanément exactes :

- la "neurosporine" de BEADLE et TATUM "découverte" à la fin de 1942 est un simple mélange de Val, Ile et Leu déjà obtenu à partir d'un hydrolysate de caséine ; ce produit fut (seulement ?) utilisé comme "booster" pour la préparation de la toxine tétanique dans les années 50 (KAY p. 95) ;
- le nom de "neurosporine" est donné, depuis 1984, au 7',8'-dihydrolycopène ; cette substance est un constituant des compléments alimentaires caroténoïdes. La thronéine fut le dernier acide aminé présent dans les protéines ; elle a été découverte en 1935 (McCOY, MEYER, RISE, *J. Biol. Chem.*, 1935, 112, 283).

## DOCUMENTATION

- G.W.BEADLE & E.L.TATUM, Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*, *Proc. Acad. Sci. USA*, 1941, 27, 499-506.
- Lily E KAY, Selling pure science in wartime : the Biochemical Genetics of G.W.BEADLE, *J. of Hist. Biol.*, 1989, 22 (1), 73-101.
- G.W.BEADLE. The Genes of Men and Molds, *Sci. Am*, sept 1948 in The Molecular basis of Life, An Introduction to Molecular Biology, Readings from Scientific American, W.H.Freeman and Company, San Francisco and London, 1968, 168-177.

La présentation dans le précédent numéro de L'OPÉRON des expériences de BEADLE et TATUM était partielle mais elle était surtout classique : elle se limitait à une courte description de la filiation conceptuelle sous-jacente aux travaux de BEADLE et TATUM avec les travaux de MORGAN. Le fil conducteur (la causalité ?) n'est que de nature intellectuelle : les déterminants des travaux sont uniquement de nature conceptuelle ou relèvent quasiment du miracle/génie (l'introduction de *Neurospora*)... Il n'est fait mention de rien d'autre car ceci relève de l'accidentel - c'est-à-dire non essentiel. D'aducens auraient anciennement parlé à ce propos d'"internaliste". C'est la vision très longtemps admise et longtemps classique de l'histoire des sciences : celle-ci conduit à envisager la science et son évolution comme déshumanisées, voire désincarnées... Ainsi la science aurait un caractère transcendant, sacré, auquel seuls quelques élus (les "savants") auraient accès. Elle serait, de plus, porteuse de vérité (la vérité de ce qui est), et ne saurait être interrogée en quoi que ce soit d'où le lever de bouclier du milieu scientifique vis-à-vis, par exemple, de chercheurs non "scientifiques" (sociologues, historiens,...) qui prétendaient se lancer dans une telle aventure...

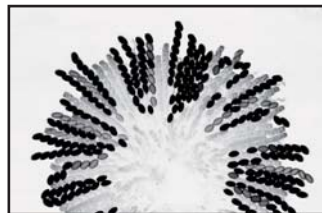
À cette vision s'oppose l'"externaliste" : la science, à travers le discours scientifique, n'a rien de sacré car, comme toute production humaine, elle aussi est soumise à des facteurs externes : elle peut donc être questionnée dans ses concepts (et leurs "découvertes") et leur élaboration, leur validation, leur diffusion ne sauraient avoir de statut particulier. Cette conception est à rapprocher d'une nouvelle vision de l'histoire plus globale prenant en compte les conditions matérielles (économiques, politiques, culturelles, morales,...) au sein desquelles elle se déploie.

C'est dans cette optique que Lily KAY (1947-2000), historienne américaine des sciences, s'est intéressée au développement de la biologie depuis 1930. À propos de son article sur BEADLE, elle dit vouloir réaliser une "histoire équilibrée de la biologie moléculaire".

On ne retiendra ici qu'un seul point : la prise en compte, dans un travail scientifique, du contexte politique et de l'aspect économique. Se rend on compte que le budget des expériences de BEADLE et TATUM fut approximativement de 40 millions de USD (pour un peu comparable à celui des grands programmes scientifiques dont on parle sous le vocable de "big science") : KAY indique que, entre 1941 et 1945, furent isolées 80000 spores haploïdes ce qui amena à identifier 511 souches mutantes et 100 gènes mutants. Vu le coût d'une telle recherche, la question est alors : pourquoi purent-elles quand même être menées à bien alors que, du fait de l'entrée en guerre des USA, tous les programmes de recherche pure, que ce soit en biologie ou dans les autres domaines scientifiques, avaient été arrêtés ?

- parce que BEADLE et TATUM possédaient des fortunes personnelles qu'ils mirent au service de l'effort de guerre...
- parce que les mutants de *Neurospora* mis en évidence permirent, à terme, la mise au point de dosages biologiques de vitamines et d'acides aminés (du fait de lien avec des fondations comme la *Fondation Rockefeller* et avec l'industrie pharmaceutique dans le cadre de la participation à l'effort de guerre).
- parce qu'ils étaient financés par l'industrie pétrolière dans la mesure où des mutants seraient susceptibles de se développer sur du pétrole (ce qui permettra plus tard d'élaborer des projets visant à résoudre le problème de la faim dans le monde grâce à de la biomasse obtenue par croissance sur des produits pétroliers).

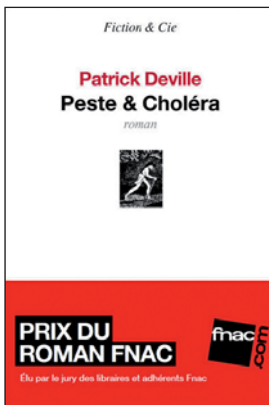
## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 64

Bouquet d'asques (à 8 spores) de *Neurospora crassa* (accés.ens-lyon.fr)

Bombe d'Hiroshima



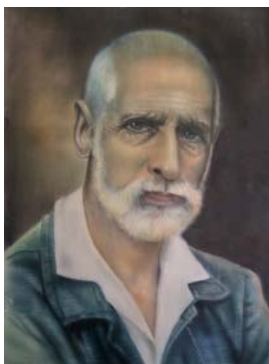
Logo de la Fondation Rockefeller



Livre de Patrick DEVILLE  
à l'époque des Messageries Maritimes  
(Éditions du Seuil, 2012)



Alexandre YERSIN  
à l'époque  
des Messageries  
Maritimes



Alexandre YERSIN  
à Nha Trang

La rentrée littéraire de septembre 2012 aura donné à tout un chacun une occasion de pratiquer l'histoire des sciences... Ainsi Patrick DEVILLE a-t-il proposé un roman "d'invention sans fiction" (Peste & Choléra, Prix FNAC et Prix Fémina 2012) basé sur la vie et l'œuvre d'un pastorien : **Alexandre YERSIN (1863-1943)**, peu connu du grand public mais pas des lecteurs de *L'OPÉRON* (voir LA SCIENCE EN QUESTION 18, La peste ou la colère de Dieu, *L'OPÉRON* 51).

Dans ce texte sont mis en scène, à partir de documents historiques et de notes de voyage en ce qui était alors l'Indochine, certains moments de la vie de celui qui fut un pastorien de la première génération plus qu'atypique. Il n'était, en effet, pas possible de "ficeler (YERSIN) à sa paillasse", selon l'expression de DEVILLE.

YERSIN pouvait, cependant, se prévaloir, d'emblée, d'un beau palmarès scientifique. Ainsi il mit en évidence la "tuberculose type Yersin" (1888) ce qui lui permit, la même année, de soutenir sa thèse de docteur en médecine. Avec Émile ROUX (1853-1933), il mit également en évidence la toxine diphtérique (1889). D'origine suisse, préparateur du cours de microbiologie à l'Institut Pasteur, il fut naturalisé français cette même année. Ainsi, bien que promis à un bel avenir dans cet Institut Pasteur qui avait été inauguré en 1888, il préféra les grands espaces et les découvertes de contrées lointaines à la fréquentation exclusive de la paillasse de laboratoire. Admirateur et émule de LIVINGSTONE, il décida en 1890 de s'embarquer pour l'Indochine. Durant deux ans, il fut médecin embarqué sur la ligne Saïgon-Manille puis Saïgon-Haïphong. Refusant ensuite, contrairement aux autres Pastoriens, de s'impliquer en quoi que ce soit dans la création d'Instituts Pasteur à Saïgon et en Australie, il se fixa à Nha Trang (à mi-chemin entre Saïgon et Haïphong) où il fonda et développa une communauté médicale, scientifique et agricole, sorte de monastère laïc. Curieux de tout, remplissant de notes de nombreux carnets en peau de taupe, il y fut médecin, microbiologiste, architecte, géographe, météorologue, astronome, mécanicien, ornithologue, horticulteur (giroflées, jacinthes, narcisses, roses, orchidées,...), arboriculteur (hévée, quinine), industriel (latex de l'hévée), inventeur... En 1894, il répondit cependant à la demande pressante de ROUX de se rendre à Hong Kong pour tenter d'identifier l'origine de la peste qui venait de se déclarer. Malgré les difficultés rencontrées, il réussit à en identifier l'agent pathogène, au nez et à la barbe des Anglais et des Japonais : l'agent pathogène fut appelé *Yersinia pestis*.

Nombreuses auront été les inventions de YERSIN ou testées par lui. Compte tenu de nos habitudes de consommation actuelles, l'une d'elles aurait-elle pu, cependant, lui assurer de gigantesques royalties ? Il s'agit :

- du **xographe**, engin permettant de déterminer le sexe d'un futur poussin dès la ponte (invention de la sœur de YERSIN et testée par lui).
- du **kola-cannelle**, élixir de longue vie à base de noix de cola (boisson sucrée énergisante).
- du **picno-dilatomètre**, appareil de mesure de la densité du latex et de sa teneur en gomme nécessaire à la fabrication du caoutchouc.

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 65



La côte près de Nha Trang,  
avec ses typiques  
bateaux-paniers, telle que dut  
la découvrir YERSIN



Laboratoire de YERSIN à Nha Trang



Sérum antipesteux  
mis au point par YERSIN



Plantation d'hévéas dans  
la région de Nha Trang

### RÉPONSE DU JEU 30 (L'OPÉRON 63)

BEADLE réussit à faire financer ses très coûteuses recherches par (donc à convaincre) la **Fondation Rockefeller** ainsi que diverses agences gouvernementales engagées dans l'effort de guerre (elles réalisaient le financement de certains programmes de l'industrie pharmaceutique en rapport avec la guerre) : dès 1941, il prouva que ses mutants permettaient, à terme, de réaliser des dosages biologiques d'acides aminés et de vitamines. Ces substances étaient de première importance pour les industries pharmaceutiques en cette période. De plus, le biochimiste TATUM avait des liens familiaux avec l'industrie pharmaceutique.

Il faut encore noter que les financements accordés à BEADLE n'étaient pas conditionnés par des clauses de confidentialité : il put librement publier ses travaux, ce qui lui assura une grande notoriété dans le monde scientifique après-guerre. BEADLE et TATUM furent récompensés par le Prix Nobel de Physiologie

ou Médecine en 1958 ("pour leur découverte que les gènes agissent en régulant des événements chimiques définis") conjointement avec Joshua LE-DERBERG ("pour ses découvertes concernant la recombinaison génétique et l'organisation du matériel génétique des bactéries").

Les termes "externalisme" et "internalisme" ont donné lieu à des disputes homériques dans la communauté des historiens / sociologues des sciences. Ils sont maintenant obsolètes du fait de la variabilité de contenus selon les périodes considérées et les auteurs (on pourra, à ce sujet, consulter l'article de SHAPIN).

#### DOCUMENTATION

- Lily E KAY. Selling pure science in wartime : the Biochemical Genetics of G. W. BEADLE, *J. of Hist. Biol.*, 1989, 22(1), 73-101.
- Steven SHAPIN. Discipline and bounding : the history and sociology of science as seen through the externalism-internalism debate, *Hist. Sci.*, 1992, 333-368.



## Du génie industriel...

Il faut peut-être, au-delà d'un certain "génie", une psychologie particulière pour être capable de transformer une découverte ou une invention en une réussite industrielle qui porte son nom. Cette réussite est parfois limitée dans le temps. Tel aura été le cas d'Émile DELAHAYE (1843-1905), constructeur de voitures de luxe "Delahaye" ayant transféré en 1899 de Tours une usine de construction automobile rue du Banquier à Paris 13<sup>ème</sup> : la marque "Delahaye" disparaîtra en 1954 et les locaux seront occupés à partir de 1958 par l'ENCPB qui quittera ses locaux de la rue Corvisart. C'est sur cet emplacement de la rue du Banquier que sera construit, entre 1970 et 1973, le lycée Gilles de Gennes actuel accompagné de la création de la rue Pirandello.

Cette réussite industrielle peut également perdurer malgré les vicissitudes des histoires familiales : témoins Armand PEUGEOT (1849-1915), André CITROËN (1878-1935), Werner von SIEMENS (1816-1892), Charles GOODYEAR (1800-1860), André et Édouard MICHELIN (1853-1931 ; 1859-1940), John DUNLOP (1840-1921)... Servis par leur inventivité, les circonstances ou, surtout, par des choix stratégiques en convergence avec elles, ils restent en fait à l'origine d'empires industriels encore actuels. D'autres ne réalisèrent pas cette transformation : tel aura été le cas d'Alexander FLEMING (1881-1955) dont il a déjà été question ici plusieurs fois (*L'OPÉRON 3 et 4, Miracle, étonnement et technologie : l'histoire des débuts de la pénicilline / L'OPÉRON 60, La Science en Question : Une séparation chromatographique ?*). Il lui sera reproché de ne pas avoir mis en évidence le rôle thérapeutique de la pénicilline. Le public anglais est, de plus, resté très sensible au fait que, plus tard, pour cette découverte anglaise, pour ce savoir-faire anglais, lors de la production industrielle aux USA, à partir de 1942, des brevets furent pris... par des sociétés pharmaceutiques américaines et que, lorsque des sociétés pharmaceutiques anglaises voulurent se lancer dans la production de pénicilline, elles durent acquitter des royalties aux sociétés américaines.

Il existe cependant un cas intermédiaire où le contact puis la collaboration avec un chercheur aura permis à un industriel d'utiliser la découverte ou l'invention du chercheur pour soit résoudre un de ses problèmes de production, soit améliorer cette production et en faire une réussite industrielle sans que le nom du chercheur apparaisse. Nombreux pourraient être les exemples de ce type, en particulier à l'époque de PASTEUR (1822-1895) : celui-ci, largement sollicité par des industriels, leur permit de résoudre certains de leurs problèmes (acide paratartrique, fabrication d'alcool,...). Il en fut de même, après lui, pour les Pastoriers.

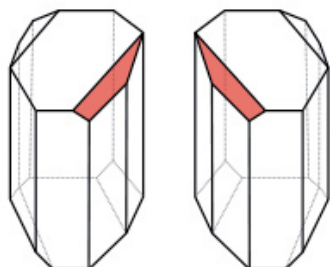
Tel aura été le cas de METCHNIKOFF (1845-1916), un Pastorien dont il a été question dans *L'OPÉRON 45* (*La Science en Question : Élie METCHNIKOFF, l'histoire d'une idée*). Ses travaux sur les ferments lactiques ont inspiré le fondateur d'une des grandes sociétés agro-alimentaires actuelles. Il s'agit de la société :

- Danone ?
- Chambourcy ?
- Yoplait ?



Des yaourts

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 66



L'asymétrie comme marqueur du vivant (cristaux d'acide paratartrique)



Automobile Delahaye (vers 1937)



Fabrication du yaourt : ajout des bactéries spécifiques (Photo : ÉNILBIO de Poligny, Jura)



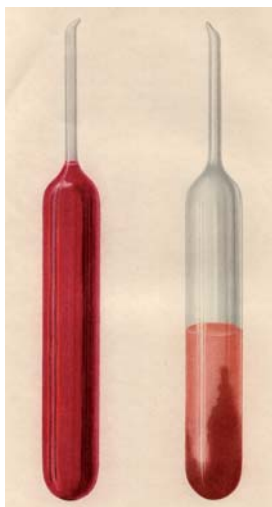
Logo des trophées de l'innovation en Franche-Comté (ÉNIL)



Charles GOODYEAR, inventeur de la vulcanisation



Le bibendum de Michelin



Action de l'oxygène de l'air sur les vins rouges (Louis PASTEUR, Études sur le vinaigre et sur le vin)

### RÉPONSE DU JEU 31 (L'OPÉRON 64)

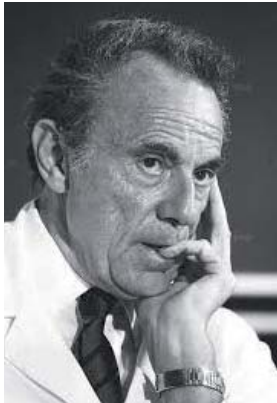
Le fait de parler "d'habitudes de consommation actuelles" et de "boisson sucrée énergisante" voulait orienter le lecteur vers le **Kola-cannelle**, qui est à considérer comme un des ancêtres du célèbre Coca-cola® (*"Peste & Choléra"* pages 139 et 170).

Le **xographe** était une invention de la sœur de YERSIN, restée en Suisse,

et qui était à la tête d'un élevage de poules ; il fut essayé par YERSIN, mais ne s'avéra pas fonctionnel... (*"Peste & Choléra"* page 160).

Le **picno-dilatomètre** a dû être utilisé par YERSIN ; il était à la tête d'une grande plantation d'hévéas, commercialisait le latex et en tirait de substantiels bénéfices (la Société "Yersin, Roux & Calmette" sera cédée pour un franc symbolique à l'Institut Pasteur) (*"Peste & Choléra"* page 178).

## À propos de la disparition de François JACOB



**François JACOB**  
(© Institut Pasteur)



**Jacques MONOD**  
(© Institut Pasteur)



**André LWOFF**  
(© Institut Pasteur)



**Souris de laboratoire**

Le journal *Le Monde* dans son édition du 23 avril 2013 a rendu compte, sous forme d'un article d'une page, de la disparition de ce grand scientifique qu'a été François JACOB (1920-2013). Ce long article éclaire certains aspects personnels et scientifiques de sa vie.

À vingt ans, François JACOB interrompt sa deuxième année d'études de médecine et rejoint les Forces Françaises Libres à Londres. Il sera médecin des soldats de la France Libre sur divers terrains : Gabon, Tripolitaine, Tunisie, ... Il sera blessé en Normandie en août 1944 et hospitalisé durant sept mois : il perd partiellement l'usage d'un de ses bras et voit s'envoler son rêve de devenir chirurgien... Devenu médecin en 1947, il rentre à l'Institut PASTEUR en 1950 et obtient son doctorat en 1954, période cruciale dans l'histoire de la biologie. C'est à partir de ce moment que, sous la houlette d'André LWOFF, il travailla de concert avec Jacques MONOD dans le célèbre "grenier". Il y conduisit les travaux qui l'amena à être, avec André LWOFF (1902-1994) et Jacques MONOD (1910-1976), **lauréat du prix NOBEL de Physiologie ou de Médecine 1965** "pour leurs découvertes concernant le contrôle génétique des synthèses enzymatiques et virales". Il sera de 1982 à 1988 Président du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur, ce qui l'éloigna un peu de la paillasse sans, pour autant, l'empêcher de suivre l'évolution des programmes de recherche de ses équipes.

Si, du point de vue strictement scientifique, François JACOB est surtout connu pour ses travaux sur la **lysogénie**, sur l'**opéron lactose**, on connaît sans doute moins ses travaux sur la **souris**. En effet, après 1970, comme un certain nombre de biologistes moléculaires de la première génération tels Sydney BRENNER et Seymour BENZER, François JACOB décida de changer d'organisme modèle : il choisit la souris dans la mesure où la génétique de la souris était bien connue, qu'il existait, à l'Institut PASTEUR, de nombreuses lignées cellulaires murines bien établies et que des tests biochimiques directs ou indirects étaient susceptibles d'être utilisés sur ces lignées.

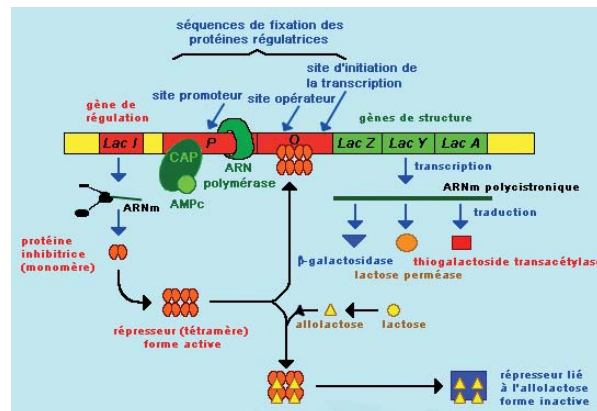
Parmi les thèmes de recherche sur la souris explorés par François JACOB, certains s'avèrent productifs, même si les résultats les plus probants ne furent obtenus que plus tard, par d'autres équipes et ceci grâce à de nouvelles techniques. D'autres ne le furent pas. Parmi ces trois thèmes de recherche, quel est celui qui s'avéra être une fausse piste ?

- Validation du modèle proposé par Karen ARTZT et son ancienne patronne, Dorothea BENNETT, montrant que les gènes importants pour le développement embryonnaire étaient groupés sur le génome et constituaient une structure génétique particulière.
- ARN non-sens : un outil pour inactiver spécifiquement l'expression d'un gène *in vivo*.
- Mise en évidence d'un fragment de glycoprotéine transmembranaire de 84 kDa intervenant dans le développement embryonnaire.

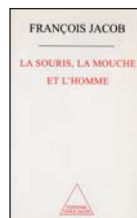
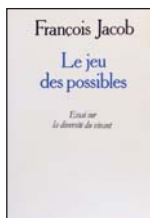
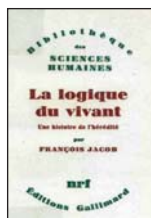
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 67



**François JACOB et Jacques MONOD dans leur laboratoire à l'Institut Pasteur, en 1971 (AFP)**



**L'opéron lactose (d'après snv.jussieu.fr)**



**Ouvrages de François JACOB**

### RÉPONSE DU JEU 32 (L'OPÉRON 65)

Isaac CARASSO, homme d'affaires espagnol en retraite, se trouva une nouvelle passion : la santé des jeunes enfants. Ceux-ci à Barcelone souffrent d'infections intestinales. Il vint trouver Élie METCHNIKOFF à l'Institut Pasteur. Celui-ci lui donna des souches qui lui permirent d'ouvrir en 1919, à Barcelone, un atelier fabriquant un yogourt sous la marque "Danon" (diminutif en catalan de Daniel, prénom de son fils). CARASSO fondera en 1929 la

Société Parisienne de Yogourt DANONE dans le XVIII<sup>ème</sup> arrondissement. Cette marque DANONE, après bien des péripéties, deviendra la seconde marque alimentaire la plus connue au monde ... après Coca-Cola. Les sociétés Chambourcy et Yoplait furent créées en 1948 et en 1965.

#### DOCUMENTATION

- Jean WATIN-AUGOURD, Histoires de marques, 2001, TM ride - Éditions d'Organisation.
- Internet : Wikipedia



## De la dénomination... et le cas du parvovirus B19

On peut se demander quelle est l'origine des termes de notre vocabulaire scientifique : comment ces termes ont-ils été créés, fondés ? Autrement dit, d'où vient leur dénomination ?

C'est bien quelqu'un qui, le premier, a été "l'inventeur" du terme... Ce "quelqu'un" est, en général, un scientifique qui a fait ce qu'il estime être une découverte ou a eu une intuition qui ne correspond à rien de connu jusqu'alors et dont il souhaite rendre compte... Il s'autorise à "inventer" un nouveau terme... souvent en utilisant des racines grecques. Parfois, dans le cas des découvertes jugées comme importantes, ce terme est repris par d'autres et voit sa postérité assurée. Mais ce nom peut changer en fonction du temps ou du pays...

Ainsi, l'histoire de la compréhension de l'infection par le parvovirus B19 est amusante à plus d'un titre. Découvert en 1975 par une équipe, le parvovirus B19 fut ainsi nommé tout simplement parce qu'il a été isolé d'une boîte de culture numérotée "B19" - si vous trouvez ce nom un peu bête et pensez que les chercheurs ne se sont pas foulés, dites vous que l'équipe était dirigée par une australienne dénommée Yvonne COSSART... ça ne s'invente pas.

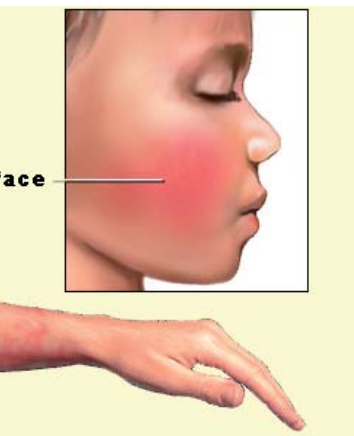
Pendant longtemps, le virus est resté inconnu et l'infection qu'il cause chez l'enfant simplement appelée "cinquième maladie". En effet, on connaissait déjà quatre causes d'exanthème infantile (dans le désordre : rougeole, rubéole, varicelle et scarlatine) et cette cause, différente, n'était rattachée à aucun agent infectieux connu : d'où le nom de "cinquième maladie", pris par défaut. Les Anglais, eux, appelaient déjà cette maladie le "syndrome des joues giflées" (*slapped cheek syndrome*), en raison de l'aspect que prennent les joues : si le corps est constellé d'une éruption érythémateuse classique, les joues présentent plutôt un placard rouge net, presque brillant. Les Hongrois, eux, préféraient la dénomination "d'éruption papillon" en raison de la forme de l'érythème facial. Mais quel nom donnent les Japonais à cette maladie ?

- Maladie du soleil couchant.
- Maladie du clown.
- Maladie de la pomme.

NB : Pour la petite histoire, le parvovirus B19 infecte notamment les cellules médullaires causant une anémie transitoire, mais est rapidement éliminé et est donc bénin, sauf chez le nouveau-né (où l'aplasie médullaire sévère qu'il cause peut être fatale) et chez la femme enceinte (où en plus des atteintes médullaires et donc de l'anémie sus-évoquée, il risque de causer un hydrops fœtal, œdème général, potentiellement gravissime).

Pour la petite histoire aussi, la roséole (ou exanthème subit), causée par un virus de la famille de l'herpès (le HHV6), a été initialement nommée "sixième maladie".

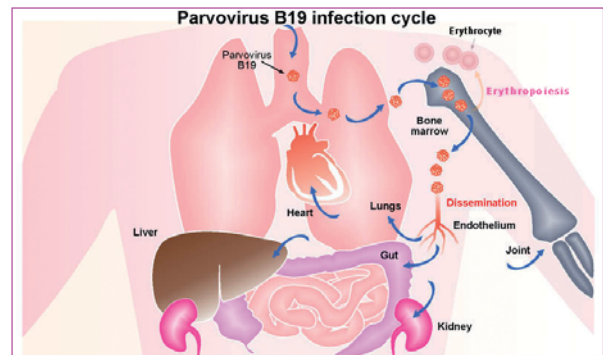
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 68



Rash on face

"Lace-like" rash on extremities

La "cinquième maladie" (bluegyn.com)



Cycle infectieux du parvovirus B19 (immunopaedia.org)

### RÉPONSE DU JEU 33 (L'OPÉRON 66)

- C'est le modèle proposé par Karen ARTZT et Dorothea BENNETT qui a dû être abandonné du fait, lors de la reprise des expériences, de la remise en cause des observations immunologiques sur lesquelles il était fondé.

- Les deux autres thèmes de recherche donnèrent lieu à d'amples développements ultérieurs : ARN anti-sens, d'un côté, et, de l'autre, le fragment de 84 kDa fut ensuite identifié comme partie de l'uvomuroline (dénommée par la suite E-cadhérine, molécule d'adhérence cellulaire - *Cell Adhesion Molecule*).

### DOCUMENTATION

- *Le Monde*, Mardi 23 avril 2013, p.22.

- François JACOB, *La souris, la mouche et l'homme*, Éditions Odile Jacob, 1997.

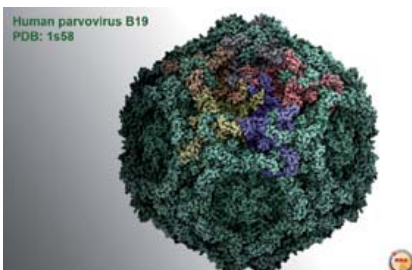
- Travaux scientifiques de François JACOB, présentés par Nadine PEYRIERAS et Michel MORANGE, Éditions Odile Jacob, 2002.



Yvonne COSSART (© Medsoc)



Enfant avec le typique "slapped cheek syndrome" (www.fifthdisease.org)



Parvovirus B19 (lookfordiagnosis.com)

## Pierre DESNUELLE et la lipase pancréatique



Pierre DESNUELLE



Louis SARDA

Pierre DESNUELLE (1911-1986), ingénieur chimiste, élève de Claude FROMAGEOT à Lyon, est le fondateur de l'Institut de Chimie Biologique à la faculté des Sciences de Marseille-St Charles (1955). Ses recherches, initiées dans l'immédiat après-guerre, portaient sur les lipides et, surtout, sur les enzymes secrétées par le pancréas lors de la digestion : enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsines...), lipase, amylase...

Pierre DESNUELLE sera plus particulièrement reconnu pour ses travaux sur la lipase pancréatique. Avec la collaboration de Louis SARDA, il montre en 1958 que la lipase pancréatique de porc possédait la particularité de "s'activer à l'interface" huile-eau. Alors que l'enzyme est faiblement active sur un substrat soluble (triglycérides à courtes chaînes), elle multiplie son activité lorsque le substrat s'agrège et forme une émulsion au delà de sa limite de solubilité.

La lipase catalyse l'hydrolyse des triacylglycérols aux positions 1 et 3 pour donner successivement des 1,2-diacylglycérols et des 2-acylglycérols, ainsi que les sels de Na<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup> des acides gras (savons). Ces savons étant amphipatiques, ils favorisent le processus d'émulsion des lipides.

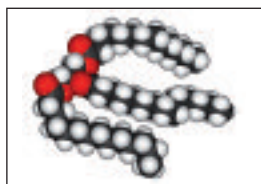
L'activité de la lipase pancréatique augmente fortement lorsqu'elle est complexée à la colipase pancréatique en présence de sels biliaries. Ce complexe favorise l'adsorption de l'enzyme sur les gouttelettes d'huile émulsifiée et stabilise l'enzyme sous sa conformation active.

Les lipases (triacylglycérol hydrolases, EC 3 . 1. 1. 3.) ont alors été définies comme une famille particulière d'estérases, actives sur un substrat insoluble, les triglycérides, et possédant la propriété cinétique d'activation interfaciale. C'était la naissance de l'enzymologie en milieu hétérogène, dite "interfaciale", qui est aujourd'hui un champ de recherche en plein essor car de nombreuses enzymes sont impliquées dans des réactions se déroulant aux interfaces, que ce soit dans le monde vivant (membranes cellulaires, métabolisme des lipoprotéines) ou dans des applications industrielles (lessives et lipolyse des taches de graisses sur les tissus, dégradation de la cellulose).

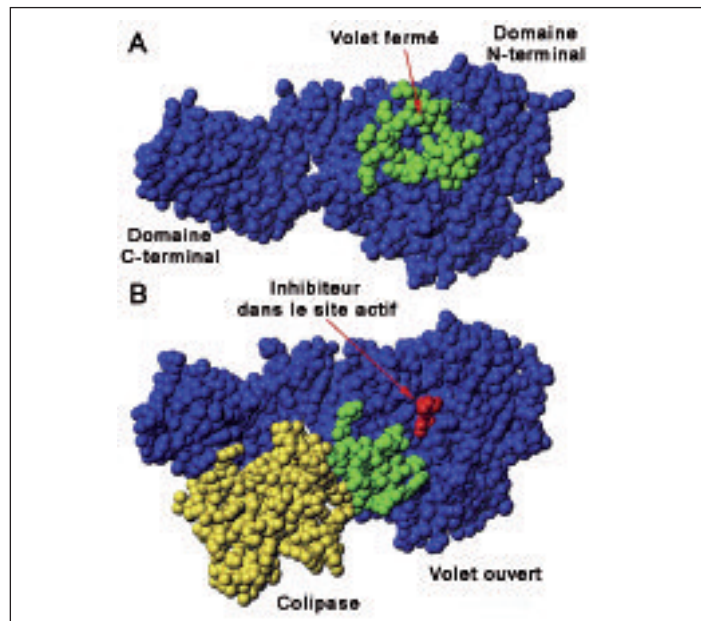
Pierre DESNUELLE développa aussi l'enseignement de la Biochimie à l'Université de Marseille, dirigeant d'abord deux certificats, l'un de "Biochimie générale", l'autre de "Biochimie approfondie" avec l'aide de Louis SARDA, responsable des Travaux Pratiques. Il fut d'ailleurs membre du jury de la première session de l'agrégation de Physiologie-Biochimie (qui deviendra par la suite l'agrégation de Biochimie-Génie Biologique) sous la présidence de l'IG Albert OBRÉ. C'était :

- en 1959 ?
- en 1962 ?
- en 1965 ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 69



Molécule de triglycéride



Structure 3D du complexe lipase pancréatique-colipase

- A. Lipase seule avec le voilet contrôlant l'accès au site actif dans sa conformation fermée.
- B. Complexe lipase-colipase avec le voilet dans sa conformation ouverte et un inhibiteur. © John Libbey Eurotext

### RÉPONSE DU JEU 34 (L'OPÉRON 67)

Il s'agit de la **maladie de la pomme** (*ringo byo*), parce que les signes typiques sont un érythème général de la face et du corps, avec une concentration particulière sur la face rendant les joues rouges et brillantes, comme une pomme cirée.

### DOCUMENTATION

- Sites internet.



Logo de l'Université d'Aix-Marseille

#### HYPOTHÈSE

Interface = adsorption de la lipase

#### DÉMONSTRATION

##### Première expérience

Emulsion de triglycérides dans eau + Lipase pH = 5 (la lipase n'agit qu'à pH 9)

Trouble → Centrifugation → Les globules lipidiques se rassemblent → Liquide aqueux, clair, dépourvu de lipase

##### Deuxième expérience

1 goutte d'éther = "casse" l'émulsion

Les triglycérides se retrouvent sous la forme de petites gouttes → Triglycérides → La lipase est retrouvée dans son "habitat" normal (eau)

Conclusion : dans le premier temps, la lipase a suivi son substrat

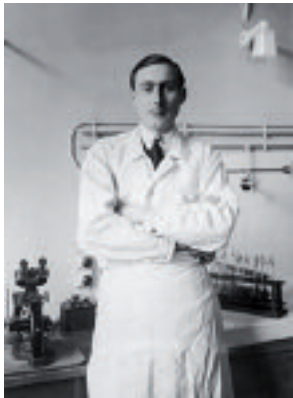
Extrait du cours de Pierre DESNUELLE à l'Institut de Chimie Biologique



## Jacques OUDIN et la naissance de l'immunogénétique



L'Institut Pasteur de Paris



Jacques OUDIN dans son laboratoire  
(© Institut Pasteur)



Jacques OUDIN en 1980  
(© Institut Pasteur)

Jacques OUDIN (1908-1985), docteur en médecine, docteur ès-sciences, a accompli toute sa carrière d'immunologiste à l'Institut Pasteur de Paris.

En 1946, OUDIN élabora une méthode d'immunoprécipitation en milieu gélifié : l'immunodiffusion simple unidimensionnelle. Cette méthode repose sur le principe qu'il énonça que plusieurs antigènes différents réagissant en même temps, dans le même milieu gélifié, donnent naissance à des zones de précipitation distinctes qui évoluent indépendamment. Cette méthode offrit un outil remarquable pour dénombrer, identifier et doser les antigènes.

OUDIN montra, en 1956, qu'il était possible d'immuniser des lapins contre des immunoglobulines provenant d'individus de la même espèce. Ainsi naquit la notion qu'il nomma l'allotypie. L'allotypie était donc la propriété manifestée par les immunoglobulines d'être douées de spécificités antigéniques, les spécificités allotypiques, qui peuvent varier chez des individus différents de la même espèce animale. Il montra qu'il convenait de distinguer, sur une même immunoglobuline, ces spécificités allotypiques d'autres spécificités qui, elles, sont communes à tous les individus de la même espèce animale et étaient les seules à être connues jusque là ; il les appela les spécificités isotypiques. La découverte de l'allotypie ouvrait les portes à l'immunogénétique.

En 1963, OUDIN observa que les anticorps possédaient des spécificités antigéniques qui semblaient liées à la fonction de leur site de combinaison avec l'antigène et à sa spécificité car, chez un individu ou un groupe d'individus, elles paraissaient particulières aux anticorps contre un antigène donné. Il appela cette propriété l'idiotypie des anticorps (dans son expérience princeps, le sérum d'un lapin B immunisé avec des Ac anti-*Salmonella typhi* d'un lapin A précipite avec le sérum du lapin A après son immunisation avec *S. typhi* mais pas avant). Prestigieuse perspective que celle qui amena à distinguer, sur une même molécule d'anticorps, trois sortes de spécificités antigéniques : les spécificités isotypiques, allotypiques et idiotypiques !

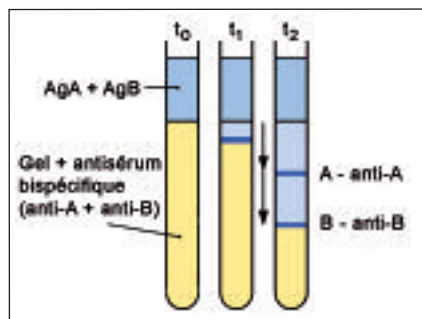
L'individu qui a produit des anticorps contre un déterminant antigénique est lui-même capable de réagir contre leurs épitopes idiotypiques en produisant des anticorps qui leur sont spécifiques. Ces anticorps anti-idiotypes sont aussi doués de leurs propres épitopes idiotypiques qui provoquent à leur tour le même type de réaction, etc... Il se produit ainsi un réseau d'interactions entre les anticorps. Ce réseau se boucle lorsque les épitopes idiotypiques de certains anticorps ressemblent au déterminant antigénique qui a initié la cascade de réactions : ces épitopes idiotypiques sont appelés "image interne de l'antigène".

Après les travaux de Jacques OUDIN sur l'immunodiffusion simple unidimensionnelle, d'autres techniques d'immunoprécipitation en milieu gélifié ont été mises au point : l'immunodiffusion double unidimensionnelle, l'immunodiffusion simple radiale, l'immunodiffusion double bidimensionnelle, l'immunoélectrodiffusion, l'électrophorèse, l'électrosynérèse...

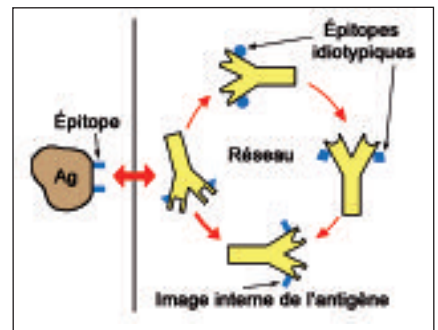
La technique d'immunodiffusion double bidimensionnelle a été mise au point :

- par MANCINI, CARBONARA et HEREMANS (1965) ?
- par GRABAR et WILLIAMS (1954) ?
- par OUCHTERLONY (1958) ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 70



Technique de OUDIN : cas d'un système multiple (ici deux couples Ag-Ac)



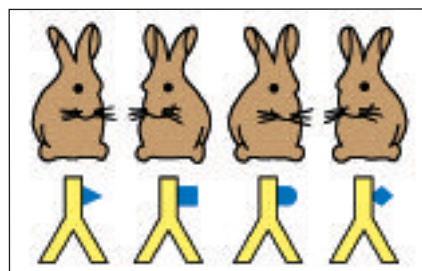
Théorie du réseau idiotypique (N.K. JERNE)

### RÉPONSE DU JEU 35 (L'OPÉRON 68)

La première session de l'agrégation de Physiologie-Biochimie s'est déroulée en 1962. L'année suivante Pierre DESNUELLE fut remplacé par un biochimiste qui, à l'époque des découvertes fondamentales en enzymologie et en génétique, proposa comme sujet : "La composition en amino-acides des protéines animales et végétales" !

### DOCUMENTATION

- F.CARRIÈRE. Soixante ans de recherche sur la lipolyse enzymatique des corps gras à Marseille, *Oléagineux-Corps Gras-Lipides*, 2008, 15(3), p.196-207.
- Cours de biochimie de P.DESNUELLE à la faculté de Marseille-Saint-Charles (1962).



Découverte de l'allotypie chez le lapin

## Ne pas céder à la tentation...



Marie CURIE



Robert KOCH



Julius Richard PETRI



La boîte de culture standard inventée par PETRI

On est naturellement tenté, à partir de la consonance du nom d'un chercheur, d'en inférer son lieu de naissance, sa nationalité ainsi que le pays où il a réalisé des travaux qui ont fait de lui une personnalité marquante de l'histoire des sciences et des techniques... Bien évidemment, ceci est le plus souvent justifié... Ainsi des noms à consonance caractéristique telle que : MENDELEIEV (1834-1907), PASTEUR (1822-1895), BERTRAND (1867-1962), KOCH (1843-1910),...

Cette déduction n'est cependant pas toujours exacte, en particulier en ce qui concerne la concordance entre lieu de naissance, nationalité et lieu de réalisation des travaux : il faut consulter la biographie de ces chercheurs pour restaurer le détail de la réalité historique.

Ainsi les chercheurs de sexe féminin d'origine étrangère se sont souvent mariées dans le pays où elles ont effectué leurs travaux et ont pris ainsi le nom de leur mari. Le cas le plus célèbre bien évidemment est celui de Marie CURIE (1867-1934) née Maria Salomea SKLODOWSKA. Elle est d'origine polonaise et est devenue française du fait de son mariage avec Pierre CURIE (1859-1906).

Un second cas est celui de chercheurs nés dans un pays donné ou dans une région d'un pays qui plus tard a été rattaché à une autre nation. Un exemple donné par le chimiste français porteur d'un nom de consonance allemande, GERHARDT (1826-1856), né en Alsace. LE BEL (1847-1930), chimiste également alsacien, est né à Pechelbronn.

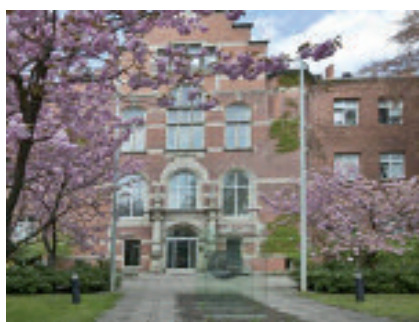
Un troisième cas est celui de chercheurs issus d'une famille dont les parents ou des ascendants plus éloignés ont émigré tout en gardant leur nom d'origine. Ils peuvent avoir été, ou non, naturalisés. Tel aura été le cas, entre autres, de DUPONT de NEMOURS (1739-1817) fondateur de la grande société de chimie américaine, de du VIGNEAUD (1901-1978), de KILIANI (1855-1945), d'ACHARD (1753-1821),...

Le quatrième cas concerne des chercheurs ayant émigré volontairement ou ont été poussés par les circonstances politiques. C'est le cas de beaucoup de scientifiques polonais, tchèques, allemands d'origine juive ayant dans les années 30 émigré aux USA ou en Angleterre : CHAIN (1906-1979), MICHAELIS (1875-1949), WEIZMAN (1874-1952), WILLSTÄTTER (1872-1942) et bien d'autres... Pour nous, la question se pose avec une acuité particulière pour quelqu'un dont nous avons souvent l'occasion de parler : Julius Richard PETRI (1852-1921). On a tendance, en France, à franciser son nom et, par voie de conséquence, à l'écrire avec un accent, sur le «e»... Ce qui est totalement injustifié...

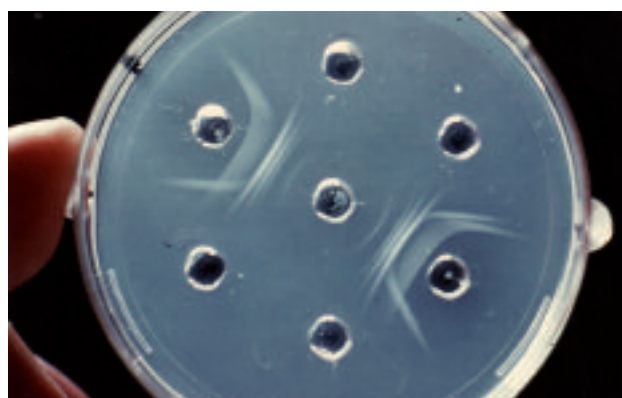
Parmi les propositions suivantes quelle est celle qui est exacte ?

- PETRI est né et a travaillé en Italie ; il était donc italien d'une famille italienne ; il n'y a pas d'accent en italien.
- PETRI est né en Allemagne à Barmen (Wuppertal), donc allemand et il a travaillé uniquement en Allemagne. Il n'y a donc aucune raison d'accentuer son nom.
- PETRI est né italien dans la région de Bolzano, dans le sud du Tyrol ; cette région initialement italienne était devenue austro-hongroise en 1880 ce qui a permis à PETRI d'aller étudier en Allemagne chez KOCH. Il est ensuite retourné poursuivre ses travaux en Italie.

## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 71



L'institut Robert Koch à Berlin



Boîte de Petri utilisée en immunologie



Boîtes de Petri utilisées en microbiologie

## RÉPONSE DU JEU 36 (L'OPÉRON 69)

La technique d'immunodiffusion double bidimensionnelle a été mise au point par OUCHTERLONY.

MANCINI, CARBONARA et HEREMANS ont mis au point l'immunodiffusion simple radiale et GRABAR et WILLIAMS l'immunoélectrophorèse.

## DOCUMENTATION

- G.BORDENAVE. Sur les pas de Jules BORDET et de Jacques OUDIN. Document Institut Pasteur.



## Dorothy CROWFOOT-HODGKIN (D.C.-H.) aux sources de la cristallographie biologique

Prix Nobel de Chimie 1964 pour «ses déterminations au moyen de techniques de rayons X de structures d'importantes substances biochimiques». Sous ce titre assez vague, on ne peut pas deviner que Dorothy CROWFOOT-HODGKIN a résolu, entre autres, les structures cristallographiques du cholestérol, de la pénicilline, de la vitamine B12 et de l'insuline. Ce prix Nobel était décerné deux ans après celui de Max PERUTZ et John KENDREW «pour leurs études des structures de protéines globulaires» et six ans après celui donné à Frederick SANGER «pour son travail sur la structure des protéines, spécialement celle de l'insuline». C'est dire que cette décade a été glorieuse pour les scientifiques d'Oxford.

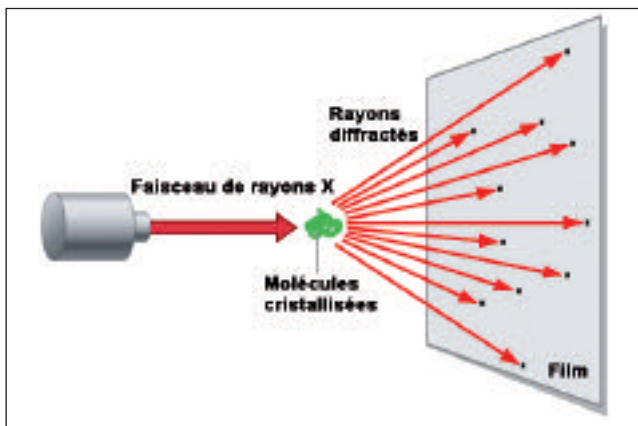
Dorothy CROWFOOT (1910-1994), née au Caire de parents archéologues, deviendra CROWFOOT-HODGKIN en 1937. Elle commence ses études supérieures à Oxford, puis va à Cambridge pour sa thèse. Ses premiers travaux sont réalisés sous la direction de J.D.BERNAL, un élève de W.H.BRAGG. Elle étudie notamment la pepsine et remarque que les cristaux de protéines donnent de bien plus beaux diagrammes de diffraction X quand ils restent dans la liqueur-mère de cristallisation que lorsqu'ils sont séchés. Elle obtient de très nombreux clichés de stéroïdes encore peu exploitables, eu égard aux difficultés de calculs. En 1936, D.C.-H. retourne à Oxford où elle développe les méthodes de Patterson et de remplacements par les atomes lourds. Elle fait alors la structure de l'iodure de cholestéryl. Commence alors une étape très importante, la structure de la pénicilline qui ne sera publiée qu'en 1949 en collaboration avec des chercheurs d'*Imperial Chemical Industries*. On peut se douter que ce travail fait pendant la seconde guerre mondiale soit resté longtemps secret (on dirait aujourd'hui *sous embargo*). En fait, grâce à la diffraction X, D.C.-H. montre que le noyau -lactame, considéré comme trop instable par les chimistes pour une telle substance, est en fait au cœur de la structure chimique et cristallographique de la pénicilline et de tous ses dérivés. La biologie structurale sort de l'enfance et est promise à un avenir extraordinairement fécond.

Peut-être les lecteurs ont-ils sursauté en lisant que la structure de l'insuline avait été réalisée deux fois, la première par F.SANGER, la deuxième par D.C.-H. En fait, F.SANGER a réalisé ce qu'on appelle maintenant le *séquençage de la molécule* alors que D.C.-H. a réalisé la structure cristallographique en 3D. Ce fut une de ses grandes aventures scientifiques.

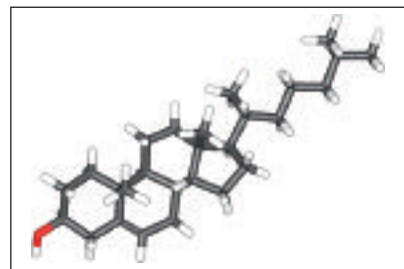
Combien de temps s'est-il écoulé entre les premiers diagrammes de rayons X de l'insuline et la résolution de sa structure :

- 34 ans ?
- 13 ans ?
- 7 ans ?

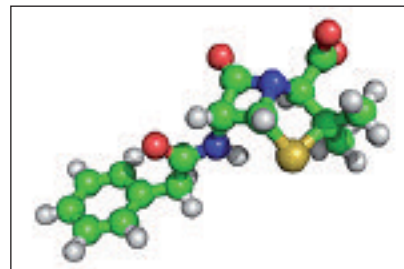
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 72



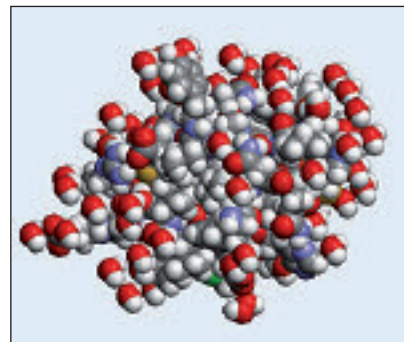
Cristallographie aux rayons X



Structure du cholestérol



Structure de la pénicilline



Structure de l'insuline

Dorothy  
CROWFOOT-HODGKIN



Frederick SANGER  
(1918-2013)



Timbre à l'effigie de D.C.-H.



Somerville College  
à Oxford où D.C.-H. fit ses  
études de chimie

### RÉPONSE DU JEU 37 (L'OPÉRON 70)

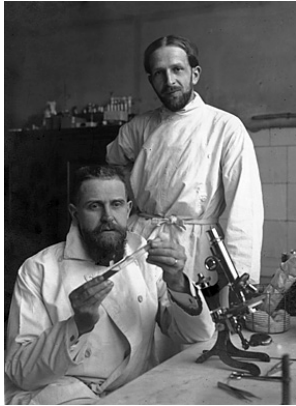
Réponse 2. PETRI est né en à Barmen, petite ville de la confédération germanique, devenue depuis 1929 Wuppertal-ville, au sud de la zone industrielle de la Ruhr. Il fit des études de médecine militaire et fut assistant de Robert KOCH à Berlin. Il travailla sur la tuberculose. Il eut l'idée du dispositif expérimental qui porte son nom et est associé à la culture microbiologique sur agar. Il est décédé en Allemagne (République de Weimar) où il aura passé toute sa vie, ce qui justifie l'absence d'accentuation de son nom.

Une remarque sur le choix 3 : en 1852, Bolzano s'appelait "Bozen" et était autrichienne. Cette ville, restée très germanique, ne sera italienne qu'à l'issue de la première guerre mondiale. Ceci n'a rien à voir avec Julius Richard PETRI.

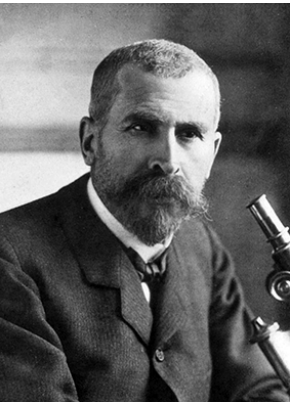
### DOCUMENTATION

- Wikipedia.
- Éric BROWN, Des chimistes de A à Z, Ellipses, Paris 2002.

## Les trois “rencontres” de Gaston RAMON avec la formaline



Gaston RAMON (au premier plan)



Émile ROUX (1853-1933)



Ancien flacon de formaline



Timbre à l'effigie de Gaston RAMON

L'humanité doit à Gaston RAMON (1886-1963) la découverte des anatoxines tétanique et diphtérique qui sont devenues parmi les vaccins les plus efficaces contre des maladies infectieuses mortelles auparavant.

La clé de la découverte de deux vaccins anti-diphtérique puis anti-tétanique par RAMON fut l'utilisation de la formaline (formaldéhyde à 35-40%) et le chauffage de la toxine “formalinisée” pendant quelques semaines.

Mais comment lui est venu l'idée d'utiliser la formaline ?

### La première rencontre de RAMON avec la formaline (1906)

La première rencontre de RAMON avec la formaline eut lieu lors de son travail de préparateur à l'ÉNV d'Alfort : il apprit ainsi qu'un dé à coudre rempli de formaline ajouté à un litre de lait empêchait la contamination microbienne du lait sans altérer son goût”. Il garda en mémoire cette recette pendant des années ...

### La deuxième rencontre de RAMON avec la formaline (1915)

En 1910, RAMON devint un collaborateur d'Alexis PRÉVÔT à Garches, annexe de l'institut Pasteur. Lors de la première guerre mondiale, l'annexe de Garches fut transférée à l'École Vétérinaire de Toulouse. Le travail de routine de Gaston RAMON consistait de 7 heures du matin à 18h30 le soir à injecter des préparations antigéniques aux chevaux, à les saigner, à séparer les sérums et à déterminer leur titre. Il fallait pouvoir satisfaire les demandes prioritaires de l'armée.

Émile ROUX qui travaillait à la section sérothérapie de l'annexe de Toulouse était irrité par les contaminations répétées des antisérums thérapeutiques ; c'est pourquoi il demanda à RAMON en 1915 de rechercher un antiseptique assurant la conservation des sérums sans perte de leur efficacité. Le jeune assistant se rappela de l'utilisation de la formaline comme antiseptique : il choisit d'ajouter à chaque sérum de la formaline et de le chauffer à 55°C . Grâce à ce procédé qui se révéla très efficace, 6 millions de doses d'antisérum tétanique furent produites pendant la première guerre mondiale.

### La troisième rencontre de RAMON avec la formaline

En 1922, RAMON découvrit et mit au point la technique de “floculation initiale” (immunoprécipitation) entre la toxine diphtérique et son antitoxine. Il appliqua cette technique au titrage de la toxine ou de l'antitoxine *in vitro*.

Pour conserver la toxine diphtérique utilisée pour la titration de l'antitoxine des antisérums il ajouta la formaline. La toxine formalinisée réagissait de la même façon que la toxine non traitée lors du titrage : son antigénicité n'était donc pas modifiée. Par la suite RAMON découvrit que la toxine traitée avait perdu sa toxicité. É. ROUX, très satisfait de ces résultats, nomma la toxine formalinisée “anatoxine”. RAMON s'injecta lui-même 0,25 mL de l'anatoxine par voie sous-cutanée : il constata seulement une réaction locale et confirma ainsi la sécurité du produit. Les dernières vaccinations d'enfants débutèrent en 1924 lors d'une épidémie de diphtérie : elles confirmèrent l'efficacité prophylactique du vaccin.

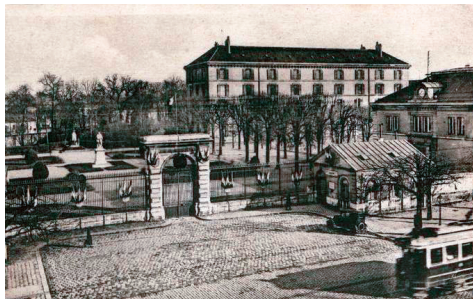
Quelques années plus tard le vaccin contre la toxine tétanique était mis au point par RAMON selon le même procédé.

On retiendra de G. RAMON son extrême modestie : “Au soir de ma vie scientifique, après avoir été au cours de celle-ci avantagé par diverses circonstances, desservi par d'autres, je puis me dire : j'ai fait ce que j'ai pu”.

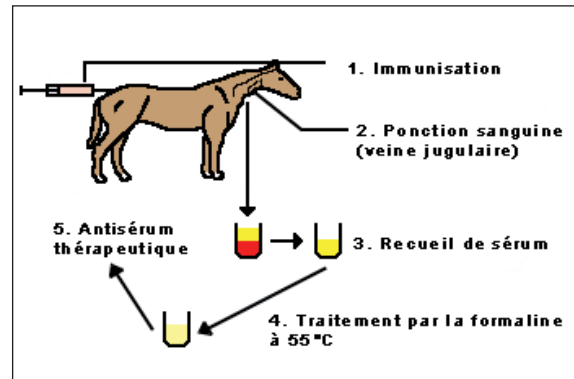
Son œuvre demeure : au pied de sa tombe de granite, une palme de bronze porte seulement deux mots : quels sont ces mots ?

- “PRO AETERNO” (pour l'éternité) ?
- “PLUS ULTRA” (encore et au-delà) ?
- “PRO HUMANITATE” (pour l'humanité) ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 73



École Nationale Vétérinaire d'Alfort



Production d'antisérum thérapeutique



Tombe de Gaston RAMON

### RÉPONSE DU JEU 38 (L'OPÉRON 71)

Réponse 1. Il s'est en fait passé 34 ans entre l'obtention des premiers diagrammes et la résolution de la structure de l'insuline : les premiers travaux ont été effectués en 1935 et la structure primaire de l'insuline publiée en 1959. Comme on l'aura compris, ces deux dates ne sont pas dans la continuité l'une de l'autre : car elles ne correspondent pas à la même chose :

- diagrammes de diffraction par les rayons X d'un côté, renvoyant à la structure spatiale et nécessitant pour leur exploitation un traitement mathématique des données qui ne sera possible qu'après la seconde guerre mondiale (calculateurs puissants) ; leur exploitation permettra d'obtenir, encore plus tard en 1969, la structure spatiale de la molécule ;

- structure primaire renvoyant à la séquence en acides aminés établie à partir d'hydrolyses spécifiques (de chaque chaîne) de la molécule, séquençage par chromatographie (mise au point durant et après la seconde guerre mondiale) des fragments obtenus par détermination de la position des ponts disulfure. Question piège pour les étudiants ...

### DOCUMENTATION

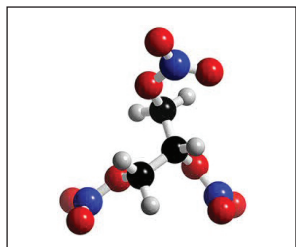
- Wikipedia.
- Éric BROWN, Des chimistes de A à Z, Ellipses, Paris 2002.
- Georgina FERRY, Max PERUTZ and the secret of life, Chatoo & Windus, London, 2007.
- [http://www.rcsb.org/pdb/education\\_discussion/molecule\\_of\\_the\\_month/download/Insulin.pdf](http://www.rcsb.org/pdb/education_discussion/molecule_of_the_month/download/Insulin.pdf)



## La rubrique qui fait BOUM !



Ascanio SOBRERO (1812-1888)

Thomas Lauder BRUNTON  
(1844-1916)

Structure de la nitroglycérine



Poster "Le salaire de la peur"



Pilules de nitroglycérine

Ces derniers mois il était possible de voir sur les chaînes câblées "Le salaire de la peur", film de Georges Henri CLOUZOT (1907-1977) tourné en 1952. Il raconte comment un groupe d'européens déracinés qui a échoué dans une bourgade d'Amérique du Sud est amené à convoyer 400 kg de nitroglycérine sous forme liquide - donc susceptible d'exploser au moindre choc violent - destinés à réaliser une explosion suffisamment forte pour éteindre un puits de pétrole en feu. Il s'agit d'un film à suspense car la tâche est particulièrement périlleuse et nombreux seront les obstacles que les héros, rôles joués par Yves MONTAND, Charles VANECK, Peter van EYCK et Antonio CENTA auront à surmonter.

Cette nitroglycérine qui, entre autres, a fait la fortune d'Alfred NOBEL (1833-1896) et de l'empire industriel qu'il a créé, a été pour la première fois synthétisée en 1847 par un italien, Ascanio SOBRERO (1812-1888). Celui-ci était médecin, diplômé de médecine en 1832 à l'Université de Turin, et avait dû se reconvertir dans la chimie. Il étudia celle-ci avec Théophile PELOUZE (1807-1867) en France et avec Justus von LIEBIG (1803-1873) en Allemagne. De retour dans son ancienne université comme professeur de chimie appliquée, il réalisa la synthèse de la nitroglycérine. Il la décrit comme une huile de couleur jaune ; il découvrit, quand un petit échantillon explosa ce qui projeta des fragments de verre dans ses mains et dans sa figure, qu'il était fortement explosif et trouva en même temps qu'il avait des effets physiologiques inespérés. Il rapporta :

*« Cela a un goût sucré, aromatique. Il est recommandé d'en tenir compte dans l'analyse de ces propriétés. Une trace de nitroglycérine placée sur la langue, mais non avalée, fait naître la sensation des pulsations cardiaques, de violents maux de tête accompagnés d'une grande faiblesse des membres. Un chien à qui on a donné quelques centigrammes de nitroglycérine commence rapidement à avoir de l'écume aux lèvres et finit par vomir. En dépit du fait que la plus grande partie de la nitroglycérine a été, de ce fait, éliminée, l'animal est tombé en sept à huit minutes et il a presque arrêté de respirer. Une dose d'huile d'olive et d'ammoniac lui étant administrée, l'animal revint à lui quelques instants et resta pendant à peu près deux heures plaintif, tremblant et se tapant la tête contre le mur. Un examen post-mortem montra que les vaisseaux du cerveau et du cœur étaient engorgés de sang et très distendus. Des résultats identiques furent obtenus avec des rats et des cobayes. La violence de la désintégration m'a empêché jusqu'à présent de faire des essais sur le corps humain. »*

Les effets physiologiques mentionnés dans ce texte firent, plus tard, l'objet d'essais cliniques. SOBRERO comprit qu'il avait réalisé la synthèse d'une substance vraiment particulière mais il ne fit cependant rien pour exploiter son potentiel. C'était son idée, car pour lui - autres temps autres mœurs - "la science ne doit pas être faite comme prétexte moyen de spéculation des choses déshonorantes du commerce". Sa mémoire est néanmoins perpétuée par une statue à Turin.

Le premier essai médical de cette nitroglycérine fut le fait des docteurs HERING, DAVIES et JEANES à la *Hahnemann Medical School* à Philadelphie : il s'agissait de suivre les effets à long terme liés à l'ingestion de quantités infinitésimales (très fortes dilutions).

Un second essai fut effectué par un médecin britannique, A.G.FIELD, qui l'utilisa en 1858 pour un traitement des maux de tête, maux de dents et affections neurologiques. Mais c'est seulement Sir Thomas Lauder BRUNTON de l'Infirmierie Royale à Édimbourg qui établit que la nitroglycérine permettait un traitement effectif de l'angine de poitrine.

Comment qualifier les contextes thérapeutiques très différents dans lesquels ces essais furent réalisés :

- Allopathie et homéopathie ?
- Allopathie de type 1 et allopathie de type 2 ?
- Homéopathie et allopathie ?

## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 74

Hahnemann Medical School  
à Philadelphie (1885)Traitement de l'angine de poitrine par la nitroglycérine  
(nom comme médicament : trinitrine)

## RÉPONSE DU JEU 39 (L'OPÉRON 72)

Réponse 3. Au pied de la tombe de granite de Gaston RAMON, la palme de bronze porte ces simples mots : "PRO HUMANITATE" : "pour l'humanité". Théodore MONOD dans son éloge à l'académie des Sciences le 9 novembre 1964 commenta ces deux mots "c'est tout le secret du destin hors de pair, à la fois glorieux et solitaire de Gaston RAMON".

G.RAMON fut hospitalisé en mai 1963 pour être opéré d'un cancer colo-rectal ; l'intervention réussit mais le 18 juin il décéda à l'âge de 77 ans d'une infection myocardique, conséquence probable de l'intervention. Ses obsèques eurent lieu dans l'anonymat selon ses vœux, en présence de sa famille et des "bons camarades" de son village natal de Bellechaume.

## DOCUMENTATION



- Isao EBISAWA. The encounter of Gaston Ramon (1886-1963) with formalin : a biographical study of a great scientist. *Kitasato Arch. Exp. Med.*, 1987, 60(3), p.55-70.

- Notice sur la vie et l'œuvre de Gaston RAMON déposée en la séance du 9 novembre 1964 par Théodore MONOD, membre de l'Académie des Sciences.

## La fièvre typhoïde vue par les médecins de l'Égypte antique

Même si on considère souvent qu'HIPPOCRATE fut un des premiers médecins à avoir décrit les maladies et les soins qui pouvaient être apportés aux malades, la médecine était en réalité déjà très développée en Égypte, plus de deux millénaires auparavant. IMOTHEP qui était à la fois architecte et médecin à la cour du roi DJÉSER fut sans doute le fondateur de la médecine égyptienne près de 3000 ans avant notre ère.

Le système de soins était un service public gratuit, disponible à tout moment et réellement accessible à tous et ceci dans toute l'Égypte.

Le mot pour médecin en égyptien ancien est  *sunw* qui se prononçait "sounou". Des femmes étaient aussi médecins  *sunwt* qui se prononçait "sounout" ; PESESHET qui délivrait les diplômes aux sages-femmes de l'école de médecine égyptienne a été parmi les premières "sunwt" égyptiennes. La formation des médecins, en Égypte antique, avait lieu dans les "maisons de vie" et pouvait durer plus de 10 ans. Il y avait des médecins pour toutes les parties du corps et seuls les médecins les plus expérimentés pouvaient devenir "généralistes".


Les connaissances sur la médecine en Égypte antique proviennent de papyrus médicaux : le papyrus Ebers (sans doute rédigé par IMOTHEP), le papyrus Edwin Smith, le papyrus de Berlin 3038 et le papyrus Hearst sont les plus connus. Le papyrus Edwin Smith est un manuel de chirurgie et d'observations anatomiques détaillées traitant aussi de l'examen, du diagnostic, du traitement et du pronostic pour de nombreuses affections. Le papyrus Ebers présente une compilation de connaissances médicales, sous forme d'un parchemin de 110 pages, long de 20 mètres avec notamment des chapitres sur la contraception ou le diagnostic de grossesse mais aussi sur de nombreuses maladies telles que les troubles intestinaux ou oculaires.

La démarche diagnostique du médecin est décrite avec précision dans le papyrus Ebers : "poser des questions au patient, calmement", "chercher l'existence d'antécédents familiaux", "trouver l'origine directe ou indirecte de la souffrance"...

Dans le papyrus Ebers les signes cliniques de plusieurs maladies infectieuses sont précisés. On trouve (pEbers 101 (20, 21)) des traces écrites qui semblent décrire les symptômes de la **fièvre typhoïde**.

La fièvre est évoquée comme :

- une "chaleur"  *t3w*

- qui "circule"  *bns* dans l'organisme





- sous l'influence du "cœur qui bat"  *h3ty*

La typhoïde est ensuite comparée à ce qu'il adviendrait d'un sujet qui serait "torturé" par le feu de multiples piqûres de moustiques : il s'agit sans doute d'une analogie pour montrer comment le mal est passé d'externe à interne même si la notion d'infection était encore confuse (on parle cependant de "marais infectants" au sein de l'organisme). Les troubles digestifs du patient sont aussi décrits à propos de la typhoïde "les déjections sont liquides" et "l'anus est pesant" (pour expliquer les difficultés du malade pour aller à la selle).

Il y avait beaucoup de catégories et de spécialisations parmi les médecins égyptiens.

Les spécialistes connus des égyptiens étaient les ophtalmologistes, les gastroentérologues, les dentistes, les gynécologues...

Quelles sont les spécialités décrites ci-dessous ?

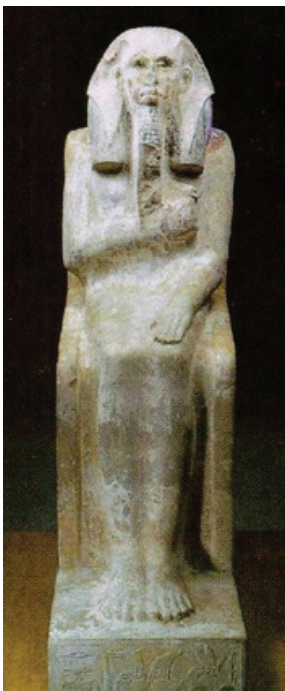
- ①  *sunw - ht*
- ②  *sunw - irty*
- ③  *nr - phyt*
- ④  *iri - ibh*

- Ophtalmologiste ("médecin des deux yeux") ?
- Gynécologue ("médecin du ventre") ?
- Proctologue ("berger de l'anus") ?
- Dentiste ("gardien de la dent") ?

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 75



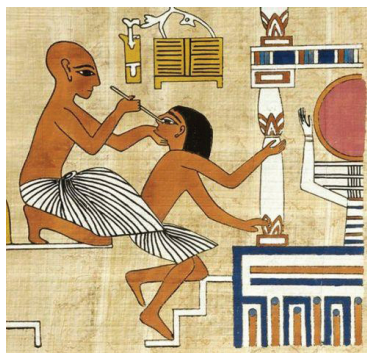
Statuette d'IMOTHEP au musée de Louvre



Statue du roi DJÉSER (Musée de Caïre)



Femme médecin égyptienne



Médecine de l'Égypte antique



La réflexologie en Égypte antique (pyramide de Saqqarah)

RÉPONSE DU JEU 40 (L'OPÉRON 73)

Les premiers essais se situèrent clairement dans le champ de l'homéopathie, un système de médecine fondé par un Allemand, Samuel HAHNEMANN (1755-1843), et basé sur le principe de similitude (*similia similibus curantur* - que le semblable soit soigné par le semblable). Fort de ces essais, la nitroglycérine fut re-

commandée pour le traitement d'un certain nombre de maladies. Les seconds essais furent effectués selon un mode allopathique classique. Quels que soient les mérites de A.G.FIELD, c'est seulement Sir Thomas LAUDER BRUNTON de l'Infirmierie Royale à Édimbourg qui établit que la nitroglycérine permettait un traitement effectif de l'angine de poitrine. Ce traitement est toujours d'actualité. La réponse correcte est donc 3.



Instruments médicaux et chirurgicaux (temple de Kôm Ombo)



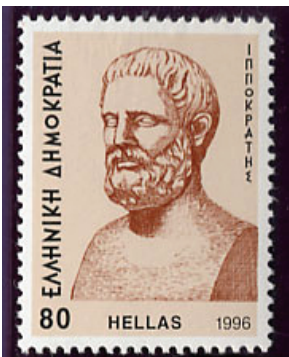
## Physiologie de la reproduction vue par Claude GALIEN



Claude GALIEN



Timbre à l'effigie de Claude GALIEN



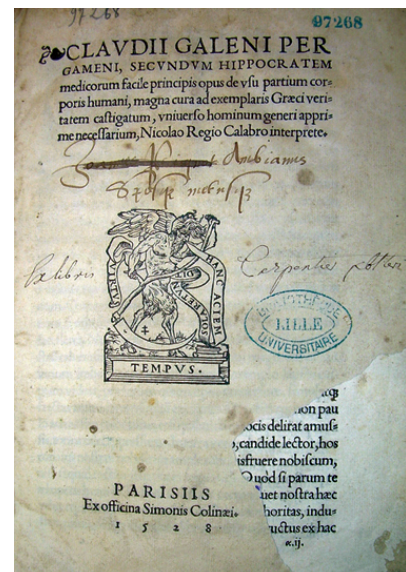
Timbre à l'effigie d'HIPPOCRATE



HIPPOCRATE et GALIEN en conversation (Miniature du XVI<sup>e</sup> siècle, Bibliothèque Nationale, Paris)



Combat de gladiateurs (Mosaïque de Tusculum, Musée Borghèse, Rome)



De l'utilité des parties du corps

Claude GALIEN né à Pergame vers 129, et mort vers 200/216, est un médecin grec de l'Antiquité. Il est considéré comme l'un des pères de la pharmacie (la doctrine galénique). Même si GALIEN a été influencé par HIPPOCRATE et ARISTOTE ses idées furent très novatrices et l'œuvre de GALIEN a été capitale dans l'histoire de la médecine chrétienne, juive et musulmane du Moyen Âge. Ses théories ont dominé les connaissances médicales de la civilisation occidentale pendant plus d'un millénaire.

GALIEN s'est efforcé de décrire les structures internes du corps. Ses découvertes reposent sur des dissections de singes macaques, de cochons et d'autres animaux : appliquant le principe de l'analogie, il étendait à l'homme les découvertes faites sur l'animal. La dissection de cadavres humains étant interdite, il a cependant pu aussi se créer un panel de connaissances anatomiques humaines en soignant les blessures des gladiateurs lorsqu'il était médecin de la caserne de gladiateurs de Pergame. GALIEN considérait l'anatomie comme un moyen d'accès à la compréhension des processus physiologiques: l'anatomie montrait que la Nature n'opérait pas en vain. GALIEN défend l'idée d'un "créateur" comme un dieu bienveillant et providentiel responsable de la perfection du fonctionnement de l'organisme.

GALIEN s'est notamment intéressé à l'étude des organes génitaux et de la physiologie de la reproduction dans plusieurs ouvrages tels que "De l'utilité des parties du corps", "De l'anatomie de l'utérus", "De la semence", "Des procédés anatomiques". Mais avec les outils dont disposait GALIEN, observation et expérimentation sont souvent vacillantes conduisant à des explications incomplètes et souvent contradictoires (comme celles de ses prédécesseurs dans ce domaine que ce soit HIPPOCRATE ou ARISTOTE) ; GALIEN considère, par exemple, que les organes reproducteurs mâle et femelle sont strictement analogues "Toutes les parties de l'homme se trouvent aussi chez la femme ; il n'y a de différence qu'en un point, et il faut s'en souvenir dans tout le raisonnement, c'est que les parties de la femme sont internes et celles de l'homme externes, à partir de la région dite périnée. Figurez-vous en imagination les parties... retournez en dehors celles de la femme, tournez et repliez en dedans celles de l'homme et vous les trouverez semblables". Il évoque ainsi l'existence de "testicules féminins" et de "sperme féminin". Ses observations anatomiques nous paraissent parfois fantaisistes "La femme devait avoir des testicules plus petits et plus imparfaits et le sperme qui est renfermé moins abondant, plus froid, plus humide... Le testicule de la femelle est plus humide parce qu'il est de nature plus froide".

La physiologie de la reproduction décrite par GALIEN minimise l'importance de la femme "La femelle est plus imparfaite que le mâle pour une première raison capitale, c'est qu'elle est plus froide... la deuxième raison ressort par la dissection... mais pour la race en général, ces parties ne sont pas d'une utilité médiocre, car la femelle était nécessaire".

Lorsqu'il aborde les mécanismes intimes de la génération, les données du réel ne sont plus d'un grand secours pour GALIEN, qui se tourne alors vers la philosophie : face à son incapacité à résoudre par des moyens "scientifiques" des questions telles que "qu'est-ce que la vie, qu'est-ce que l'âme ?" une certitude s'impose à GALIEN : la toute-puissance du créateur et sa science infinie...

Il ne s'agit pas de minimiser l'œuvre et l'importance de Claude GALIEN qui était un grand médecin passé à la postérité et dont les lois sont malgré toujours pérennes. 150 traités sont toujours conservés.

La strophe ci-dessous est extraite de la chanson "Le bulletin de santé" :

"...Certe', il m'arrive bien, revers de la médaille,  
De laisser quelquefois des plum's à la bataille...  
Hippocrate dit : "Oui, c'est des crêtes de coq",  
Et Galien répond "Non, c'est des gonocoqu's..."

L'interprète était :

- Jacques BREL ?
- Georges BRASSESS ?
- Jean FERRAT ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 76

### RÉPONSE DU JEU 41 (L'OPÉRON 74)

L'ophtalmologiste est décrit dans le hiéroglyphe n°1 : "swnw" = médecin des "irty" = 2 yeux (2 yeux représentés).

Le gynécologue est décrit dans le hiéroglyphe n°2 : "swnw" = médecin du "ht" = ventre.

Le proctologue est décrit dans le hiéroglyphe n°3 : "nr" = berger (homme assis) de "phyt" = anus (train arrière représenté).

Le dentiste est décrit dans le hiéroglyphe n°4 : "ir" = gardien de la "ibh" = dent (dent de mammifère représentée).



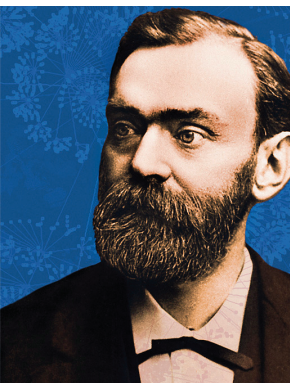
## La chronique qui fait BOUM-BOUM



Immanuel NOBEL



Nicolai ZININ



Alfred NOBEL

Faut-il rappeler que les fameux "Prix Nobel" délivrés chaque fin d'année sont liés à l'histoire de ce que l'on peut appeler "l'empire Nobel", fondé par Alfred NOBEL (1833-1896) ? Celui-ci perdure sous une forme assez différente des grands empires industriels et familiaux américains, européens ou asiatiques ; il s'agit d'empires dont la pérennité est assurée par de grandes dynasties familiales : les descendants directs ou indirects poursuivent l'œuvre en l'actualisant. Tel n'aura pas été le cas de NOBEL ; en absence de descendance directe et de par sa volonté explicite, ses participations dans la centaine de sociétés qu'il avait plus ou moins fondées furent réalisées et les fonds transférés à une fondation qui porte son nom.

Par contre, il aura connu, comme tous les fondateurs d'empires industriels, des débuts chaotiques où sa famille aura, là tenu un grand rôle. C'est ce que nous allons illustrer en précisant les débuts de sa vie jusqu'à l'invention de la dynamite.

Le père d'Alfred était Immanuel NOBEL (1801-1872), "autodidacte absolu, sachant à peine écrire" installé à Stockholm comme "architecte-entrepreneur-ingénieur civil". C'était un esprit curieux et inventif : il fut l'inventeur de mines marines et de torpilles. Peu après la naissance d'Alfred, ayant dû s'expatrier, du fait d'une banqueroute (refus du gouvernement suédois de financer une usine), il laissa sa femme et ses quatre enfants et partit pour la Russie qui était intéressée par son invention. Il y obtint les capitaux pour la construction d'une usine : mines et torpilles furent produites en quantité. Les dettes suédoises furent remboursées et il put faire alors venir en 1842 sa famille. Le jeune Alfred et ses frères reçurent les enseignements d'un chimiste russe renommé, Nicolai ZININ, et d'un professeur d'histoire. Après un tour d'Europe et la visite de l'Amérique, Alfred revint à l'usine familiale. Mines et torpilles furent largement utilisées lors de la guerre de Crimée (1854-1855). Le traité de Paris de 1856 sonna la fin de l'activité florissante de l'usine d'armement, d'où une nouvelle banqueroute et le retour en Suède en 1859.

Il fallut diversifier les activités, c'est-à-dire trouver d'autres substances explosives. Ayant entendu parler (par ZININ ?) de la nitroglycérine (découverte en 1846 par SOBRERO), Emmanuel confia à Alfred une formule d'explosif susceptible d'être plus puissant que la nitroglycérine. Alfred s'y attela mais abandonna rapidement, persuadé que cette voie est sans issue. Par contre il s'intéressa à la nitroglycérine car il s'agit d'un explosif, à haut potentiel. Cependant deux aspects en limitent l'utilisation : elle n'explose pas quand elle est chauffée et, par contre, elle explose de manière erratique quand elle est secouée... Une (petite) fabrication de nitroglycérine est lancée en Suède dans un laboratoire à Heleneborg en 1863 grâce à un prêt accordé par un groupe financier français. Après beaucoup d'essais le premier problème est réglé par utilisation d'un détonateur de **fulminate de mercure** qui apporte un important dégagement d'énergie. Une utilisation industrielle de la nitroglycérine peut donc alors être envisagée (brevet de "l'huile explosive" du 15 Juillet 1864)... à condition de prendre certaines précautions

Il faut absolument donner à la nitroglycérine une forme solide. NOBEL teste le charbon réduit en poudre, la craie, la silice, et diverses matières pulvérulentes... ceci sans succès. Le hasard vient à point un matin de l'année 1863. Au cours d'une de ses expériences, un peu de nitroglycérine tombe d'une tourie fêlée et se mélange malencontreusement à une terre d'argile siliceuse, le **kieselguhr**, qu'on trouve en abondance du côté de la ville de Hanovre. La dynamite était presque née : "presque" parce que le 3 septembre 1864 le laboratoire explose et 7 personnes sont tuées dont Émile, un des frères d'Alfred.

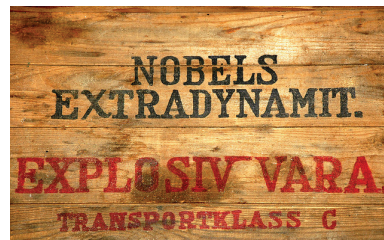
Il faudra attendre un certain temps (la dynamite sera brevetée en 1867) pour qu'une usine puisse être construite en Suède et que la production, vu le risque, soit acceptée dans les pays étrangers par les divers gouvernements. C'est le début du succès de la dynamite (et de ses dérivés) qui, à partir de ce moment, fut désormais utilisée pour quasiment tous les travaux de génie civil (percement des canaux de Corinthe et de Suez, percement de tunnels ferroviaires), et tous les travaux de mines... D'où la création d'usines partout dans le monde (France, Allemagne, Italie, Etats-Unis, ...).

Ainsi, outre les incitations paternelles, NOBEL bénéficia toute sa vie du soutien et de la collaboration plus ou moins proche de ses frères. Certains dirigèrent des usines mais en raison de la création de celles-ci en si grand nombre, il fallut faire appel à des personnes hors du cercle familial. À sa mort, les conditions de ses dernières volontés furent un temps contestées par la famille proche ainsi que par les gouvernements qui se voyaient privés de l'essentiel de ce qui était, pour l'époque, une fortune colossale.

La lecture de la suite de la biographie d'Alfred NOBEL nous donnerait des arguments pour qualifier le rôle de la famille dans la pérennité de l'empire Nobel, finalement, comme présence/absence... De même dans notre famille à nous, le kieselguhr est bien présent/absent. Au laboratoire de biochimie, il est/a été utilisé comme support de chromatographie. **De quelle chromatographie s'agit-il ?**

- Chromatographie de gel filtration (exclusion diffusion, perméation de gel) ?
- Chromatographie d'adsorption et/ou de partage ?
- Chromatographie par échange d'ions ?

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 77



Dynamite



Dynamite



Kieselguhr

RÉPONSE DU JEU 42 (L'OPÉRON 75)

"Le bulletin de santé" est une chanson écrite et interprétée par Georges BRASSENS.



Dynamite Nobel



## Les briques qui aimaient les bactéries...



Max DELBRÜCK



Salvador LURIA



Alfred HERSHEY

Le "groupe du phage" est, au moins pour nous, moins célèbre que l'"École française de Biologie Moléculaire". On a fêté les 28 et 29 septembre 2015 le 50ème anniversaire de l'attribution du prix NOBEL de physiologie ou médecine à André LWOFF (1902-1994), François JACOB (1920-2013) et Jacques MONOD (1910-1976) par un colloque à l'Institut PASTEUR. Ce groupe, plutôt informel et constitué essentiellement de physiciens reconvertis - par nécessité - à la biologie, s'est illustré entre 1940 et 1960, période où les termes de gène, phage et protéines n'étaient pas clairement distincts et allaient représenter, pour les physiciens, les "atomes" de la biologie.

Ce groupe a rassemblé les chercheurs ayant apporté leur contribution par utilisation des "bactériophages comme organismes modèles pour l'étude des êtres vivants". Certains de ses membres étaient des personnalités de premier plan.

Son existence et sa cohésion doivent beaucoup à la personnalité de Max DELBRÜCK (1906-1981). Diplômé en physique théorique, très impressionné par ce qu'il avait compris de la conférence "La lumière et la vie" de Niels BOHR (1885-1962) en 1932 à Copenhague : l'intérêt d'une étude des molécules constituant les êtres vivants, en particulier du gène et ce à partir du *système biologique le plus simple*... De retour à Berlin, il fonda un premier groupe de recherche mais c'est à la suite de l'attribution, en 1937, d'une bourse de la Fondation Rockefeller qu'il réalisa une tournée des principaux laboratoires américains. Ainsi il visita le laboratoire de Thomas Hunt MORGAN (1866-1945), au CalTech : s'il ne fut pas séduit par la complexité des manipulations à effectuer lors de l'utilisation du modèle drosophile, par contre il apprécia l'approche d'Emory ELLIS, en fait la simplicité de ce qui était considéré comme l'organisme vivant le plus simple, la particule élémentaire, la "brique de la vie", les **bactériophages**. En 1939, décidé de rester aux USA compte tenu de la situation politique en Allemagne, il accepta la proposition de l'Université Vanderbuilt de Nashville.

C'est en 1940 que Salvador LURIA (1912-1991) rejoignit DELBRÜCK. Né à Turin, LURIA fit des études de médecine et découvrit les bactériophages à Rome avant de bénéficier d'une bourse de la Fondation Rockefeller et, finalement, d'émigrer aux USA en 1939. C'est à la fin de 1940 que DELBRÜCK et LURIA fondèrent "le groupe du phage". LURIA partit à l'Université de l'Indiana en 1943, à peu près au moment où Alfred HERSHEY (1908-1997) rejoignit le groupe. Le laboratoire de DELBRÜCK migra au MIT en 1947 puis, en 1950, LURIA partit pour l'Université de l'Illinois. Dans le groupe, ayant fréquenté le laboratoire de DELBRÜCK et travaillé sur les bactériophages, il faut encore citer Gunther STENT (1924-2008).

On voit donc que ce groupe ne bénéficia pas de cette "unité de lieu" que connurent LWOFF, JACOB et MONOD. DELBRÜCK, LURIA et HERSHEY reçurent tous trois le prix NOBEL en 1969 - un peu plus tard que leurs collègues français - pour "leurs découvertes concernant le mécanisme de la répllication et la structure génétique des virus".

Grande fut donc la renommée de ce "groupe du phage". Pour Michel MORANGE, dans son "Histoire de la biologie moléculaire", elle tient à plusieurs facteurs :

- l'élégance des méthodes utilisées par DELBRÜCK qui étaient issues, au niveau conceptuel et technique, des méthodes de la physique : "l'utilisation de tests statistiques simples lui permit de clore des débats jusqu'alors confus" ;
- une ambiance dans le groupe de recherche "à la Niels BOHR" ;
- le cours sur les bactériophages donné pendant 26 ans depuis 1945 au *Cold Spring Harbor Laboratory* s'adressant aux physiciens désireux de se reconverter à la biologie (fin du projet Manhattan sur la bombe atomique) ;
- la personnalité charismatique de DELBRÜCK faite de gentillesse et de brutalité, ce mélange exerçant une énorme séduction.

Cependant MORANGE fait remarquer que si grande fut la renommée, relativement maigres furent les résultats scientifiques. Certes, il faut mettre au crédit du groupe l'expérience de HERSHEY et CHASE (1952), expérience qui permit de montrer de manière définitive que l'ADN était bien le support des gènes. MORANGE est-il sévère en ne voyant dans cette expérience que la "répétition" de l'expérience d'AVERY, Mc LEOD et Mc CARTHY de 1944 ? Cette dernière était loin d'avoir convaincu les chercheurs. Un autre résultat scientifique peut être mis au crédit de ce groupe du phage : il s'agit de la **loi de fluctuation** ou **test de fluctuation**.

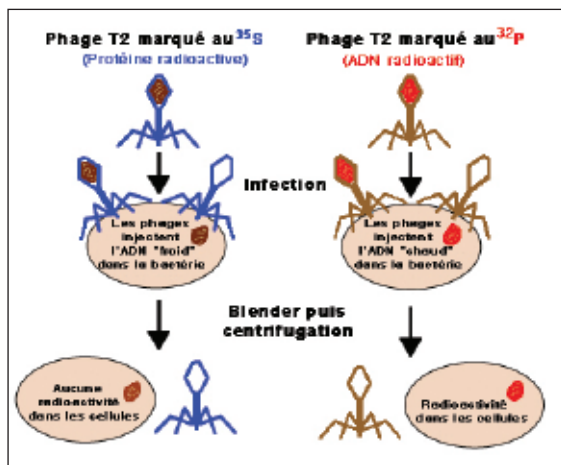
**Quels chercheurs doivent-ils en être crédités ?**

- DELBRÜCK et LURIA ?
- LURIA et HERSHEY ?
- DELBRÜCK et HERSHEY ?

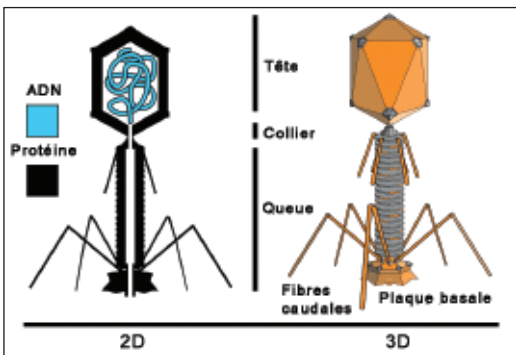
RÉPONSE DANS L'OPÉRON 78



Le groupe du phage



Expérience de HERSHEY et CHASE



Le bactériophage T2 (Wikipedia)

### RÉPONSE DU JEU 43 (L'OPÉRON 76)

Bien que poreux en tant qu'agglomérat de tests siliceux de diatomées, la variabilité de diamètre des pores ne se prête pas à une utilisation en chromatographie de gel filtration (exclusion diffusion, perméation de gel).

Bien que doué de polarité, celle-ci est insuffisante pour une utilisation en chromatographie par échange d'ions.

Par contre, ce kieselguhr peut fixer, selon le cas, des solutés ou une phase stationnaire. Il s'agit donc d'une utilisation, actuellement en régression, en chromatographie d'adsorption et/ou de partage.

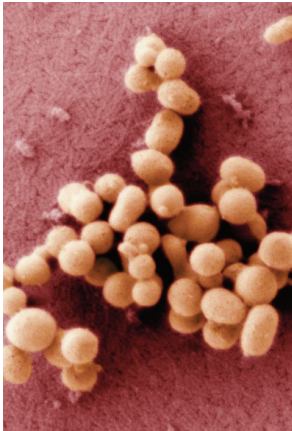


Un blender résout une question clé de génétique : Martha CHASE et Alfred HERSHEY (<http://doscoveries.cshl.edu/>)

### DOCUMENTATION

- G.I. BROWN, The Big Bang, a history of explosives, Sutton Publishing, 1998.
- Michael C. GERALD, Le beau livre des remèdes et des médicaments, Des plantes médicinales aux thérapies géniques, Dunod, 2014.

## Les séquences filigranes du génome de la bactérie JCVI-syn1



*Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1

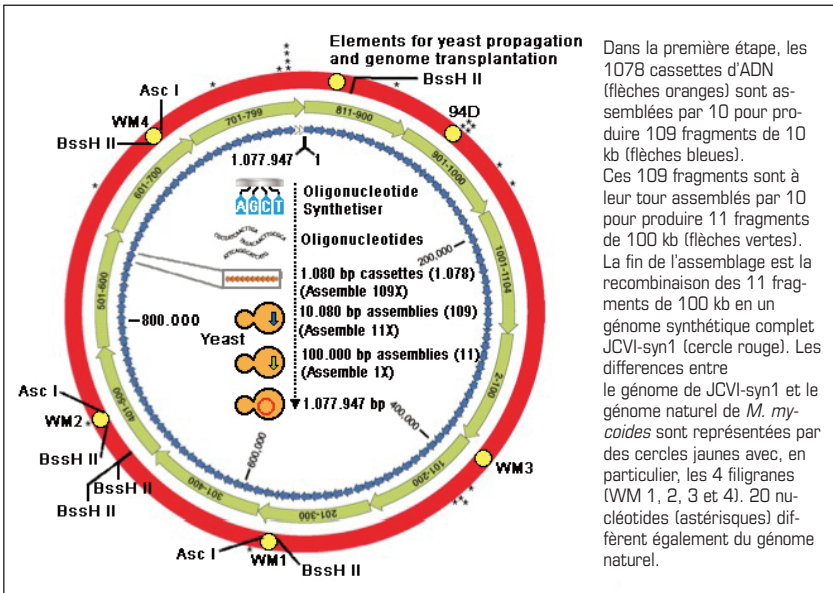
Le 20 mai 2010, au *John Craig VENTER Institute*, à Rockville, sept biologistes annoncent la création de la première bactérie contrôlée par un génome synthétisé en laboratoire. Pour le généticien Craig VENTER, directeur de l'institut, c'est la réalisation d'un rêve qui s'est concrétisé grâce aux efforts d'une vingtaine de chercheurs de l'institut, et à un investissement de 40 millions de dollars. La synthèse d'une molécule d'ADN génomique avait déjà été réalisée en 2003 par Craig VENTER, Hamilton SMITH et Clyde HUTCHINSON : il s'agissait du génome du virus X174, cent fois plus petit que celui d'un génome bactérien. Le génome viral, une fois introduit dans la bactérie *Escherichia coli*, s'était révélé fonctionnel, la bactérie synthétisant les protéines virales codées par l'ADN, avec la production de virus actifs. Les biologistes avaient ainsi déjà prouvé qu'un génome synthétique peut fonctionner dans une cellule hôte.

C'est en 2009 que le trio de scientifiques renforcé par l'américain Daniel GIBSON et la française Carole LARTIGUE débute la synthèse *in vitro* d'un génome bactérien celui de *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1. En 2010 ce génome fut transféré dans une espèce voisine *Mycoplasma capricolum*. La première bactérie dotée d'un génome synthétique, capable de se multiplier de manière autonome et ayant les caractères du génome transplanté, était créée.

La synthèse de la molécule d'ADN de JCVI-syn1 a été réalisée par recombinaison dans la levure (document 1), en 3 étapes, en utilisant des "cassettes" d'ADN fabriquées par la société *Blue Heron* à partir d'oligonucléotides de synthèse. Les différences créées entre le génome naturel de *M. mycoides* et celui de JCVI-syn1 permettent de s'assurer que le génome transféré est bien synthétique et constituent aussi une "marque de fabrique" du génome JCVI-syn1 : en particulier 4 séquences filigranes ("watermarks") d'un millier de paires de bases chacune ont été créées dans le génome JCVI-syn1. Chaque séquence filigrane contient une série de messages codés, au départ secrets, mais révélés par plusieurs bio-informaticiens qui ont réussi à décrypter le code secret utilisé par C. VENTER (document 2). Chacun des 64 triplets de l'ADN code pour une lettre ou un caractère. Les noms de scientifiques ayant participé aux travaux, une adresse e-mail @JCVI.org sont ainsi à retrouver dans les filigranes. Par ailleurs 3 citations célèbres sont aussi encodées dans 3 des filigranes.

Quelle citation, surlignée en jaune, est écrite en langage codé dans le 3<sup>ème</sup> filigrane (WM3) dans le document 3 ?

- Citation 1 : "TO LIVE, TO ERR, TO FALL, TO TRIUMPH, TO RECREATE LIFE OUT OF LIFE." - JAMES JOYCE
- Citation 2 : "SEE THINGS NOT AS THEY ARE, BUT AS THEY MIGHT BE."
- Citation 3 : "WHAT I CANNOT BUILD, I CANNOT UNDERSTAND." - RICHARD FEYNMAN



Document 1 - L'assemblage des 1 077 947 paires de bases du génome synthétique de *M. mycoides* dans la levure (Daniel G. GIBSON *et al. Science*, 2010, 329, 52-56).

Dans la première étape, les 1078 cassettes d'ADN (flèches oranges) sont assemblées par 10 pour produire 109 fragments de 10 kb (flèches bleues). Ces 109 fragments sont à leur tour assemblés par 10 pour produire 11 fragments de 100 kb (flèches vertes). La fin de l'assemblage est la recombinaison des 11 fragments de 100 kb en un génome synthétique complet JCVI-syn1 (cercle rouge). Les différences entre le génome de JCVI-syn1 et le génome naturel de *M. mycoides* sont représentées par des cercles jaunes avec, en particulier, les 4 filigranes (WM 1, 2, 3 et 4). 20 nucléotides (astérisques) diffèrent également du génome naturel.

AAA	{	CAA	M	GAA	.	TAA	E
AAC	L	CAC	/	GAC	?	TAC	G
AAG	}	CAG	:	GAG	!	TAG	A
AAT	3	CAT	Y	GAT	%	TAT	7
ACA	P	CCA	=	GCA	K	TCA	H
ACC	&	CCC	-	GCC	6	TCC	U
ACG	[	CCG	(	GCG	5	TCG	@
ACT	2	CCT	+	GCT	S	TCT	0
AGA	4	CGA	.	GCA	"	TGA	T
AGC	>	CGC	8	GGC	F	TGC	N
AGG	]	CGG	<	GGG	RETOUR	TGG	Z
AGT	B	CGT	O	GGT	X	TGT	;
ATA	ESPACE	CTA	R	GTA	9	TTA	Q
ATC	\$	CTC	\	GTC	W	TTC	)
ATG	*	CTG		GTG	,	TTG	V
ATT	D	CTT	1	GTT	J	TTT	C

Document 2 - Le code "génétique" des filigranes

TTAAGTACGTAATTAACCATATTTAAATATCATCCTGATTTTCACTGGCTCGTGGCTGATAGATTCTACTGTAGTGCTAGATAGTTCTGTACTAGGTGATACTATAGATTTTCATAGATAGCAC TACTGGCTTCATGCTAGGCATCCCAATAGCTAGTGATAGTTAGTGCATACAACGTCATGTGATACAACGTTGCTGGCTGTAGATACAACGTCGATTCTGTAAAGTGATACAATAGCTATTGCTGTG CATAGGCCCTATAGTGGCTGTAAGTACTAGTGATACACGTAACAACCATATAAGTTAGATTTAATGCCCTGACTGAACGCTCGTGGCTGATAGTTAGGCTCGTTGCATACAACCTGTGATTTTCA TAAAACAACGCTGATAATTTAGTGCTAGATAAGTCCGCTTAGCAAGTGATAGTTCCGCTTGAAGTGTGATAGTTGCTGCTCATGCGCTCGTGGCTGATAAAGTACGCTCACAACTGATAATT TAATGTGCTGATTTGCTGGCTGCTAGTGCTAGTGATCATAGTGCCTGATAGTTAAGCTGCTGTTTTAGATAGTACGCTGTTGATAAGTAACTAGTACTGATGACTACGCTAGTAACTATGAA TAGGCCCTGTAAATCAATAGTGCCTGATATTGAACGATTTGCAACTGCTAATATGCGCTGCTGCACGCTTTGGTGATAGTTAGCATGCTTACTATAATAAATATGGTAGTTGTAAC TACTGCGAATAGGGGAGGCTTAATAAATATGATCACTGTGCTACGCTATATGCCGTTGAATATAGGCTATATGATCATAACATATATAGCTATAAGTGATAAGTTCCTGGAATATAGGCTATATGATCA TAACATATACAACCTGACTCATGAATAAGTTAACGAGGATTAAGTACGCTAA

Document 3 - Séquence filigrane n°3 (WM3) 1109 paires de bases

### RÉPONSE DU JEU 44 (L'OPÉRON 77)

Cette loi est due à DELBRÜCK et à LURIA mais la participation de LURIA semble avoir été plus importante. Elle est appelée loi LURIA – DELBRÜCK. Cette loi de fluctuation ou test de fluctuation permet de calculer le taux de mutation d'une culture de bactéries et elle démontre que les mutations génétiques surviennent de manière aléatoire. Ainsi ce n'est pas le milieu qui provoque les mutations (transformisme) : le darwinisme s'applique également aux bactéries.

Luria S. E., Delbrück M., 1943, *Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance*, *Genetics* 28, 491 - 511 (in WIKIPEDIA article *Expérience de LURIA-DELBRÜCK*)

### DOCUMENTATION

- Michel MORANGE. Histoire de la biologie moléculaire, éditions La Découverte, Paris, 2003.
- RENAUD François. Salvador Edward LURIA, scientifique et humaniste, *Feuillets de Biologie*, Vol LV N°321, 2014.
- A.D.HERSHEY, M.CHASE. Independent function of viral protein and nucleic acid on growth of bacteriophage, *J.Gen.Physiol.*, 1952, 36, 39-56.
- Articles Wikipédia sur DELBRÜCK , LURIA et HERSHEY.



## PASTEUR et les maladies du vin

En ce milieu du XIX<sup>e</sup> siècle la France est un pays profondément viticole. Les progrès de l'hygiène ont montré que l'eau peut transmettre les maladies et, plutôt qu'une eau douteuse, mieux vaut recourir à d'autres boissons comme le vin que PASTEUR considère comme le plus saine et la plus hygiénique. Les vins français sont alors très demandés sur les principaux marchés du globe mais sont sujets à des maladies et supportent difficilement les voyages. Longue est la litanie de ces vins imbuables : vins acides, piqués, aigres, tournés, amers, gras...

Déjà en 1858, en vacances à Arbois où se trouve sa maison familiale au bord de la Cuisance (son père était tanneur), PASTEUR avait observé pour la première fois un vin malade au microscope et découvert la présence de germes "filiformes" (semblables au ferment lactique découvert en 1857). Il s'était alors demandé si les altérations des vins au lieu d'être spontanées comme on le croyait à l'époque ne seraient pas plutôt causées par des germes parasites. C'est ce qu'il va tenter de démontrer par deux séjours dans la région viticole qu'il connaît le mieux : le Jura.

En septembre 1863, une équipe composée de PASTEUR et de trois agrégés préparateurs de l'École Normale Supérieure (dont Émile DUCLAUX) s'établit dans une maison louée et installe un laboratoire de fortune dans une ancienne salle de café. Pendant près de deux mois, PASTEUR passe de cave en cave, prélève les vins malades et les examine au microscope. Dans chacun d'eux il découvre la présence de germes dont il relève le nombre, l'aspect, la taille et qu'il dessine. Il note : "Je suis arrivé à ce résultat que les altérations des vins sont corrélatives de la multiplication de végétations microscopiques".

Les études se poursuivent lors d'un second séjour en 1864 et portent surtout sur l'influence de l'air dans la fermentation et la vinification mais aussi sur les procédés de conservation des vins. Pour conserver le vin, PASTEUR propose une méthode de chauffage avec une démonstration expérimentale rigoureuse : porter le vin, soit en fûts soit en bouteilles, à une température de 60° à 70°C à l'abri de l'oxygène de l'air. La "pasteurisation" n'aura pour les vins ni le succès ni l'importance que PASTEUR attendait. À la fin du siècle, le phylloxéra fera plus de mal aux vins et à son commerce que les maladies du trouble et de l'amer... Mais le procédé de chauffage gagnera d'autres industries comme celles de la brasserie et de la laiterie.

En 1866, PASTEUR publie son livre : "Études sur le vin - Ses maladies - Causes qui les provoquent - Procédés nouveaux pour le conserver et pour le vieillir". Le travail de PASTEUR est l'acte de naissance de l'œnologie scientifique.

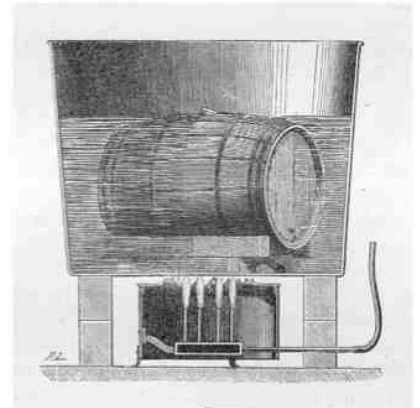
La possibilité de conserver les vins par chauffage a fait l'objet d'une polémique quant à son initiateur. Le premier à indiquer cette possibilité a été :

- Alfred VERGNETTE-LAMOTTE ?
- Nicolas APPERT ?
- Jean-Antoine GERVAIS ?

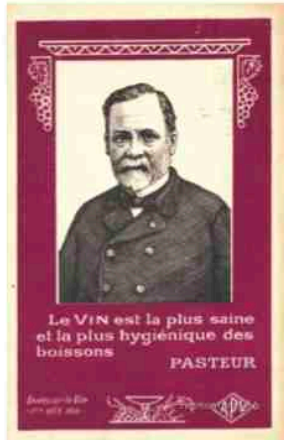
RÉPONSE DANS L'OPÉRON 60



Échantillons de vins analysés par PASTEUR lors de ses études sur les maladies des vins © Institut Pasteur



Technique de pasteurisation (chauffage à 60°C à l'abri de l'oxygène de l'air)



Propagande pour le vin (1866)



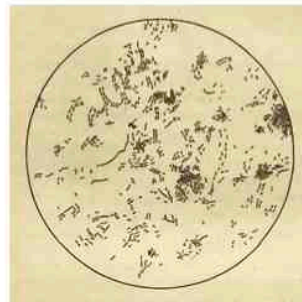
Microscope Nacet utilisé par PASTEUR © Institut Pasteur



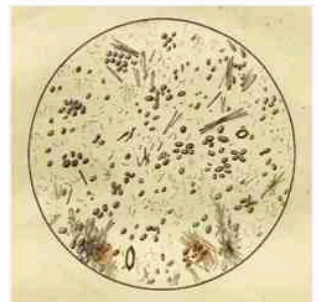
Émile DUCLAUX (Wikipedia)



Ouvrage de PASTEUR (1866)



Maladie de l'ascension (Dessin de Louis PASTEUR)



Maladie des vins tournés (Dessin de Louis PASTEUR)

RÉPONSE DU JEU 45 (L'OPÉRON 78)

C'est la citation 2 qui est écrite dans le filigrane 3 : elle se traduit "Voyez les choses non comme elles sont, mais comme elles pourraient être" ; elle est attribuée au physicien Robert J. OPPENHEIMER.

DOCUMENTATION

- Daniel G. GIBSON *et al.* Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 2010, 329, 52-56.
- <http://www.scienciamerican.com/article/synthetic-genome-cell/>
- <http://science.sciencemag.org/content/sci/suppl/2010/05/18/science.1190719.DC1/Gibson.SDM.pdf>

## La "biologie synthétique" selon Stéphane LEDUC

La "biologie synthétique" occupe le devant de la scène depuis plusieurs années : on pense souvent que J.C. VENTER en est un des précurseurs... pourtant c'est Stéphane LEDUC qui a été le premier à utiliser ces termes dans un ouvrage paru en 1912 : "La biologie synthétique, études de biophysique".

S. LEDUC avait une double culture : médecin, il avait aussi une licence de sciences physiques et il fut professeur de physique médicale à l'école de médecine de Nantes. Il a développé des réflexions originales sur les ions dans les organismes, l'électricité dans le vivant ou sur l'utilisation des rayons X en médecine. Il a fait entrer la physique dans la médecine d'où une renommée mondiale qui lui permit de diffuser des publications à l'Académie des Sciences de Paris.

En 1905 LEDUC s'est engagé dans ce qu'il nommera la "biologie synthétique". Dans une note adressée à l'Académie des Sciences il affirme avoir réalisé une "cellule artificielle" qui se développe en absorbant dans le milieu la "substance nécessaire à sa croissance". Le protocole utilisait une goutte de solution de saccharose et des traces de ferrocyanure de potassium, dans une solution de sulfate de cuivre. La goutte se recouvrit d'une membrane de ferrocyanure de cuivre, perméable à l'eau et imperméable au sucre. LEDUC affirma avoir tenté par cette expérience de réaliser les conditions physiques de la graine en germination ; la pression osmotique élevée de la solution sucrée fait grossir la cellule par entrée d'eau à travers la membrane. Il décrit la formation de "bourgeons" qui s'entourent aussi d'une membrane de ferrocyanure de cuivre. Pour LEDUC, chaque "bourgeon" est une cellule, l'ensemble ayant une taille de dix fois le diamètre de la cellule initiale. Et il rapproche ainsi les phénomènes des mécanismes du vivant : des forces physiques réalisent des fonctions caractéristiques du vivant. Il s'agit de :

- la "nutrition par intussusception" : de la matière (en fait de l'eau) s'accumule dans les cellules artificielles à partir du milieu extérieur,
- la circulation, LEDUC soulignant qu'il existe nécessairement un appareil circulatoire, avec formation de tiges et des feuilles, "la substance membranogène" s'élevant dans les tiges de plusieurs cm de hauteur,
- la croissance avec les changements de taille observés.

Lors d'une conférence, le 7 décembre 1906 LEDUC affirma "Il n'y a pas de barrière ; il n'y a qu'une chimie : la substance des corps vivants est la même que celle des corps non vivants". Pour lui la théorie de l'évolution est la preuve d'un passage graduel entre les espèces et entre les animaux et les végétaux. Il va jusqu'à contester les expériences de PASTEUR qui réfutait les générations spontanées et affirme que ses résultats ont occulté l'idée que des générations spontanées ont dû exister pour qu'il y ait un début à la vie sur la Terre.

Par la suite LEDUC définira la "biologie synthétique" comme une science tentant de reproduire les phénomènes de la vie : morphogenèse, nutrition, organisation, croissance, reproduction. Pour lui la vie est la résultante de deux forces physiques, l'une active, la pression osmotique, et l'autre passive, la résistance opposée par les plasmas et les membranes.

Les attaques contre les conclusions de LEDUC ont été bien sûr immédiates. Paul BECQUEREL et Gaston BONNIER seront les premiers à réagir contre ses interprétations hâtives dépourvues d'une attitude réellement scientifique. En 1907, le bureau de l'Académie des Sciences exclut les notes de LEDUC concernant ses recherches sur la diffusion et l'osmose surtout parce qu'elles soulèvent la question des générations spontanées.

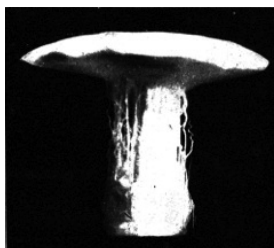
Malgré cette opposition LEDUC persévère dans l'erreur et continue à développer "sa" "biologie synthétique", en pensant reproduire des formes et des mouvements semblables à ceux des structures vivantes connues. Il a visiblement été trompé par les photographies des ses "êtres" osmotiques qui, il est vrai, peuvent prêter à confusion. Il n'y a bien sûr aucune continuité entre la biologie synthétique de LEDUC et celle de VENTER un siècle plus tard mais c'est bien LEDUC qui a "inventé" la biologie synthétique à partir d'interprétations erronées d'expériences. La photographie de la figure 3 (prise vers 1910) représente :

- une coupe de tissu adipeux ?
- une image de diffusion de gélatine dans des gouttes de ferrocyanure de potassium ?
- une coupe de tissu végétal ?

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 81



Coquillage et coraux "osmotiques" obtenus par S. LEDUC



Champignon "osmotique" obtenu par S. LEDUC



Végétation "osmotique" obtenue par S. LEDUC

Quelle légende ?

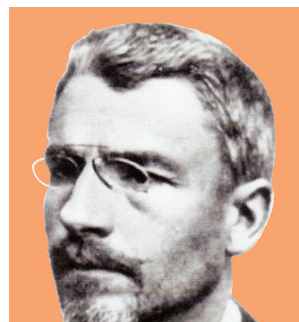
RÉPONSE DU JEU 43 (L'OPÉRON 76)

Nicolas APPERT avait mis au point dès 1831 un procédé de conservation des aliments par chauffage. Mais c'est Alfred VERGNETTE-LAMOTTE qui, après de nombreuses expériences sur le vin, proposa en 1850 le chauffage du vin pour éviter une perte de qualité.

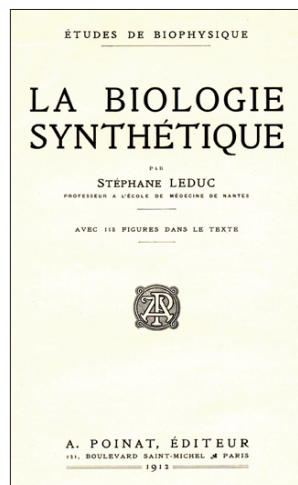
DOCUMENTATION

- R.GIBEY. Les travaux de PASTEUR sur le vin. Pasteur Patrimoine Arboisien, 1999.

- "Levons un pan du voile". Actes du colloque de la Percée du Vin Jaune, Arbois, 2011.



Serge LEDUC (1853-1939)



Livre de S.LEDUC publié en 1912



## Les débuts de la thérapie génique chez l'homme



L'hôpital Necker



Marina CAVAZZANA-CALVO  
Prix de la "Femme Scientifique  
de l'année" (2012)



Le Glybera



Un "bébé-bulle" et le Pr Alain FISHER

Le concept de thérapie génique est né au début des années 1970 lorsque des scientifiques ont envisagé l'utilisation d'ADN exogène pour remplacer un ADN défectueux chez des personnes atteintes de maladies génétiques. En 1990 l'équipe du Dr. French ANDERSON aux États-Unis mena le premier essai clinique pour traiter un type de DICS (Déficit Immunitaire Combiné Sévère). Il fallut attendre 10 ans pour aboutir au premier succès mondial de thérapie génique, toujours contre une forme DICS, cette fois liée au chromosome X. En mars 1999 les équipes d'Alain FISCHER, Marina CAVAZZANA-CALVO et Salima HACEIN-BEY-ABINA de l'INSERM, de l'AP-HP et de l'Université Paris Descartes traitèrent pour la première fois par thérapie génique des enfants malades.

Le DICS lié à l'X est la forme la plus fréquente de DICS. La maladie est due à une mutation d'un gène du chromosome X, codant un composant appelé "chaîne commune gamma". Le caractère récessif lié à l'X de ce DICS fait que seuls les garçons sont touchés en héritant du chromosome X muté de la mère. En France, on compte cinq nouveau-nés atteints chaque année (un bébé sur 200.000 à la naissance). L'anomalie du gène codant la chaîne gamma courante ( $\gamma_c$ ) commune aux récepteurs de plusieurs interleukines (IL2, 4, 7, 9, 15), conduit à une absence totale de lymphocytes T et de cellules NK "natural killers".

Les enfants atteints de DICS sont sujets à de nombreuses infections souvent graves dès les premiers mois de la vie. La maladie s'accompagne aussi de diarrhée persistante entraînant une malnutrition et un retard de croissance. Le diagnostic du DICS se fait à partir de la formule leucocytaire et de tests génétiques.

Par suite de leur déficit immunitaire, les enfants atteints de DICS sont placés dès la naissance dans des chambres stériles d'où l'appellation de "bébés-bulle". Le traitement le plus adapté avant l'apparition de la thérapie génique était une greffe de moelle osseuse mais la réussite des allogreffes nécessite une transplantation de cellules souches HLA compatibles.

En 1999, l'équipe française de Salima HACEIN-BEY-ABINA, a donc été pionnière dans le traitement par thérapie génique du DICS lié à l'X. Âgés de 1 à 11 mois, 19 jeunes patients ont été enrôlés dans un essai clinique, suite à l'impossibilité de traitement par des cellules souches HLA compatibles. Leurs cellules médullaires CD34+ furent prélevées puis exposées ex vivo à un vecteur portant un trans-

gène avec la séquence codante du gène défaillant. Les cellules CD34+ traitées furent ensuite réinjectées aux enfants. Le vecteur viral utilisé était un rétrovirus recombinant dérivé d'une souche de virus de la leucémie murine MLV. Les MLV recombinants ont été les premiers vecteurs utilisés pour ce type de thérapie génique car ils infectent simultanément beaucoup de cellules ce qui est indispensable pour la moelle osseuse, où les cellules souches hématopoïétiques sont très rares (environ 1 sur 10000 cellules). De plus les MLV s'intègrent efficacement dans le génome de la cellule infectée (sans entraîner de remaniements importants du génome). Le gène transféré peut donc persister de façon stable dans le génome des cellules souches infectées et dans les cellules différenciées qui en dérivent.

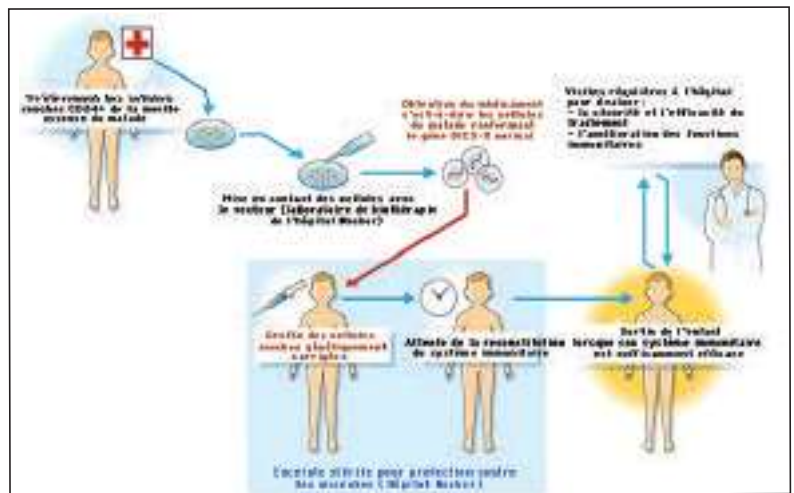
Chez les enfants traités, l'expression du transgène a permis la reconstitution puis le maintien du pool de lymphocytes T et des cellules NK et la protection contre les infections. Malheureusement, cette même thérapie génique a conduit à l'apparition d'une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T chez 4 participants (complication due à l'insertion "génomique", dans des sites inappropriés, du rétrovirus vecteur). Sur les 9 enfants traités en France après 20 ans, 7 étaient vivants et menaient une vie normale.

La thérapie génique en 2017 reste une technique expérimentale mais plusieurs "gènes médicaments" ont franchi les obstacles du développement clinique et sont commercialisés depuis plusieurs années. L'un d'eux, la Gencidine est commercialisé en Chine depuis 2004 : il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur (p53), véhiculé par un adénovirus (traitement de carcinomes de la tête et du cou). Des dizaines de milliers de patients ont été traités par ce médicament, sans effet indésirable notable. En Europe, le Glybera a été le premier médicament de thérapie génique approuvé en 2012. Mais la technologie CRISPR va sans doute bouleverser et renouveler l'avenir de la thérapie génique...

Quand il a été mis sur le marché, le coût du Glybera, le "médicament le plus cher du monde", utilisé pour traiter en une seule injection un déficit génétique en lipoprotéine lipase, était de :

- 7000 dollars ?
- 70 000 dollars ?
- 700 000 dollars ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 82



Les différentes étapes de la thérapie génique du DICS-X © INSERM

### RÉPONSE DU JEU 47 (L'OPÉRON 80)

La bonne réponse est "Une image de diffusion de gélatine dans des gouttes de ferrocyanure de potassium".

### DOCUMENTATION

- Conférence "La biologie synthétique : de Stéphane LEDUC à Craig VENTER... et retour" (Stéphane TIRARD, Directeur du Centre François VIÈTE, Université de Nantes, 2 mars 2016).

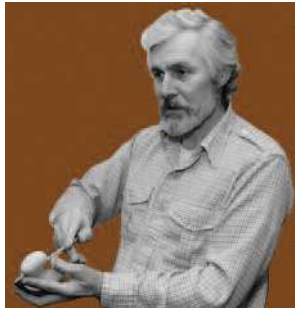
- "De la médecine à la biologie synthétique", *Histoire des sciences médicales*, 2009, XLIII, 1.

- Traduction anglaise d'un ouvrage de S.LEDUC "The mechanism of the Life", *London William Heinemann*, publié en 1911. Les images 1,2,3 et 4 sont extraites de cet ouvrage.

## Le "portrait robot" de LUCA, notre dernier ancêtre commun



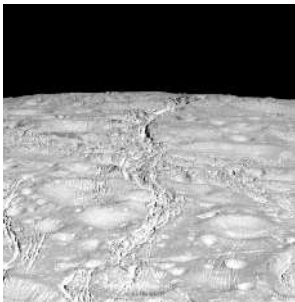
Charles DARWIN



Carl WOESE



Planète Europe



Planète Encelade



Source hydrothermale milieu de vie de LUCA

Parmi les très nombreux organismes aujourd'hui disparus issus de l'évolution de la vie sur Terre, un occupe une place particulière. Il s'agit du dernier ancêtre commun à toutes les formes de vie terrestres actuelles. Cet organisme est dénommé, depuis 1996, *LUCA* (*Last Universal Common Ancestor*). L'adjectif "dernier" permet d'éviter la confusion, fréquente, entre *LUCA* et la première cellule apparue sur Terre. *LUCA* ne représente pas la première forme de vie.

La découverte par Charles DARWIN de la théorie de l'évolution puis les développements de la biologie moléculaire et de la génétique nous approchent de la solution de l'une des énigmes de l'univers, celle de l'origine de la vie. Cependant, on ne sait toujours pas quand et comment les premières cellules vivantes sont nées. Leur apparition daterait probablement de l'Archéen, il y a 4 milliards d'années. On considère qu'à la suite d'une évolution déjà complexe, ces cellules vivantes ont donné naissance aux trois grands groupes reconnus en 1977 par le microbiologiste états-unien Carl WOESE (1928-2012) : les archées (les unicellulaires extrémophiles des sources chaudes en font partie), les bactéries (eubactéries) et les eucaryotes. WOESE a ainsi envisagé la séparation des archées et des bactéries qui étaient confondues dans un même groupe auparavant.

Où situer *LUCA* dans l'évolution ? Il a certainement vécu avant l'oxygénisation de l'atmosphère, créée par l'activité photosynthétique des cyanobactéries. Les cyanobactéries sont donc des descendants de *LUCA*. L'analyse des gènes présents dans les génomes des organismes actuels a permis d'estimer que le génome de *LUCA* devait contenir entre 300 et 1000 gènes : il avait donc un génome d'une taille au moins égale à celle des génomes de certains procaryotes (archées et bactéries) actuels. *LUCA* était un organisme relativement complexe. Cependant très peu de gènes présents dans le génome de *LUCA* ont été conservés dans les trois domaines du vivant tout au long de l'évolution : des gènes ont été perdus et de nouveaux gènes sont apparus.

Dans une étude publiée en juillet 2016 dans la revue *Nature Microbiology*, des chercheurs de l'université de Düsseldorf ont établi une sorte de portrait de *LUCA*. En analysant 6,1 millions de gènes codants connus, les chercheurs ont pu

identifier 355 gènes homologues partagés par les archées et les bactéries actuelles probablement hérités de *LUCA*. Auparavant, on pensait que *LUCA* avait donné naissance au sein d'un "arbre évolutif" à trois branches à toutes les bactéries, toutes les archéobactéries et tous les eucaryotes qui peuplent la Terre. Les travaux de l'équipe de Düsseldorf incitent maintenant les scientifiques à envisager que les eucaryotes ont en fait évolué à partir des procaryotes, c'est-à-dire des bactéries et des archées. Les auteurs de l'étude se sont ainsi intéressés aux gènes ancestraux des deux branches de procaryotes.

Les 355 familles de gènes dont on a pu tracer l'origine jusqu'à *LUCA* ont permis d'établir le profil de cet ancêtre commun, *LUCA* vivait donc probablement près de sources hydrothermales, dans un environnement dénué d'oxygène. Il était autotrophe et tirait son énergie d'un environnement anaérobie, riche en dioxyde de carbone et en dihydrogène. *LUCA* possédait une enzyme particulière qui lui permettait de vivre dans un environnement très chaud, quasi volcanique. C'est aussi cette enzyme qui permettait à notre ancêtre de libérer les métaux et les minéraux qu'on trouve près des cheminées hydrothermales, à la manière des "thermophiles" qui vivent aujourd'hui dans les profondeurs. Le mode de fixation du carbone utilisé par *LUCA* était le cycle de Wood-Ljungdahl (voie réductrice de l'acétyl-CoA) toujours utilisé par des archées méthanogènes et certaines bactéries telles que *Clostridium*. Ces résultats accrédiateraient que la vie sur Terre serait apparue dans des sources chaudes hydrothermales ce qui renforce l'intérêt des missions spatiales à destination de Titan, d'Europe ou d'Encelade à la recherche d'une vie extraterrestre...

En 2003, la mission Galileo de la NASA avait pour but l'exploration d'une planète qui pourrait héberger une vie extraterrestre. Cette planète est :

- Encelade ?
- Europe ?
- Titan ?

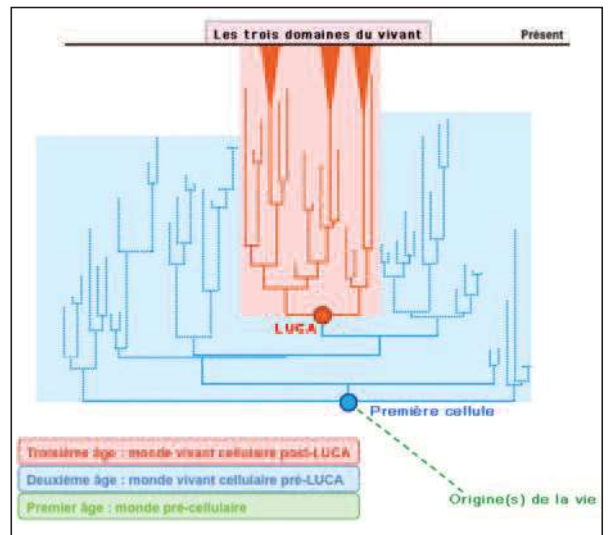
RÉPONSE DANS L'OPÉRON 83

### RÉPONSE DU JEU 48 (L'OPÉRON 81)

700 00 dollars

### DOCUMENTATION

- Salima HACEIN-BEY-ABINA et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 363(4), 355-364.
- Christopher BAUM. Gene Therapy for SCID-X1: Focus on Clinical Data, *Molecular Therapy*, 2011, 19(12), 2103-2104.
- Tobias MAETZIG et al. Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application, *Viruses*, 2011, 3(6), 677-713.
- Marina CAVAZZANA-CALVO and Alain FISCHER. Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet ? *J. Clin. Invest.*, 2007, 117(6), 1456-1465.
- Tom BLACKWELL. World's most expensive drug, *National Post*, February 3, 2015.



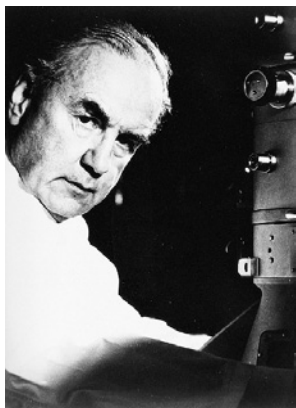
Les trois domaines du vivant



## Les bactériophages : des découvertes de Félix d'HÉRELLE à la renaissance de la phagothérapie au début du XXI<sup>ème</sup> siècle



Félix d'HÉRELLE (1873-1949)



Helmut RUSKA (1908-1973)

C'est en 1917 que le franco-canadien Félix d'HÉRELLE, en observant des "plages claires" au sein d'une culture de bactéries sur gélose, formula l'hypothèse d'une lyse bactérienne provoquée par un agent inconnu qu'il appela "microbe filtrant". En 1915 l'anglais Frederick TWORT avait fait les mêmes observations en envisageant déjà l'existence d'un "microbe tueur de microbes", qu'il avait baptisé bactériophage. Mais c'est d'HÉRELLE qui isola (sans pouvoir les mettre en évidence) des phages actifs contre plusieurs espèces bactériennes. Dès 1918, il imagina un usage thérapeutique du bactériophage concrétisé dès 1919 par le traitement réussi d'enfants victimes de dysenterie bacillaire hospitalisés à l'hôpital Necker de Paris. La phagothérapie était née. La phagothérapie permit notamment le traitement de cas de peste en Égypte durant l'année 1925 et le contrôle d'une épidémie de choléra en Inde en 1926. Pour la première fois, l'homme semblait disposer d'une arme efficace contre les infections bactériennes. En 1933 Georgi ELIAVA, élève de Félix d'HÉRELLE, créa à Tbilissi "l'institut du bactériophage", institution intégralement consacrée au bactériophage et à ses applications thérapeutiques. Cela aurait pu être le point de départ d'une véritable "mondialisation" de la phagothérapie.

Après les premiers succès sont cependant venus les premiers échecs qui entraînèrent des polémiques qui durèrent une décennie. Jules BORDET, notamment, mit en doute la théorie de d'HÉRELLE allant jusqu'à affirmer que le bactériophage n'existait pas et que l'efficacité de la méthode reposait sur un phénomène enzymatique. La raison de ces doutes est, entre autres, que le bactériophage n'avait pas encore été mis en évidence à l'époque. C'est seulement en 1940 que le microscope électronique permit à Helmut RUSKA d'observer le premier bactériophage (un phage actif contre *E. coli*). C'est sans doute le manque de rigueur expérimentale des adeptes de la phagothérapie qui aura été la cause de nombreux échecs thérapeutiques.

L'abandon progressif de la phagothérapie a été finalement provoqué par deux événements successifs : la découverte de la pénicilline par Alexander FLEMING en 1928 et la seconde guerre mondiale qui a été le promoteur de l'âge d'or de l'antibiothérapie, étant donné le besoin énorme de traitements anti-infectieux. Avec la découverte de nouveaux antibiotiques W. STEWART affirma ainsi que "le temps est venu de fermer

le livre des maladies infectieuses". L'abandon progressif de la phagothérapie (devenu définitif dans les années 80) coïncida avec l'âge d'or des antibiotiques. On assista alors à la destruction des collections de bactériophages des Institut Pasteur de Paris et de Lyon

On doit souligner que la guerre froide favorisa cependant les recherches sur la phagothérapie dans les pays de l'ex-Europe de l'Est en leur interdisant l'accès aux antibiotiques produits par les firmes pharmaceutiques occidentales. Mais les découvertes autour de la phagothérapie ont été ignorées des pays occidentaux car les chercheurs des pays de l'ex-Europe de l'Est ne pouvaient se rendre à l'étranger et leurs publications étaient interdites dans les revues occidentales. Pour toutes ces raisons, la phagothérapie ne pouvait subir d'autre sort qu'un oubli prolongé...

Il fallut finalement attendre la chute des régimes communistes de l'Est et l'émergence de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques pour que la phagothérapie bénéficie d'un regain d'intérêt de la part des thérapeutes occidentaux. Le risque de revenir à l'ère pré-antibiotique a fait ressortir la phagothérapie d'un oubli injuste de 50 ans auquel elle avait été confinée.

Il y a quelques semaines à l'hôpital de la Croix-Rouge (Lyon) deux patients atteints d'infections ostéo-articulaires à respectivement *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* multirésistants ont été traités par phagothérapie. Les phages à visée thérapeutique utilisés ont été fabriqués en France par la société Pherecydes Pharma. Dans le cadre d'un partenariat entre l'hôpital et la société, des essais cliniques seront prochainement lancés pour traiter d'autres infections similaires. Le traitement a été réalisé à Lyon "à titre compassionnel", son utilisation a été conditionnée par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par l'ANSM. Des essais cliniques de phagothérapie de phase 1 ont été réalisés en 2013 au Centre régional de Traitement des Blessures à Lubbock (Texas). ils étaient orientés vers :

- *Escherichia coli* ?
- *Campylobacter* ?
- *Listeria* ?

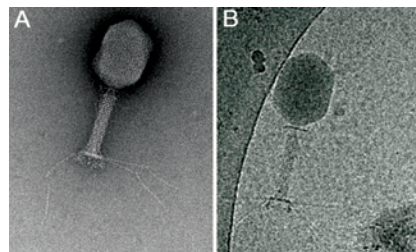
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 84



Réplique du premier microscope électronique construit par Ernst RUSKA en 1933



Deux chercheurs et le premier microscope électronique (à droite Ernst RUSKA, frère d'Helmut et prix Nobel de Physique en 1986)



A. Photographie d'un phage T4 en microscopie électronique après coloration négative.  
B. Photographie d'un phage T4 en cryo-microscopie électronique (Le Prix Nobel de chimie 2017 a été attribué le 4 octobre 2017 à Jacques DUBOCHET, Joachim FRANK et Richard HENDERSON pour le développement de cette technique).

### RÉPONSE DU JEU 49 (L'OPÉRON 82)

Europe

#### DOCUMENTATION

- Madeline C. WEISS et al. The physiology and habitat of the last universal common ancestor, *Nature Microbiology*, 2016, 116.
- Nicholas WADE. Meet Luca, the Ancestor of All Living Things, *The New York Times*, July 25, 2016.
- Last universal common ancestor. Wikipedia.
- Laurent SACCO. Origine de la vie : la thèse des sources hydrothermales se renforce, *Futura Planète*, 30 juillet 2016.

## Louis BOËZ, le chercheur qui donna sa vie à ses travaux



Louis BOËZ (1888-1930)



Albert CALMETTE (1863-1933)



Avant traitement



Après 18 mois de traitement

Traitement de la lèpre  
(Archives des Instituts Pasteur  
d'Indochine)

Le 24 avril 1930 à Dalat, le décès de Louis BOËZ provoqua une profonde émotion aux Instituts Pasteur d'Indochine. La tristesse rapportée autant de l'Institut Pasteur de Paris que de l'Institut Rockefeller de New-York ou de la Faculté de Montréal montraient le grand vide provoqué par la disparition de Louis BOËZ.

Le décès brutal de BOËZ était la conséquence d'une septicémie qu'il avait contractée à la suite de ses travaux sur le bacille typhique dont il avait exalté la virulence, lors de ses études sur le pouvoir bactéricide du sang. Depuis le chercheur est injustement tombé dans l'oubli, et il mérite qu'un hommage lui soit rendu près de 90 ans après sa mort. Ses collègues contemporains ont, à l'unanimité, loué sa valeur technique autant que sa culture générale en même temps que son esprit organisateur et ses "qualités exceptionnelles" d'animateur. Malgré son abord un peu froid d'homme du Nord, sa simplicité et sa générosité en ont fait un homme apprécié de tous. C'est sans doute son complet désintéressement qui a conduit à son oubli malgré la centaine d'articles qu'il a eu le temps de publier dans le domaine de la pathologie microbienne (parmi lesquels certains articles de vulgarisation).

Louis BOËZ est né à Marolles le 8 février 1888 ; il fait ses études à Lille, devenant major de sa promotion d'Internat à la Faculté de Médecine en 1910. Il devient l'élève du Professeur Albert CALMETTE, alors Directeur de l'Institut Pasteur de Lille : il s'initie alors à ses premiers travaux de microbiologie. Mobilisé et fait prisonnier pendant la première guerre mondiale, BOËZ devient ensuite Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg. Il étudie notamment les spirochètoses et publie en 1925 un article novateur sur la sérologie de la syphilis. Il met également au point une technique d'hémoculture anaérobie en milieu solide utile pour le diagnostic des septicémies.

En 1925, invité par l'Institut Rockefeller de New-York, BOËZ étudie avec ses collègues américains les agents microbiens impliqués dans le coryza et la grippe. En 1927, BOËZ est invité au Canada où il donne plusieurs conférences de bactériologie aux universités de Montréal

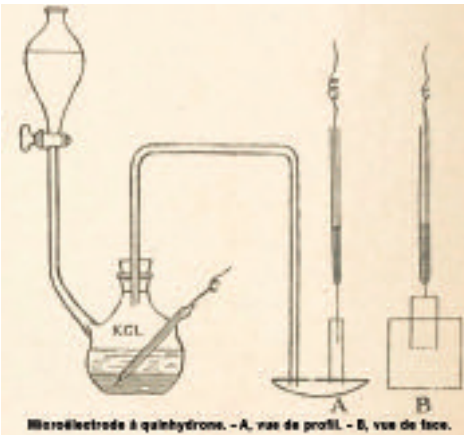
et Québec. Lors de ce séjour on fait appel à lui pour lutter contre une épidémie dévastatrice de typhoïde à Montréal provenant d'une contamination de la plus grande laiterie de la ville. BOËZ met rapidement au point un entérovacin très efficace : des milliers de sujets purent être vaccinés et aucun d'eux ne contracta la maladie. Il doit renoncer à un poste de Directeur de l'Institut de Bactériologie qui aurait été créé pour lui car l'Institut Pasteur lui confie la charge d'une de ses filiales à Saïgon. Il poursuit en Indochine ses recherches en particulier sur le traitement de la lèpre et le diagnostic des septicémies. BOËZ aborde aussi la microbiologie alimentaire découvrant le rôle de la flore anaérobie dans la fabrication du nuoc-mâm. Il publie aussi un traité d'hygiène rurale.

Dans son dernier article de vulgarisation posthume "Les théories physico-chimiques de l'immunité" BOËZ écrivait "la bactériologie est née dans les laboratoires de chimie" et "la bactériologie repose sur les travaux fondamentaux de chimistes et de physiciens" rendant ainsi hommage à ses maîtres et référents : PASTEUR, DUCLAUX, CHAMBERLAND, BORDET, ARRHENIUS... Selon BOËZ, la bactériologie et l'immunologie sont des branches de la biologie qui ne peuvent progresser qu'avec la collaboration de la physico-chimie. À Saïgon, il s'était d'ailleurs perfectionné en mathématiques pour mieux assimiler la chimie et la physique. Ses nouvelles connaissances lui permirent de perfectionner la technique des hémocultures anaérobies en modifiant le pH et l'osmolarité du milieu. À cette occasion, BOËZ créa lui-même une microélectrode originale à quinhydrone.

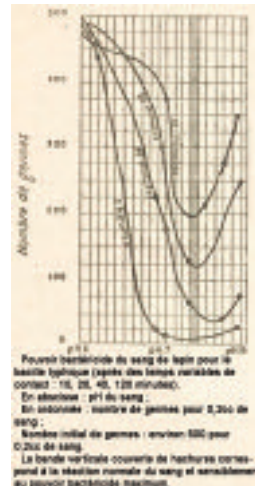
Des 3 articles cités ci-dessous, un seul n'a pas été rédigé par Louis BOËZ : lequel ?

- L'intoxication par l'ypérite.
- Recherches complémentaires sur la fabrication du nuoc-mâm.
- L'hygiène et la production laitière.

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 85



Microélectrode à quinhydrone de L. BOËZ  
(Archives des Instituts Pasteur d'Indochine)



Pouvoir bactéricide  
du sang de lapin  
sur la bacille typhique  
(Archives des Instituts  
Pasteur d'Indochine)

### RÉPONSE DU JEU 50 (L'OPÉRON 83)

*Escherichia coli* (en réalité c'est un cocktail de bactériophages qui est utilisé et dirigé en particulier contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*).

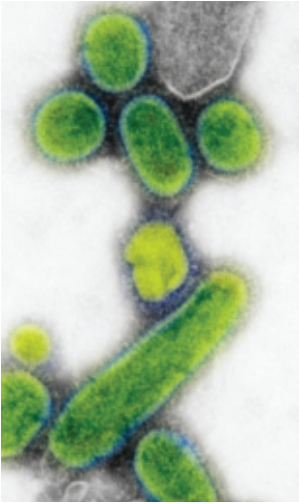
### DOCUMENTATION

- F. RAVAT, P. JAULT, ET J. GABARD. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Annals of burns fire disasters*, 2015, 28(1), 13-20.

- A Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Study of WPP-201 for the Safety and Efficacy of Treatment of Venous Leg Ulcers (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00663091>).



## 100<sup>e</sup> anniversaire de “l’Espagnole”, cette grippe qui a fait plus de morts que la première guerre mondiale



Virus de 1918 reconstitué par génie génétique (microscope électronique)



Refus de monter sans masque (Seattle)



Dans une station de la Croix-Rouge à Washington en 1918



Des centaines de militaires victimes de la grippe dans un hôpital du Kansas

La grippe espagnole a fait de 50 à 100 millions de morts selon les réévaluations les plus récentes (intégrant des évaluations rétrospectives concernant les pays asiatiques, africains et sud-américains). Elle serait ainsi la pandémie ayant entraîné la plus grande mortalité de l'histoire dans un laps de temps aussi court dans l'ensemble du Monde. Par comparaison, la peste noire n'aurait provoqué "que" 35 millions de morts.

La pandémie grippale se déroula essentiellement durant l'hiver 1918-1919 et on estime que 30 % de la population mondiale fut contaminée (qui comptait à l'époque 1,8 milliards d'habitants). En quelques mois, la pandémie fit plus de victimes que la Première Guerre mondiale qui se terminait cette même année 1918 et certains pays ont encore été touchés par la grippe en 1919. En France la maladie aurait provoqué plus de 400 000 décès parmi lesquels le poète Guillaume APOLLINAIRE et l'écrivain Edmond ROSTAND.

La grippe espagnole a débuté aux Etats-Unis en janvier 1918 : au Kansas de jeunes fermiers furent ainsi les premiers malades ; certains décédèrent très vite. Les médecins ne pensèrent pas à une grippe qui touche d'ordinaire les enfants et les vieillards. La rumeur envisage même le retour de la peste...

Par la suite l'infection fut transmise à des milliers de soldats américains, réunis plusieurs mois dans des camps de formation militaire, avant de gagner le vieux continent. N'entraînant que peu de décès au début, la première vague de la grippe inquiéta peu les Européens qui étaient plus préoccupés par l'offensive allemande. Mais la deuxième et la troisième vagues se révélèrent catastrophiques. Les journaux français n'évoquèrent que très peu la gravité de la maladie pour ne pas faire savoir à l'ennemi que l'armée pouvait être affaiblie.

L'origine de la pandémie de grippe en 1918 et les raisons de sa gravité inhabituelle sont restées deux des mystères biomédicaux du vingtième siècle. En 2009, un article paru dans *Clinical Infectious Diseases* évo-

quait un empoisonnement massif par l'aspirine utilisé pour soigner les malades mais cette explication s'est avérée peu crédible.

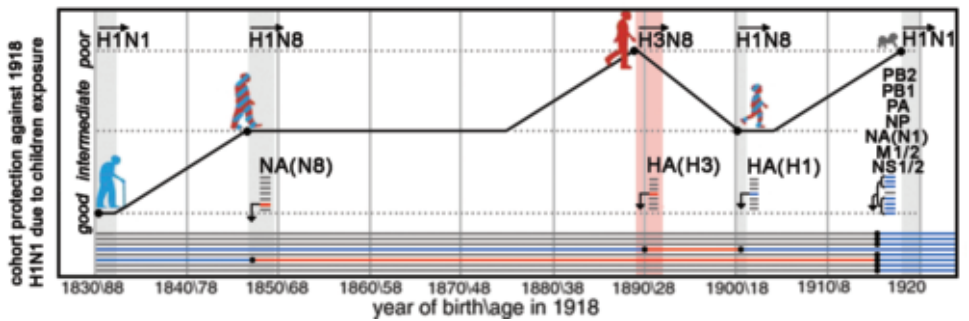
En réalité ce sont sans doute les caractéristiques génétiques du virus qui permettent de comprendre les particularités de la maladie. Il y a une dizaine d'années des tissus prélevés au cours d'autopsies sur des cadavres inuits et norvégiens conservés dans le pergélisol (sol gelé) ont ainsi permis de séquencer une partie du génome viral. On a découvert que le virus responsable de la grippe espagnole était né de la combinaison d'une souche du virus saisonnier humain (IAV de type H1), provenant de la grippe saisonnière H1N8, en circulation entre 1900 et 1917, avec des gènes aviaires de type N1. La vulnérabilité inattendue des jeunes adultes s'expliquerait ainsi par les antécédents des victimes. Les individus qui avaient entre 20 et 40 ans à la fin de la Première Guerre mondiale étaient nés dans les années 1880 et 1890. Or, à cette époque, la grippe saisonnière en circulation était de type H3N8. Cette génération n'a donc pas été immunisée contre les virus de type "H1".

Pour conclure on peut cependant souligner que "à quelque chose malheur est bon" : c'est en effet à cette pandémie que l'on doit l'apparition du Comité d'hygiène de la Société des Nations (SDN), ancêtre de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La pandémie de grippe de 1918 a été baptisée "grippe espagnole" parce que :

- L'Espagne a été le premier pays européen touché par la maladie.
- L'Espagne est le pays européen où il y a le plus de cas de grippe en 1918.
- L'Espagne était un pays neutre pendant la première guerre mondiale.

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 86



Variations de mortalité en fonction de l'âge par suite de l'immunité acquise par la population après les pandémies antérieures. Les sujets nés de 1830 à 1850 (représentés en bleu) ont été immunisés par une souche du virus H1N1 possédant les antigènes H1 et N1 analogues à ceux du virus de 1918 ; les sujets nés entre 1850 et 1880 (représentés en bleu et rose) et ceux nés après 1900 ont été immunisés par un virus H1N8 possédant l'antigène H1 commun avec H1N1 ; les sujets nés entre 1880 et 1900 (représentés en rose) ont été immunisés par le virus H3N8 sans parenté antigénique avec H1N1. Les nouveaux-nés en 1918 (représentés en gris) n'ont pas été immunisés (car pas de contact antérieur avec un virus grippal). Les flèches en bas du schéma indiquent les dates des différentes pandémies (1847, 1889, 1900 et 1918)

### RÉPONSE DU JEU 51 (L'OPÉRON 84)

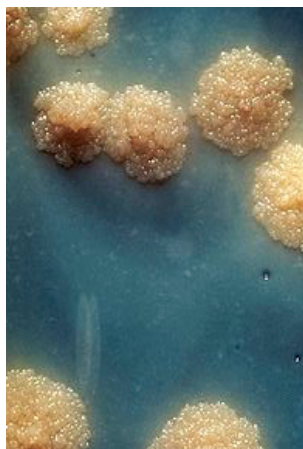
Des 3 articles cités ci-dessous, l'article qui n'a pas été rédigé par Louis BOËZ est le 2<sup>ème</sup>.

- L'intoxication par l'ypérite
- Recherches complémentaires sur la fabrication du nuoc-mâm
- L'hygiène et la production laitière

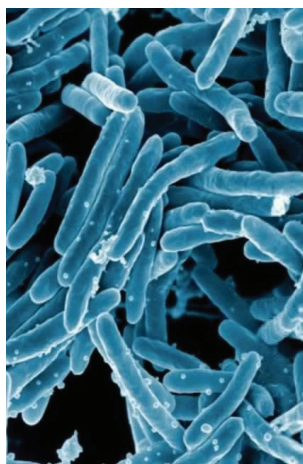
### DOCUMENTATION

- Repères chronologiques : Louis BOËZ (1888-1830) *Service des Archives de l'Institut Pasteur.*
- Archives des Instituts Pasteur d'Indochine n° 11- Avril 1930 (*Source Bibliothèque Nationale de France*).

## Diagnostic de la tuberculose selon NATTAN-LARRIER (1905)



Colonies de *Mycobacterium tuberculosis*



*Mycobacterium tuberculosis* en microscopie électronique

C'est en 1905 que Louis Adrien NATTAN-LARRIER (1873-1946) a publié un ouvrage complet "Diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire". Peu connu, NATTAN-LARRIER a pourtant eu une carrière très dense assurée, pendant 30 ans, au Collège de France, un cours sur les infections à protozoaires. Ce cours financé par l'État et par les gouvernements des colonies françaises en Afrique et en Indochine était destiné aux médecins coloniaux, leur permettant de s'informer sur les questions relatives à l'hygiène et à la microbiologie tropicale. Lors de l'Occupation, NATTAN-LARRIER fut relevé de son emploi au Collège de France par la loi du 2 juin 1941 portant statut des Juifs, dont l'article 2 annonce que "l'accès et l'exercice des fonctions publiques sont interdits aux Juifs". En 1944 il obtint cependant le paiement de son traitement pour les années perdues jusqu'en 1943 date théorique de sa cessation de fonction, après ses trente ans de cours au Collège de France. NATTAN-LARRIER a été nommé Officier de la Légion d'honneur et Officier d'Académie.

NATTAN-LARRIER a publié de nombreux articles notamment dans les Bulletins de l'Académie de Médecine, la Revue de médecine et d'hygiène tropicale. Le "Diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire" a été sa première publication importante parue dans *l'Œuvre Médicale* en 1905 alors qu'il était chef de laboratoire de la faculté de médecine de Paris.

Dans sa monographie NATTAN-LARRIER fait le choix de n'aborder que les tests de laboratoire (excluant la clinique dont font partie l'épreuve de la tuberculine et la radioscopie). Il développe ainsi les cinq méthodes de laboratoire utilisées au début du vingtième siècle : le sérodiagnostic, le cytodiagnostics, la bactérioscopie, les procédés de culture et d'inoculation. Chaque procédé est présenté avec beaucoup de détails et une analyse critique des résultats et de leur interprétation.

Un chapitre est consacré, en particulier à la bactérioscopie qui peut être directe ou indirecte : NATTAN-LARRIER souligne que la bactérioscopie directe sur le sang est pratiquement impossible : la coagulation du sang empêchant la mise en évidence de bactéries. Les anticoagulants de laboratoire étant inconnus à cette époque, il propose de se tourner vers la bactérioscopie indirecte qui peut être réalisée sur un prélèvement de sang rendu incoagulable après "prélèvement" par des sangsues : dans la méthode de LESIEUR

quatre sangsues lavées à l'eau bouillie sont appliquées sur la peau désinfectée du patient ; les sangsues se détachent spontanément au bout de 30 minutes ; elles sont alors décapitées et le sang incoagulable est recueilli (20 mL environ) par compression du corps des animaux ; le sang est centrifugé et la recherche de bacilles tuberculeux est faite sur le culot ; la sensibilité de la méthode est cependant médiocre avec beaucoup de faux négatifs.

Parmi les méthodes désuètes à notre époque, l'inoculation d'un prélèvement purulent (urine, liquide articulaire, LCR) dans la mamelle d'une femelle cobaye en lactation est un autre procédé décrit par NATTAN-LARRIER pour diagnostiquer la tuberculose humaine : un résultat positif se traduit par la mise en évidence de bacille tuberculeux dans le lait recueilli au bout d'une semaine.

Les autres examens décrits (sérodiagnostic, cytodiagnostics, "culture première" du bacille de Koch isolé d'un prélèvement) sont précurseurs des analyses de laboratoire utilisées plus tard pour le diagnostic de la tuberculose.

NATTAN-LARRIER conclut sa monographie sur la tuberculose en affirmant qu'"aucun procédé de laboratoire ne permet encore, aujourd'hui, d'appuyer sur une base scientifique le pronostic d'une affection tuberculeuse : le séropronostic ne peut fournir de notions complètes ni sur les moyens de défense du sujet, ni sur la virulence du bacille".

Toutes ces méthodes paraissent bien éloignées des méthodes modernes de diagnostic de la tuberculose qui donnent des résultats en quelques heures seulement telles que le *GeneXpert* actuellement recommandé par l'OMS, mais l'ouvrage de NATTAN-LARRIER témoigne de sa réflexion et de sa rigueur de microbiologiste mais aussi des doutes qu'il faut associer aux résultats de toute analyse de laboratoire ; ce qui reste toujours d'actualité.

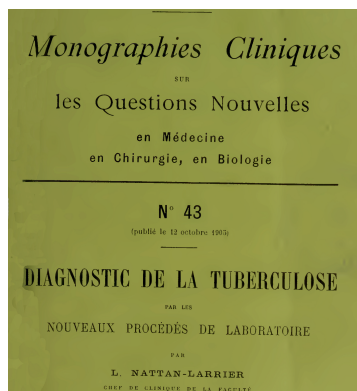
NATTAN-LARRIER, parmi les méthodes de laboratoire utilisées en 1905, propose le procédé de culture en citant un milieu qui permet de cultiver facilement et "rapidement" le bacille de Koch à partir d'un prélèvement. Lequel de ces 3 milieux est envisagé ?

- Une gélose bilieuse.
- Un gel constitué d'œuf coagulé glycéricin.
- Une gélose au sang glycéricin.

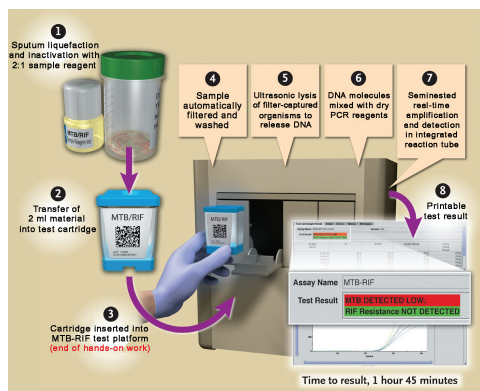
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 87



Prélèvement de sang par des sangsues



Couverture de l'édition originale du livre de Nattan-LARRIER



Diagnostic de la tuberculose au 21<sup>ème</sup> siècle : le GeneXpert actuellement recommandé par l'OMS

### RÉPONSE DU JEU 52 (L'OPÉRON 85)

**La bonne réponse est la réponse 3 : l'Espagne était un pays neutre pendant la première guerre mondiale.**

Le surnom "grippe espagnole" vient du fait que l'Espagne - pays resté neutre pendant la Première Guerre mondiale - publiait librement en 1918 les informations relatives à cette épidémie, tandis que les journaux d'autres pays, notamment français, parlaient d'une

grippe qui faisait des ravages en Espagne sans mentionner les cas français tenus secrets pour ne pas faire savoir à l'ennemi que l'armée était affaiblie. Certaines rumeurs avaient même affirmé que la grippe était "espagnole" parce qu'elle était provoquée par des conserves venues d'Espagne dans lesquelles les Allemands avaient introduit des agents pathogènes. Pendant ce temps, les armées allemandes étaient tout aussi affaiblies par la mystérieuse maladie...

### DOCUMENTATION

- Genesis and pathogenesis of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus. Michael WORDSBY, Guan-Zhu HAN and Andrew RAMBAUT, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(22), 8107-8112.
- 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. Jeffrey K. TAUBENBERGER and David M. MORENS, *Emerg Infect Dis.*, 2006, 12(1), 15-22.





## Santé publique et géographie : cartographier les maladies du Monde



John SNOW (1813-1858)



Tombe de John SNOW

Santé publique et Géographie sont deux disciplines qui ont longtemps été séparées notamment en France. Récemment plusieurs chercheurs ont retrouvé l'intérêt à fusionner les deux matières, prouvant ainsi que la santé publique ne pouvait ignorer l'intérêt d'une approche géographique. Historiquement c'est sans doute John SNOW qui fut le premier à faire appel à la cartographie pour interpréter l'évolution d'une épidémie. Le choléra sévissait en Grande Bretagne depuis 1848 et en août 1854 le quartier de Soho fut touché par une nouvelle épidémie qui provoqua la mort de 127 Londoniens en 3 jours et de plusieurs centaines de personnes au bout d'un mois. À cette époque, on ignorait le mode de transmission des maladies infectieuses et la conception dominante était que le choléra était dû aux miasmes résultant de la décomposition des matières organiques. John SNOW fut un des premiers à mettre en cause un agent de type microbien se répandant par le biais d'un contact direct avec des matières fécales, du linge souillé ou de l'eau contaminée. Pour valider sa théorie, lors de l'épidémie de Londres, il s'appuya sur l'approvisionnement en eau de Londres par deux compagnies principales la *Lambeth Waterworks Company* et la *Southwark-Vauxhall Water Company*. SNOW disposait en effet d'une information capitale : la *Lambeth Waterworks* avait modifié depuis peu le lieu de prélèvement d'eau de la Tamise et adopté un nouveau site en amont de la ville, moins pollué, tandis que la *Southwark-Vauxhall* continuait à la prélever plus en aval, au cœur de la cité, où étaient rejetés ordures et excréments. L'atout maître de John SNOW fut la cartographie épidémiologique qu'il créa en recensant les cas mortels de choléra puis en croisant ces données avec les points d'approvisionnement en eau des Londoniens. La carte obtenue lui permit de confirmer son hypothèse : tous les cas de choléra mortels observés se situaient au voisinage de la pompe à eau publique de *Broad Street* approvisionnée par la *Southwark-Vauxhall*. Les conclusions de SNOW décidèrent les autorités à fermer la pompe à eau de *Broad Street* en retirant la poignée, ce qui s'accompagna du déclin rapide de l'épidémie. C'est en 1883 que Robert KOCH isolera à partir de malades la bactérie *Vibrio cholerae* et l'identifiera comme l'agent responsable de la maladie. La distribution du paludisme dans le monde est un autre exemple d'approche cartographique d'une maladie infectieuse. La superposition, en Afrique, des zones de palu-

disme sévère et de celles où la mutation drépanocytaire est endémique est connue depuis longtemps. Le rôle sélectif du *Plasmodium* a été évoqué, procurant un avantage de survie aux hétérozygotes AS ; les individus porteurs de l'hémoglobine normale (AA) meurent davantage du paludisme que les porteurs de la mutation (AS). Cette mutation, rare au départ, est ainsi devenue plus fréquente. En Afrique la drépanocytose touche beaucoup d'individus car le paludisme y est très présent. Mais la superposition des 2 cartes - distribution mondiale du paludisme et fréquence de l'allèle S de la drépanocytose - ne permet pas d'exclure d'autres facteurs permettant d'expliquer l'inégale répartition du paludisme dans le monde. Ainsi, en Afrique de l'Ouest, l'absence de pathologies majeures lors du paludisme chez les sujets porteurs de l'allèle C de l'hémoglobine hétérozygotes et même homozygotes s'accompagne d'une fréquence élevée de l'allèle C et pourrait conduire à long terme à un "remplacement" de l'allèle S par l'allèle C. Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) est une autre pathologie génétique liée au chromosome X due à un déficit en G-6-PD nécessaire à la survie des globules rouges ; elle atteint 5 % de la population mondiale. Sa répartition mondiale n'est pas le fait du hasard. Elle reflète elle aussi un avantage conféré par la maladie aux patients atteints : une résistance accrue au paludisme. Cette hypothèse, désormais communément admise, a longtemps été suggérée par la remarquable concordance de répartition géographique entre les zones d'endémie du paludisme et du déficit en G-6-PD. L'interprétation des cartes doit donc être faite avec vigilance et recul... Il est facile de décrire pour chaque étude les disparités spatiales de santé, mais il faut ensuite en définir les déterminants qui peuvent être multiples.

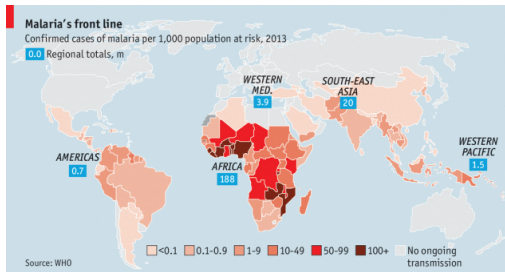
Des données cartographiques montrent que l'onchocercose sévit dans les vallées à faible densité de population et peu d'agriculture mais qu'elle est absente de celles densément peuplées. Pour quelle raison ?

- Par effet de dilution du vecteur (la simule) au sein de la population humaine en zone peuplée.
- À cause d'un manque de prévention des habitants des vallées.
- Par suite de la concurrence entre animaux d'élevages vis-à-vis du vecteur.

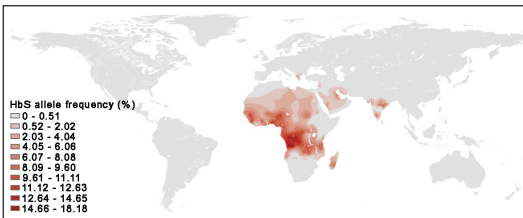
### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 88



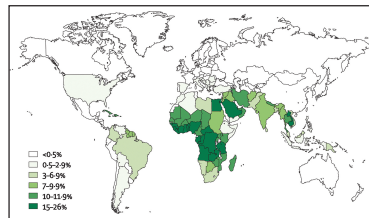
Carte : Pompes à eau (en bleu) et cas de choléra (en rouge) - Soho - 1854



Carte du paludisme dans le monde



Carte allèle HbS dans le monde



Carte déficience en G-6-PD

### RÉPONSE DU JEU 53 (L'OPÉRON 86)

Une gélose au sang glycinée.

#### DOCUMENTATION

- Diagnostic de la tuberculose par les nouveaux procédés de laboratoire, par L. NATTAN-LARRIER.

Monographies cliniques sur les Questions nouvelles en Médecine, en Chirurgie, en Biologie. Masson et Cie, Éditeurs- Libraires de l'Académie de Médecine - 120, Boulevard Saint-Germain (6°).

- Biographie de L. NATTAN-LARRIER. Service des Archives du Collège de France.

## Hemarina-M101, un transporteur d'oxygène thérapeutique provenant d'un ver marin



Frank ZAL



Frank ZAL à la recherche d'arénicoles dans le sable des plages



Frank ZAL avec un arénicole découvert dans le sable



Des flacons d'hemo2life: Hb d'arénicole



Arenicola marina

C'est en 2007, à l'issue de 15 ans de recherche fondamentale au sein d'un laboratoire du CNRS (médaille de bronze en 2001) que Franck ZAL a créé la société de biotechnologie Hemarina dont le siège social est à Morlaix (Finistère). Hemarina possède une filiale technico-commerciale à Boston et une filiale de production de sa matière première sur l'île de Noirmoutier. Franck ZAL a été interrogé dans de nombreux journaux, scientifiques ou non, ces derniers mois, au sujet du transporteur d'oxygène thérapeutique baptisé M101 qu'il a mis au point. M101 est issu de l'hémoglobine extracellulaire d'un ver marin. La première application actuelle de M101 est HEMO2life®, un additif aux solutions de préservation des greffons.

Hemarina-M101 est le pigment respiratoire d'un invertébré marin, *Arenicola marina*. Ce pigment est une hémoglobine extracellulaire géante fixant le dioxygène. La molécule a une masse molaire très élevée (environ 3600 kDa). Hemarina-M101 possède une organisation hiérarchique remarquable avec une bicouche hexagonale constituée de 12 dodécamères et 4 trimères de globine soit un total de 156 chaînes de globine. Chaque chaîne de globine entoure un hème avec un atome de fer(II) fixant de manière réversible une molécule de dioxygène. Cela confère une capacité de liaison élevée au dioxygène : M101 peut ainsi fixer 156 molécules de  $O_2$ . M101 possède d'autres particularités : pas d'effecteurs allostériques ; fonctionnement dans une large plage de température (de 4 à 37 °C). On estime ainsi qu'Hemarina-M101 est capable de stocker 40 fois plus d'oxygène que l'hémoglobine humaine.

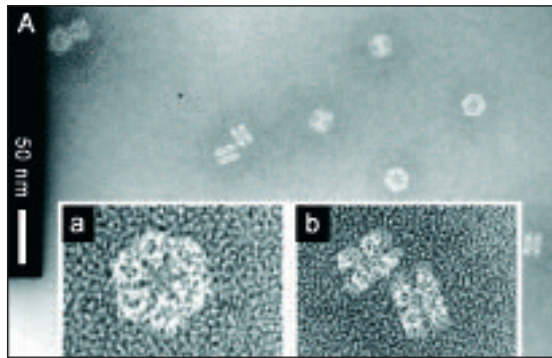
Hemarina-M101 est extraite d'*Arenicola marina* élevé dans une ferme marine de 13 hectares, à Noirmoutier, en Vendée. Les vers sont congelés puis décongelés, ce qui crée un choc hémorragique. La molécule obtenue après purification sous forme lyophilisée se conserve cinq ans, à température ambiante, facilitant les questions de logistique dans le cadre des transfusions en situation d'urgence.

L'utilisation principale prévue pour Hemarina-M101 est celle d'additif aux solutions de conservation des organes prélevés à conserver avant qu'une greffe soit effectuée. Les avantages de la supplémentation en M101 ont été testés dès 2010 *in vitro* sur des cellules en culture stockées à froid, puis *in vivo*, en utilisant un modèle porc d'autogreffe rénale, car le rein de porc présente beaucoup d'analogies d'anatomie et de fonctionnement avec celui de l'homme. La capacité d'oxygénation de M101 augmente le temps de conservation des organes et les chances de reprise de la greffe. Elle a été testée récemment avec succès sous l'appellation HEMO2life® lors d'une soixantaine de greffes de reins, dans six CHU français et a fait l'objet de plusieurs publications scientifiques. Elle a été aussi utilisée lors d'une greffe de foie, en janvier 2018, par le professeur LANTIERI, à Paris. De nouveaux tests sont prévus en fin d'année à Rennes, sur la greffe de foie et en 2019 sur la greffe rénale avec 450 patients. La commercialisation du produit HEMO2life® pour la greffe est prévue en 2019. La deuxième application à l'étude est celle de pansements thérapeutiques "oxygénants" HEMHealing® : contenant la molécule Hemarina-M101, ils doivent accélérer la cicatrisation de plaies, d'ulcères ; un test est programmé à l'Institut Curie, à Paris. La commercialisation de HEMHealing® est prévue pour 2024. La troisième utilisation envisagée Hemarina-M101 est la transfusion sanguine sous forme d'un "vrai" transporteur d'oxygène thérapeutique baptisé HEMOXYCarrier®.

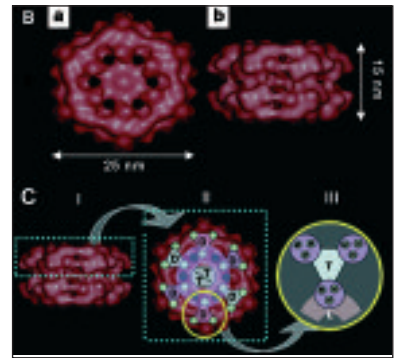
En 2016 la société Hemarina a obtenu un des 3 principaux Prix de la Fondation Galien pour les travaux de recherche menés par Franck ZAL. S'agit-il :

- du Prix "Best innovative trial design leading to quicker and better therapeutic outcome" ?
- du Prix "Best collaboration with academia leading to a breakthrough therapy" ?
- du Prix "Best patient engagement technologies" ?

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 89



L'hémoglobine d'*Arenicola marina* - (A) Microphotographies (microscope électronique à transmission). (B) Reconstruction tridimensionnelle : vue de face (a) et de profil (b) de la molécule. (C) La conformation de l'hémoglobine d'*Arenicola marina* est une bicouche hexagonale, I et III : chaque couche est constituée d'une partie centrale formée de 2 trimères de globine (T) et d'une partie périphérique constituée de 6 dodécamères de globine (D) de forme triangulaire, chacun avec 3 monomères de globine (M) à chaque sommet et un trimère de globine (T) au centre du triangle. Les dodécamères sont liés par des chaînes non globiniques (L : "linkers") qui stabilisent la molécule.



### RÉPONSE DU JEU 54 (L'OPÉRON 87)

**La bonne réponse est la réponse 1 :** Par effet de dilution du vecteur (la simule) au sein de la population humaine.

#### DOCUMENTATION

**1. John Snow, le Sherlock Holmes de la maladie.** Par Paul BENKIMOUN, *Le Monde* 02.07.

**2. John Snow and the Broad Street Pump: On the Trail of an Epidemic.** Kathleen TUTHILL, Illustrated by Rupert Van WYK. University of California Los Angeles UCLA - Department of epidemiology.

**3. 1854 Broad Street cholera outbreak.** Wikipedia, *the free encyclopedia*.

**4. Santé publique et géographie : la France comble son retard/** Longtemps, les deux disciplines ont été séparées l'une de l'autre. Mais les jeunes chercheurs ont aujourd'hui compris l'intérêt de fusionner les deux matières. Par Paul BENKIMOUN, *Le Monde* 20.08.2018.

**5. Thèse de Doctorat (PhD) Universite Ouaga.** Présentée par OUATTARA Abdoul Karim.



## La mystérieuse tumeur faciale transmissible du Diable de Tasmanie



Le Diable de Tasmanie (*Sarcophilus harrissi*)



Le personnage de BD Taz



Un Diable de Tasmanie atteint de DFTD

La tumeur faciale transmissible (*Devil Facial Tumour Disease* ou DFTD) de *Sarcophilus harrissi* ou Diable de Tasmanie (popularisé par le personnage de BD Taz) est une maladie mortelle découverte en 1996. C'est l'un des quatre cancers contagieux connus, et le second à avoir été découvert. Le marsupial ne vivant à l'état sauvage qu'en Tasmanie ce cancer a décimé l'espèce dont la population a diminué de 95 % entre 1996 et 2015. À ce jour la transmission n'est observée qu'entre individus de cette espèce.

L'épidémie progresse d'Est en Ouest en se transmettant à un nombre croissant d'individus par des morsures, le partage de la nourriture ou la consommation de carcasses infectées ; la contamination se fait toujours par un transfert allogénique de cellules entre individus non apparentés.

Le DFTD débute par des lésions généralement situées autour de la bouche. Ces lésions évoluent en tumeurs qui gagnent les organes internes avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux et l'apparition de métastases systémiques. La mort des sujets contaminés survient entre trois et huit mois, soit par défaillance d'organes vitaux en raison du cancer, soit par inanition, l'animal n'étant plus capable de s'alimenter en raison des déformations de sa face par le cancer.

La maladie est vraisemblablement due à une mutation génétique transmissible "horizontalement" (d'un individu à l'autre). Le séquençage de l'ADN mitochondrial a en effet confirmé la théorie de la transmission allogénique de cellules tumorales clonales vivantes qui seraient toujours les mêmes depuis le premier cancer apparu vers 1996 : les génotypes mitochondriaux des cellules tumorales DFT1 ne correspondent jamais à ceux de leur hôte (ni à ceux d'autres tumeurs observées chez le Diable de Tasmanie) et gardent les mêmes séquences d'un animal à l'autre.

Le caryotype normal du Diable de Tasmanie se compose de 6 paires d'autosomes et d'une paire de chromosomes sexuels. Ce caryotype a subi de nombreux réarrangements dans les cellules de la tumeur DFT1 ; les 2 copies des chromosomes 1 et X et une copie du chro-

mosome 5 ont été réarrangées pour former des chromosomes "marqueurs" distinctifs M1, M2, M3, M4 et M5 (codés par couleurs pour montrer leur homologie avec les chromosomes du caryotype normal). L'événement initial responsable de l'apparition de la tumeur DFT1 serait la fusion d'un chromosome 1 avec un chromosome X par suite de la perte de leurs télomères, conduisant au chromosome M1.

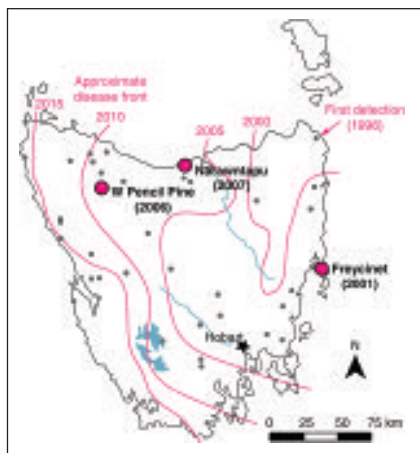
De nombreux gènes candidats ont été proposés pour bâtir le scénario qui a conduit à la tumeur. L'implication du gène *NF2* est la plus probable. On considère en effet que le cancer pourrait avoir comme origine une mutation des cellules de Schwann et des anomalies du gène *NF2* sont classiquement associées à des néoplasmes de cellules nerveuses ; *NF2* est un suppresseur de tumeur impliqué dans la régulation des voies de signalisation intracellulaires et de la progression du cycle cellulaire. Dans les cellules de Schwann dépourvues de *NF2*, on observe une stimulation de la prolifération cellulaire. La fusion des chromosomes 1 et X qui s'est faite à proximité de la région *NF2* aux extrémités distales de 1q et Xq pourrait ainsi être la cause initiale du DFTD. Des recherches sont toujours en cours pour confirmer cette hypothèse.

En mars 2017, des scientifiques de l'Université de Tasmanie ont présenté un premier rapport qui aurait permis de traiter avec succès les diables de Tasmanie, en injectant des cellules cancéreuses vivantes aux animaux infectés dans le but de stimuler leur réponse immunitaire pour reconnaître et combattre la maladie. Une vaccination si elle s'avère réellement efficace pourrait assurer la survie de l'espèce.

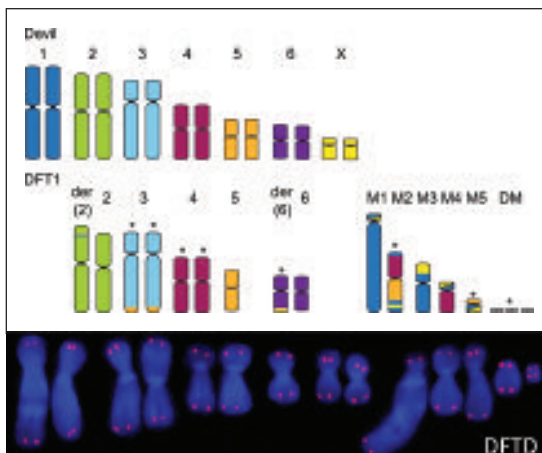
Parmi les trois autres procédés de sauvegarde de l'espèce ci-dessous, un n'est pas utilisé. Lequel ?

- Création d'une banque d'ovocytes.
- Expédition dans des parcs zoologiques d'animaux sains.
- Utilisation de la technologie CRISPR-Cas9.

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 90



Carte de propagation de la maladie en Tasmanie



Caryotype normal du Diable de Tasmanie "Devil" et caryotype des cellules de la tumeur DFT1

### RÉPONSE DU JEU 55 (L'OPÉRON 88)

La bonne réponse est la réponse 2 : la société Hemarina a obtenu le Prix de la Fondation Galien "Best collaboration with academia leading to a breakthrough therapy" pour les travaux de recherche menés par Franck ZAL

### DOCUMENTATION

1. R. THUILLIER *et al.* **Supplementation With a New Therapeutic Oxygen Carrier Reduces Chronic Fibrosis and Organ Dysfunction in Kidney Static Preservation.** *American Journal of Transplantation*, 2011, 11, 1845-1860.
2. Franck ZAL and Morgane ROUSSELOT. **Extracellular Hemoglobins from Annelids, and their Potential Use in Biotechnology.** *Wiley OnLine Library*,

- <https://doi.org/10.1002/9783527681501.ch16>
3. Tony Le GAL *et al.* **In vivo biodistribution and oxygenation potential of a new generation of oxygen carrier.** *Journal of Biotechnology*, 2014, 187, 1-9.
4. **Communiqués de Presse** du CHRU de Brest et Hemarina. 2017-2018.
5. **La mer notre avenir - Ce petit ver marin a l'histoire de l'homme dans le sang.** *Quest France*, 25 septembre 2018.



## La découverte de la trisomie 21 en 1958 : Marthe GAUTIER et "l'effet Matilda"



Raymond TURPIN  
(1895-1988)



Marthe GAUTIER  
dans son laboratoire en 1958



Marthe GAUTIER reçoit en 2014  
le grand prix de la Société Française  
de Génétique Humaine



Colloque "Dignité citoyenne  
de la personne trisomique"

C'est grâce une bourse d'un an à Harvard, offerte en 1955 par un mécène que Marthe GAUTIER put s'initier aux USA à la culture cellulaire. À son retour à Paris, un poste à l'hôpital Trousseau lui fut attribué, chez le Pr Raymond TURPIN, chef de l'unité pédiatrique qui étudiait les syndromes polymalformatifs, notamment le syndrome de Down (ou mongolisme\*). On croyait alors que l'espèce humaine possédait 48 chromosomes, mais, en 1956 le Pr TURPIN, lors d'un Congrès de Génétique Humaine à Copenhague, apprit que le nombre de chromosomes était en réalité de 46. Marthe GAUTIER forte de son expérience américaine, déclara pouvoir compter les chromosomes des enfants atteints du syndrome de Down en effectuant des cultures avec les techniques apprises aux USA. Elle s'inscrivit en Sorbonne à un certificat de biologie cellulaire pour améliorer ses connaissances théoriques. Début 1958, sans aucune aide financière, Marthe GAUTIER mit ainsi en culture pour la première fois des cellules de patients atteints de mongolisme. La culture était réalisée à partir d'explants de tissu conjonctif, sans antibiotiques ni colchicine qui auraient pu altérer l'intégrité du caryotype. Les produits nécessaires à la culture n'étant pas commercialisés en France, elle préparait chaque semaine un extrait embryonnaire à partir d'œufs de poule fécondés qu'elle allait chercher à l'Institut Pasteur et du plasma par ponction du sang d'un coq élevé dans un jardin à Trousseau. Et comme sérum humain, elle utilisait le sien!

L'étude de tissus d'enfants mongoliens\* prouva, qu'en mitose, toutes leurs cellules possédaient 47 chromosomes, les témoins en ayant 46. Marthe GAUTIER confia ses lames à Jérôme LEJEUNE, chargé de recherche au CNRS, qui fit faire des photos de caryotypes sans les lui montrer par la suite, affirmant que les photos étaient "chez le Patron". Suite aux visites répétées de J. LEJEUNE, qu'elle ne connaissait pas auparavant, elle comprit vite l'intérêt que celui-ci portait aux cultures cellulaires qui le firent délaissier ses travaux antérieurs,

Marthe GAUTIER fut, par la suite, tenue à l'écart; elle s'étonna qu'aucune publication n'ait été rédigée tout de suite sur "sa" découverte. Mais, lors d'un séminaire McGill au Canada (en octobre 1958) c'est Jérôme LEJEUNE qui se présenta comme le découvreur de la trisomie 21. Après la mise en évidence par la généticienne écossaise Patricia JACOBS du caryotype XXY (syndrome de Klinefelter) TURPIN et LEJEUNE, en urgence, pour devancer en date les équipes anglo-saxonnes, publièrent un article d'une page à l'Académie des Sciences "Les chromosomes humains en culture de tissu", le nom de LEJEUNE apparaissant en premier et celui de Marthe GAUTIER (mal orthographié!) en second. LEJEUNE participa ensuite à beaucoup de congrès et fut interviewé par de nombreux journaux pour cette grande

découverte française... Promu maître de recherche, puis professeur de cytogénétique, il devint "le père de la trisomie 21".

Plus tard, Jérôme LEJEUNE, membre de l'organisation catholique Opus Dei, fut indigné par le vote de la loi sur l'avortement et la légalisation du diagnostic prénatal (techniquement réalisable depuis la fin des années 1960). Son attitude intransigeante provoqua alors une polémique et un réel désarroi parmi les cytogénéticiens français. Le comité Nobel aurait envisagé auparavant de récompenser LEJEUNE pour la découverte de l'origine du mongolisme et c'est peut-être en raison de ses prises de position sur l'avortement qu'il n'obtint jamais le prix Nobel.

Pendant plus de 50 ans, la découverte de la trisomie 21 aura été attribuée à Jérôme LEJEUNE jusqu'au 28 octobre 2013 lorsque des biologistes du CNRS et de INSERM firent reconnaître par le comité d'éthique de l'INSERM la contribution réelle de Marthe GAUTIER. Le communiqué, publié en septembre 2014 confirmait que Marthe GAUTIER, dans son laboratoire de l'hôpital Trousseau, fut bien la première à constater en 1958 que les cellules des "mongoliens" avaient 47 chromosomes.

Dans une publication, la fondation Jérôme Lejeune (lui-même décédé en 1994) réagit violemment à ce communiqué affirmant que Marthe GAUTIER "n'avait rien écrit sur l'étude du mongolisme, le pourquoi de la recherche sur les chromosomes" que "l'apport de la technique de culture cellulaire ne constitue pas l'essence de la découverte" et que "Marthe GAUTIER constata les 47 chromosomes", mais que "constater ne signifie pas découvrir le mongolisme" terminant par une analogie grotesque "est-ce Christophe Colomb qui a vu le premier rivage de l'Amérique? N'est-ce pas un matelot?". Marthe GAUTIER qui vient de fêter ses 93 ans est finalement, comme l'avait été auparavant Rosalind FRANKLIN (Revoir la Science en Question de L'OPÉRON 46), une parfaite représentante de "l'effet Matilda", cette tendance fréquente à minimiser la contribution des femmes scientifiques à la recherche, au profit de leurs collègues masculins.

\* avant la découverte du chromosome 21 surnommé les termes "mongolien" et "mongolisme" caractérisaient les enfants atteints du syndrome de Down.

Le syndrome de Patau est une trisomie découverte en 1960. Elle concerne :

- le chromosome 8
- le chromosome 13
- le chromosome 18

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 91



John LANGDON-DOWN  
(1828-1896)

Affiche pour  
la journée mondiale  
de la trisomie 21



RÉPONSE DU JEU 56 (L'OPÉRON 89)

**La réponse 3 : Utilisation de la technologie CRISPR-Cas9.** Le procédé de correction par édition génomique est inimaginable tant les anomalies génétiques sont nombreuses, touchant de nombreux chromosomes simultanément. Par contre 47 Diables sains ont bien été expédiés dans des parcs zoologiques. Une banque d'ovocytes a été aussi créée avec un taux de survie des ovocytes dans cette étude (court terme) de 70 %.

DOCUMENTATION

1. L. ROBYN et al. Identification of candidate genes for devil facial tumour disease tumorigenesis. *Scientific Reports*, 2017, volume 7, (2017).
2. J.E. DEAKIN, J.E et al. Genomic restructuring in the Tasmanian devil facial tumour: Chromosome painting and gene mapping provide clues to evolution of transmissible tumour. *PLOS Genetics*, 2012.
3. B. EPSTEIN et al. Rapid evolutionary response to a transmissible cancer in Tasmanian devils. *Nature Communications*, 2016.
4. Devil facial tumour disease. *Wikipedia, the free encyclopedia*.



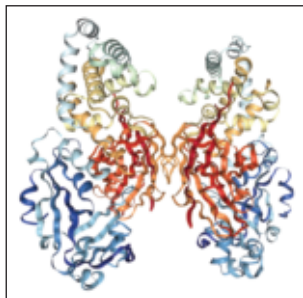
## La nouvelle génération de vaccins de Rino RAPPUOLI



Rino Rappuoli



Le mur inachevé de la cathédrale de Siena



La structure de la protéine CRM 197



Un flacon contenant la protéine CRM 197 utilisée comme protéine porteuse pour la préparation de vaccins

L'Italien Rino Rappuoli a grandi dans l'ombre de ce qu'il décrit comme un témoignage de l'impact dévastateur des maladies infectieuses : le mur inachevé de la cathédrale de Siena à Siena, en Italie. Lorsque la peste frappa la ville en 1348, le nombre d'habitants elle passa de 100 000 à 30 000 habitants. « Cela a fondamentalement fermé l'une des économies les plus puissantes de l'époque et cette dynamique a été perdue à jamais ».

Rappuoli est né en 1952 à Radicofani, en Italie, un village situé à 40 km au sud de Siena. À l'âge de 11 ans, sa famille s'est rapprochée de Siena, ce qui a permis au jeune Rino de fréquenter le lycée de la ville. Il passait les week-ends et les étés à aider son père à produire le Chianti, le vin rouge emblématique de la région. À l'approche du collège, Rappuoli était tiraillé entre le désir d'étudier la poésie et la science. « J'ai choisi la science », dit Rappuoli. « L'atterrissage sur la lune et le sens de la révolution scientifique imminent ont probablement influencé ma pensée. » Il poursuivit ses études de premier cycle à l'Université de Siena, mais aspirait à faire l'expérience des sciences en dehors de l'Italie. Son désir de voyager le conduisit à la *Washington University* à Saint Louis, dans le Missouri, où il étudia la mutagenèse bactérienne pendant les vacances d'été, après sa troisième année d'université. Il bénéficia des conditions dont jouissaient les chercheurs américains. « En Italie, la formation théorique était bonne, mais le fossé technologique était énorme », écrivait Rappuoli en 2006, en ajoutant « la biologie moléculaire avait 5 ou 6 ans de retard sur les États-Unis ». Il savait que pour travailler à la pointe de la science des vaccins, il avait besoin d'apprendre de nouvelles techniques en biologie moléculaire et en génie génétique.

À la *Harvard Medical School*, Rappuoli débuta dans la recherche d'un nouveau vaccin contre la diphtérie. Par mutagenèse le gène de la toxine diphtérique fut modifié avec changement d'un seul acide aminé. Ce petit ajustement rendait la molécule, appelée CRM197, non toxique, idéale en tant que vaccin contre la diphtérie. Il s'agissait du premier exemple de conception rationnelle de molécules naturelles permettant d'obtenir des vaccins efficaces. Cependant les organismes de réglementation et les entreprises ne souhaitaient pas modifier quelque chose qui fonctionnait depuis longtemps. Ainsi, CRM197 n'a pas été utilisé comme vaccin antidiphtérique et le seul vaccin antidiphtérique actuel est l'anatoxine mise au point par inactivation par le formol en 1924. Cependant, CRM197 eut une autre utilisation : la création d'un vaccin conjugué contre *Hemophilus influenzae*. CRM 197 est, depuis les travaux de Rappuoli, utilisé comme protéine porteuse d'un polysaccharide de *Hemophilus influenzae*, non immunogène à l'état libre. CRM197 est aussi utilisé en Europe et aux USA pour la fabrication de vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque.

En 1995, les organismes de réglementation américains et européens abandonnèrent l'ancien vaccin contre la coque-

luche pour le remplacer par celui mis au point par Rappuoli et sa collègue Mariagrazia Pizza, quelques années plus tôt, après clonage et séquençage du gène de la toxine de *Bordetella pertussis* et utilisation d'une mutagenèse dirigée. En modifiant spécifiquement les acides aminés dans le site actif de la toxine ils créèrent un vaccin inoffensif et puissant, le premier d'une nouvelle génération de vaccins acellulaires qui, contrairement aux vaccins plus anciens, ne contenaient ni cellules ni fragments de cellules.

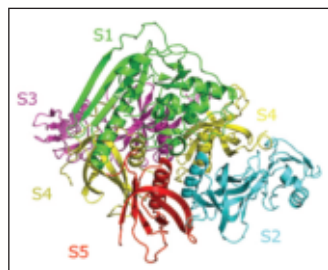
Alors que Rappuoli travaillait sur des vaccins contre le méningocoque, le sérotype B, qui est responsable de près de 50% des cas de méningite dans le monde, posait un défi plus important que les autres sous-types. Les autres sous-types ont des polysaccharides de surface qui peuvent être couplés à des protéines pour donner des vaccins conjugués, mais le seul polysaccharide du sous-type B est l'acide polysialique, identique à un glucide membranaire des cellules humaines ce qui le rend inutilisable comme vaccin. En 1995, le séquençage par J.C. Venter (voir Opéron n°80), du génome de *H. influenzae* fit découvrir à Rappuoli un nouveau moyen de s'attaquer au sous-type B : il réussit à convaincre Venter en 1997 de séquençer aussi *N. meningitidis*, sous-type B. « Cela en vaut la peine » déclara Venter ! Au bout de 18 mois, la séquence du génome du sérotype B était terminée. 50 ans de travail sur le sous-type B n'avaient donné que 12 protéines de surface comme cibles potentielles de vaccin ; le séquençage du génome en rapporta plus de 90. « Il est immédiatement apparu que c'était la nouvelle façon de fabriquer des vaccins, que j'appelle la vaccinologie inverse, parce que nous commençons par les gènes. C'était la première fois que vous n'aviez pas besoin de l'agent pathogène et que vous pouviez revenir en arrière à partir des informations contenues dans le génome », explique Rappuoli. 5 antigènes sélectionnés ont été combinés et additionnés de vésicules de la membrane externe contenant des lipopolysaccharides permettant d'obtenir un vaccin sûr et efficace chez l'homme.

Rappuoli a reçu plusieurs prix prestigieux, notamment les prix Paul Ehrlich et Ludwig Darmstaedter en 1991. En 2013, il a été nommé troisième personne la plus influente au monde dans le domaine des vaccins par Terrapin. En 2015, il a reçu le Fellowship de la faculté de médecine de l'Imperial College London et le prix Maurice Hilleman. En 2016, il a été élu membre étranger de la Royal Society. En 2017, il a reçu le Prix de l'inventeur européen 2017 dans la catégorie « Réalisation d'une vie » de l'Office européen des brevets. En 2019, il a reçu le prix Robert Koch.

Rino Rappuoli a obtenu 2 médailles d'or parmi les 3 ci-dessous :

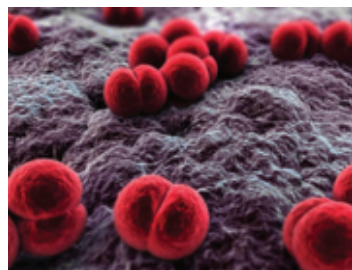
- la médaille d'or du Président Italien
- la médaille d'or Albert Sabin
- la médaille d'or Louis Pasteur

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 92



La structure d'une sous-unité de la toxine de *Bordetella pertussis*

Une électronographie en balayage de *Neisseria meningitidis*



### RÉPONSE DU JEU 57 (L'OPÉRON 90)

**La réponse 2:** La trisomie 13, ou syndrome de Patau, résulte de la présence d'un chromosome 13 supplémentaire. Klaus PATAU fut le premier à décrire en 1960 la trisomie 13.

### DOCUMENTATION

1. « Les chromosomes humains en culture de tissus ». Note de M. Jérôme Lejeune, Mlle Marthe Gauthier\* et M. Raymond Turpin. *Compte rendu hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences* 26 janvier 1959 (\* Nom mal orthographié dans le compte rendu).
2. Soline ROY : « Ce qui nous revient », un roman sur le destin contrarié de la découvreuse

- de la trisomie 21. *Le Figaro* 25 février 2019.
3. Marianne PAYOT : « La chercheuse oubliée ». *L'Express* 13 janvier 2019.
  4. « Marthe GAUTIER : Cinquantenaire de la trisomie 21 - Retour sur une découverte ». *Médecine/Science*, 2009, 25, 311-6.
  5. « Jérôme LEJEUNE, pionnier de la découverte de la trisomie 21 » - Fondation Jérôme Lejeune, Septembre 2018.

## La découverte de l'agent du paludisme par Alphonse LAVERAN

Quand on évoque Alphonse LAVERAN on ne pense immédiatement qu'aux "boîtes de Laveran" qui l'ont rendu célèbre. Pourtant il fait partie, comme beaucoup d'autres chercheurs, des scientifiques méconnus qui ont apporté une contribution magistrale à la connaissance et au traitement des maladies humaines les plus graves.

LAVERAN, lors de ses recherches, eut à observer de nombreux frottis sanguins qui lui ont sans doute donné, de manière anecdotique, l'occasion d'inventer les boîtes à coloration qui portent son nom. Mais son œuvre scientifique est en réalité considérable : elle comprend 595 publications dont 116 sur le paludisme ; l'apport de LAVERAN à la parasitologie concerne en effet sa découverte du parasite du paludisme (1880) concrétisée par son grand *Traité du paludisme* (1898) qui constitue une étude magistrale de tous les aspects de la maladie : épidémiologie, symptômes, formes cliniques, traitement et prophylaxie.

LAVERAN naquit dans une famille ayant une double vocation : médicale et militaire. Ainsi, son père termina sa carrière comme directeur de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce. Alphonse LAVERAN, quant à lui, fut interne des hôpitaux (1866) avant d'être mobilisé durant la guerre franco-prussienne pour être affecté à la chaire "des maladies et épidémies des armées". Envoyé en Algérie (1878) il consacra, par la suite, toute son énergie à rechercher l'agent du paludisme.

La recherche de l'agent pathogène responsable du paludisme a longtemps échoué, probablement parce qu'elle était conduite exclusivement sur l'air ou sur l'eau des marécages impaludés. LAVERAN finit par découvrir cet agent infectieux en utilisant l'histologie, l'hématologie et l'anatomie pathologique. Ainsi, à partir de 1878 il observa dans le sang des malades plusieurs éléments figurés colorés, caractéristiques d'un parasite : corps en croissants, corps sphériques animés de mouvements amiboïde ou émettant des filaments mobiles (phénomène d'"exflagellation"). Ces découvertes furent accueillies avec scepticisme car on pensait que le paludisme était dû à une bactérie : *Bacillus malariae*, présente dans l'air et l'eau des régions impaludées. Devant l'essor que commençait à prendre la bactériologie, il semblait impossible qu'une maladie infectieuse n'ait pas comme agent un germe bactérien. Mais LAVERAN restait convaincu que l'agent du paludisme - "l'hématozoaire de Laveran" - n'était pas une bactérie, mais bien un parasite. Il demanda ainsi à l'un de ses maîtres du Val-de-Grâce, Léon COLIN de présenter ses observations devant l'Académie de médecine. Une communication en résultat le 23 novembre 1880.

La communauté scientifique initialement réticente (pour beaucoup, les stades parasitaires vus par LAVERAN auraient été des hématies en voie de dégénérescence), finit par confirmer les résultats de LAVERAN. PASTEUR lui-même fut invité à se rendre

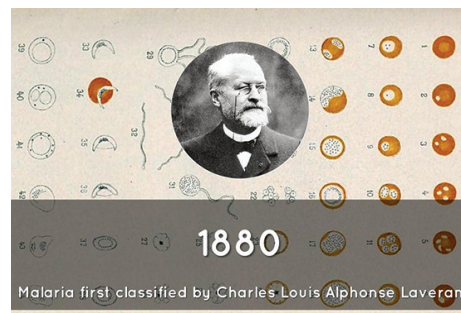
au Val-de-Grâce, pour observer au microscope le parasite (1884). Ettore MARCHIAFAVA et Angelo CELLI, qui avaient observé dans le sang de malades un hématozoaire, qu'ils avaient nommé *Plasmodium*, confirmèrent l'identité de ce dernier avec le parasite découvert par LAVERAN (1885). Deux ans plus tard, Élie METCHNIKOFF caractérisa la véritable nature du parasite : il le rattacha aux Coccidies, une sous-classe des Protozoaires Sporozoaires (initialement LAVERAN avait cru que le parasite était une algue bleue (Cyanophycée) qu'il avait baptisée *Oscillaria malariae* dans sa première grande monographie sur le paludisme en 1881).

Dès 1884, dans son *Traité des fièvres palustres*, LAVERAN supposait que c'étaient les moustiques qui transmettaient à l'homme l'hématozoaire, hypothèse qui fut confirmée par la suite par Ronald ROSS. Grâce à lui, le voile avait commencé à se lever sur une maladie qui atteignait à l'époque sept cent millions de personnes dans le monde et qui en tuait, aux Indes, un million par an. Pour beaucoup de ses contemporains, la personnalité d'Alphonse LAVERAN rappelait celle d'un grand pasteurien de sa génération, le Dr Émile ROUX. Un aspect sévère et froid dissimulant la même nature généreuse, la même passion pour la recherche, mais aussi une très grande modestie. Le Comité Nobel de 1907 décerna à Alphonse LAVERAN son Prix de Physiologie et de Médecine qui, pour la première fois, récompensait un Français "en reconnaissance de son travail sur le rôle joué par le protozoaire dans la cause des maladies" : une récompense amplement méritée.

Un timbre à l'effigie d'Alphonse LAVERAN a été émis en 1953. Dans quel département français ?

- le Nord
- l'Algérie
- le Bas-Rhin

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 93



Dessins d'Alphonse LAVERAN (*Traité des fièvres palustres*)



Timbre à l'effigie d'Alphonse LAVERAN



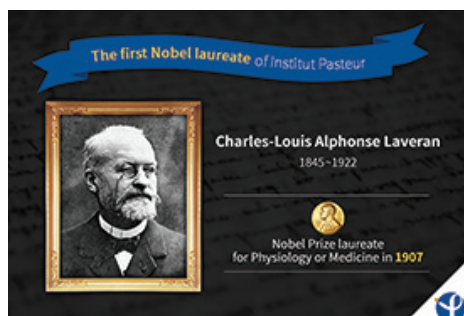
Alphonse LAVERAN (1845-1922)



Ronald ROSS (1857-1932)



Microscope d'Alphonse LAVERAN au Val-de-Grâce



Premier lauréat du prix Nobel de l'Institut Pasteur

### RÉPONSE DU JEU 58 (L'OPÉRON 91)

Les réponses 1 et 2 sont exactes : Rino RAPPUOLI a obtenu la médaille d'or du Président Italien en 2005 et la médaille d'or Albert Sabin en 2009. La médaille « Louis Pasteur » n'existe pas...

### DOCUMENTATION

1. « Profile of Rino Rappuoli » par Bijal Trivedi *PNAS*, 18 juillet 2006
2. « Les vaccins de demain – Réponse aux émergences, nouvelles technologies et personnalisation » Odile Launay – Hôpital Cochin :

- Conférence au Collège de France, Paris, 25 janvier 2017
3. « Les vaccins modernes sont conçus grâce à la génomique » Les Échos, 25 mai 2017
4. « Vaccinologie inverse » – *Wikipédia*



## « ZÉRO D'ICI 2030 »

### Un plan stratégique mondial pour éliminer la rage transmise par les chiens

Un matin de septembre au Malawi, Emma Laudon demandait à son fils, Joseph, « pourquoi ne veux-tu pas aller à l'école ». Il se plaignait de maux de tête et ne pouvait ni boire, ni manger, puis il commença à vomir et à avoir de l'écumé à la bouche. Une consultation à l'hôpital de Blantyre établit que l'enfant manifestait des signes d'hydrophobie, un symptôme avancé de la rage ; tout traitement étant inefficace à ce stade Joseph mourut peu après. Emma repense souvent à la manière dont son enfant est mort : « Je suis toujours saisie d'effroi dès que je vois un chien, j'ai peur ». Au Malawi, plusieurs centaines de personnes meurent tous les ans de la rage. Sur les 400 000 chiens du pays, moins de 5% sont vaccinés chaque année contre cette maladie. Une couverture vaccinale de 70% des chiens serait nécessaire pour protéger les 17 millions d'habitants du Malawi contre la rage transmise par les chiens.

En 2020 la rage est toujours endémique dans plus de 150 pays du monde. Même si elle est évitable à 100% par la vaccination, la rage tue près de 60 000 personnes chaque année, principalement dans les communautés les plus pauvres et les plus vulnérables du monde. 40% des victimes sont des enfants de moins de 15 ans vivant en Asie et en Afrique. 99% des cas humains sont contractés par la morsure d'un chien infecté.

Le chien étant le principal réservoir, vecteur de la rage, pour éradiquer la maladie, la vaccination de masse des chiens semble la méthode de choix, la seule permettant une réelle interruption du cycle de transmission animal-homme de la maladie. Un contrôle des populations de chiens errants et un comportement responsable des propriétaires de chiens permettront de diminuer le nombre de cas de transmission à l'homme.

L'OIE\*\* (Organisation Mondiale de la santé ani-

male) combat la rage depuis des décennies. Depuis mai 2019, l'OIE propose des recommandations pour les pays qui souhaitent une validation de leur programme de contrôle de la rage transmise par les chiens. Les premiers programmes seront validés en 2021. Disposer d'un programme de contrôle validé par l'OIE ouvrira la voie, pour les pays, à auto-déclarer l'absence de la rage sur leur territoire. L'OIE développe et publie des normes régulièrement mises à jour, pour la prévention et le contrôle de la rage, notamment les déplacements internationaux de chiens provenant de pays infectés par la rage, les méthodes de diagnostic et la production de vaccins de qualité à usage vétérinaire.

L'OIE encourage aussi les gouvernements et les donateurs internationaux (Fondation Bill & Melinda Gates en particulier) à investir dans des programmes de contrôle de la rage, et notamment dans la vaccination des chiens. De nombreux pays ont renforcé leurs efforts de lutte contre cette maladie. La rage transmise par les chiens a ainsi été éliminée d'Europe occidentale, du Canada, des États-Unis et du Japon. 28 des 35 pays d'Amérique latine ne signalent aucun décès humain. Le nombre de décès dus à la rage a considérablement chuté au Bangladesh, aux Philippines ou encore au Sri Lanka, en Tanzanie, au Vietnam ou en Afrique du Sud.

La lutte mondiale contre la rage a longtemps été mal coordonnée, mais depuis 2015, l'OMS, la FAO, l'OIE et l'Alliance mondiale pour le contrôle de la rage (GARC) sont associées pour accélérer l'élimination de la rage transmise par les chiens d'ici 2030 : il s'agit du programme « zéro d'ici 2030 » dans le cadre de la plateforme de collaboration « Tous unis contre la rage ». Pour la première fois les secteurs de la santé animale et humaine col-

laborent pour soutenir les investissements dans la lutte contre la rage.

La solidarité envers les pays en voie de développement est essentielle. Avec le support de l'Union européenne, de l'Australie, de l'Allemagne, de la France, du Canada et du Japon, l'OIE a créé en 2012 une banque de vaccins antirabiques pour les chiens permettant des livraisons régulières aux pays les plus pauvres de l'Asie et de l'Afrique. Ce modèle garantit la mise à disposition de vaccins de haute qualité produits selon les normes intergouvernementales de l'OIE, et leur livraison efficace sur le terrain à un prix négocié après une mise en compétition mondiale entre les fournisseurs potentiels.

En 2019, 23 millions de doses de vaccins antirabiques ont été distribuées par l'OIE. Parmi celles-ci, 6 millions ont directement été livrées par l'OIE dans 22 pays afin d'appuyer leurs campagnes de vaccination nationales. Dans le cadre de l'Alliance Tripartite (OMS, OIE, FAO) pour le contrôle de la rage, en août 2019, 15 millions de doses de vaccins antirabiques ont par ailleurs été achetées par l'OMS afin d'être livrées aux Philippines, en Afrique du Sud, en Tanzanie, en République Centrafricaine, et au Pakistan.

L'OIE\*\* a été créée en 1924 sous le nom d'Office International des Epizooties.

Question : De ces 3 pays lequel a été déclaré indemne de la rage en premier ?

- les Pays Bas
- la France
- l'Allemagne

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 94



centre anti-rabique de Bangui

#### RÉPONSE DU JEU 59 (L'OPÉRON 92)

Le département dans lequel un timbre à l'effigie d'Alphonse LAVERAN a été émis en 1953 est l'Algérie (française à cette époque).

#### DOCUMENTATION

1. « Paludisme : historique, mythes, croyances et idées reçues », thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine par Marie Jossierand Debacker.
2. « Trypanosomes et trypanosomiasés », par A. Laveran et F. Mesnil.-Masson et Cie, libraires de l'Académie de Médecine – 1904

3. « Alphonse Laveran : À propos du cinquantenaire de sa mort » : Jean Théodorides communication présentée le 24 février 1973 à la Société Française de Médecine
4. « Parasitologie à livre ouvert : le cas d'Alphonse Laveran » par interfaces/fonds anciens BU de Lyon, publié le 10 septembre 2016.
5. « Charles-Louis-Alphonse LAVERAN 1845 – 1922 Médecin militaire, parasitologue français » - Portraits de Médecins. <http://www.medarus.org>

## LES LEÇONS DU SARS-COV-2

Covid-19, Zika, Ebola, les maladies infectieuses prolifèrent. Transmises par les animaux, elles prospèrent sur des biotopes que l'homme a détruits.

Pour beaucoup de chercheurs, ces nouveaux virus ne seraient que l'avant-garde d'une armée qui pourrait compter des milliers d'agents pathogènes responsables de zoonoses susceptibles d'être transmises à l'homme. Entre 1980 et 2013, on estime que 60 % de ces maladies sont transmises par des animaux sauvages. On constate, chaque année, l'émergence de quatre ou cinq nouvelles maladies infectieuses dans le monde.

L'humanité a toujours été confrontée à la menace des zoonoses et les changements de société ou d'habitat se sont souvent accompagnés d'apparition d'épidémies inconnues auparavant. Déjà à l'époque néolithique, les premiers animaux sauvages domestiqués, bovidés puis camélidés, ont transmis à l'homme la rougeole, les oreillons et la variole. Au Moyen Âge, les croisades en Terre Sainte ont apporté en Occident la peste et la lèpre. Plus tard, la découverte des Amériques a provoqué des pandémies de variole et de syphilis de part et d'autre de l'Atlantique. La traite des noirs, quant à elle, pro-

voqua la propagation de la fièvre jaune en Amérique du sud.

La recrudescence actuelle des zoonoses est en grande partie due à l'« intensivité » mise en œuvre par l'homme : déforestation intensive, agriculture et élevage intensifs. Ce n'est pas la faune sauvage qui est coupable des nouvelles épidémies, mais bien l'homme par la pression accrue qu'il exerce sur les différents biotopes, partout dans le monde. La démographie galopante qui a conduit à une population humaine de presque 8 milliards d'habitants favorise la dissémination des virus, tout comme l'hyperactivité humaine qui s'accompagne chaque année de centaines de millions de voyages dans le monde.

L'émergence de nouveaux virus est inévitable. Si rien ne change dans nos rapports avec la nature, dans nos pratiques agricoles, dans notre comportement vis à vis des animaux sauvages, mais aussi dans nos façons de voyager, nous porterons la lourde responsabilité d'avoir été irrespectueux vis à vis de la nature et de la biodiversité. Le réchauffement climatique, dont l'homme est en grande partie responsable, est aussi impliqué dans l'apparition d'épidémies ; les exemples sont multiples : la recrudescence de la peste en Asie centrale par suite de la proli-

fération des rats sous l'effet de la chaleur, l'expansion de la dengue ou du chikungunya que l'on doit aussi à associer à l'évolution du climat, devenu, dans beaucoup de pays, plus chaud et plus humide, favorisant la prolifération des moustiques. Le dégel du pergélisol en Sibérie a réveillé des virus endormis dans la glace : les virus ainsi réactivés se sont réveillés inoffensifs, mais, ce ne sera peut-être pas toujours le cas.

Seule une collaboration entre professionnels de l'agronomie, des sciences médicales et vétérinaires pourra empêcher, ou au moins limiter, le risque d'apparition de nouvelles pandémies qui n'épargneraient aucun pays dans le monde. Les sciences de l'environnement ont aussi leur rôle à jouer, car l'avenir de l'homme est aussi une question d'évolution biologique.

Question : Parmi ces trois virus, lequel présente la létalité la plus élevée (en pourcentage par rapport au nombre de sujets atteints) ?

- le SARS-Cov-1
- le chikungunya
- le virus H1N1

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 95



« Croisade en Terre Sainte »



Médecin de la peste durant une épidémie à Rome au XVII<sup>ème</sup> siècle (gravure de Paul Fürst)



Déforestation illégale (Madagascar)



Fonte du pergélisol en Sibérie

### RÉPONSE DU JEU 60 (L'OPÉRON 93)

Les Pays Bas sont le pays qui a été déclaré indemne de la rage en premier en 1991 ; L'Allemagne a été déclarée indemne en 2008 et la France en 2010

### DOCUMENTATION

1. « Ecology and epidemiology of rabies in humans, domestic animals and wildlife in Namibia, 2011-2017 » Emmanuel H. Hikufo, Conrad M. Freuling, Rauna Athingo, Albertina Shilongo, Emmy-Else Ndevae-

tela, April 16, 2019. PLOS.org - PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES.

2. « Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030 » WHO/Department of control of neglected tropical diseases - Dr B. Abela-Ridder/ Publication date: June 2018.

3 - « New global strategic plan to eliminate dog-mediated rabies by 2030 » Ren Minghui, Matthew Stone, Maria Helena Semedo, Louis Nel – August 2018 World Health Organization -The Lancet



# LÈPRE ET PESTE

## CONFINEMENT ET QUARANTAINE : DEUX GESTIONS POUR ÉVITER LA CONTAGION AU MOYEN ÂGE

C'est lors des épidémies de lèpre et de peste qu'ont été prises pour la première fois des mesures sociétales pour réduire la transmission des germes et agents pathogènes : il s'agissait de mesures d'exclusion et de confinement en cas de lèpre, de mesures de quarantaine et de confinement lors des épidémies de peste.

Lors des épidémies de lèpre, c'est à partir du onzième siècle, notamment durant le temps des croisades, qu'eut lieu pour la première fois une véritable chasse aux lèpres qu'on isolait de la population. Des « Maladreries », hôpitaux pour lépreux, furent créées en France, et gérées par des religieux. La pratique de l'isolement se généralisa au XII<sup>ème</sup> siècle et les léproseries se multiplièrent. Chaque ville avait ainsi sa propre maladrerie. En 1779, le troisième concile de Latran émit un décret qui interdisait aux lépreux de se mélanger aux personnes saines, de partager leurs lieux de culte et même d'être enterrés dans les mêmes lieux que les défunts indemnes. Le bannissement débutait par un procès au cours duquel le suspect était déféré devant un jury comportant des « lépreux experts » et, plus tardivement, des médecins ou des chirurgiens. Chaque accusé, convaincu de lèpre, était exilé à la suite d'une cérémonie de « mise hors du siècle ». Le lépreux endossait alors l'habit de ladre et recevait la cliquette, la crécelle, ou la cloche, pour signaler sa présence lorsqu'il mendiait du pain. Reclus dans une léproserie, le mariage lui était défendu et il était tenu d'annuler toute union antérieure. Le principe de l'isolement du lépreux remonte cependant à l'antiquité, on le retrouve dans certains textes bibliques et de la Thora (V<sup>ème</sup> siècle avant JC) mais la pratique n'était pas générale. Au moyen âge, le confinement est devenu systématique donc plus efficace. Mais les léproseries étaient subventionnées par les villes ce

qui ne suffisait pas toujours et les malades sortaient pour mendier, avec des risques pour la population saine.

Lors des épidémies de peste furent décidés des quarantaines et des cordons sanitaires. Le concept de quarantaine date de 1377, lorsque le recteur de Raguse (Sicile) imposa à tous ceux provenant d'une zone infectée un isolement de 30 jours sur l'îlot de Mercado : les hommes et les marchandises étaient suspectés d'avoir été contaminés par une « peste-lance ». En 1423, le Sénat de Venise adopta une loi comparable, en augmentant le temps de confinement à 40 jours, d'où le terme de quarantaine. Le premier édifice consacré à la rétention sanitaire se construisit sur l'île Santa Maria de Nazareth qui légua son nom aux lazarets (en Italien *lazzareto*, serait une déformation de Nazareth).

Les voyageurs reclus étaient séparés du personnel de l'établissement et les marchandises dispersées sur une esplanade ouverte aux vents. Plus tard, les lazarets se généralisèrent en Europe, dans les grands ports de la Méditerranée. À chaque escale, une patente, premier document médico-administratif de l'histoire, imaginée pour favoriser les échanges sécurisés, était vérifiée par le responsable de la « consigne ». À l'intérieur des terres, une liste des lieux affectés par la peste, les premiers « clusters » (foyers épidémiques), était publiée, avec interdiction d'échanger avec les autres territoires. Chaque cité agissait pour son propre compte. Des cordons sanitaires permettaient de boucler les zones infestées ou de protéger celles qui étaient saines. Ordre était donné aux soldats de tirer à vue sur ceux qui auraient tenté de les franchir. Ces pratiques terribles mais efficaces perdurèrent jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle. Au cours de la grande peste, les cités italiennes instaurèrent

un « certificat de bonne santé », distribué aux populations supposées indemnes. Les tentatives de contrôle des épidémies de peste qui remontent elles aussi à l'antiquité ont échoué. Lors de la peste de Justinien, en 541, une série de lois ont été promulguées contre les individus jugés responsables de l'épidémie, notamment « les juifs, les samaritains, les païens, les hérétiques, les ariens, les montanistes et les homosexuels ». Ces lois ont créé une mise en quarantaine autour de Constantinople de ces populations, qui n'étaient pas plus coupables dans leur rôle de porteurs de la peste que les chrétiens malades. La décision de Justinien s'est avérée inutile et la peste bubonique dura 2 siècles, jusqu'en 767, avec une vingtaine de poussées successives d'une périodicité de 9 à 13 ans.

Les mesures de confinement et de quarantaine actuelles mises en place dans le cadre de l'épidémie COVID-19 sont bien sûr inspirées des épidémies du passé. En effet, ces mesures se sont réellement révélées efficaces pour freiner le développement des maladies infectieuses. On considère que, si ces mesures n'avaient pas été appliquées et respectées, la peste aurait fait encore plus de ravages au Moyen Âge avec des épidémies encore plus fréquentes et dévastatrices.

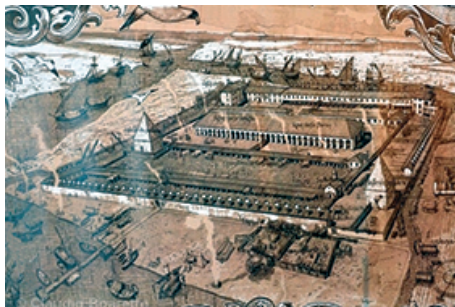
**Question :** Sous le règne de Saint-Louis, en 1260, la France comptait un nombre de larderies (léproseries) de

- 120
- 340
- 450

**RÉPONSE DANS L'OPÉRON 96**



Jésus soignant les 10 lépreux (Icône du 12<sup>ème</sup> siècle)



L'île « Lazzaretto Nuovo », sur la lagune de Venise



Transport des malades atteints de peste vers le lazaret (Madagascar vers 1930)

### RÉPONSE DU JEU 61 (L'OPÉRON 94)

Parmi les trois virus, le SARS-CoV-1 présente la létalité la plus élevée (15%) par rapport au chikungunya (0,1%) et au virus H1N1 : 0,04 %. Le MERS-CoV présente quant à lui une létalité de l'ordre de 30 %

### DOCUMENTATION

« Global trends in emerging infectious diseases »

Kate E. Jones - 21 février 2008 - Nature volume 451

« Un monde grippé. - Enquête sur une peur mondiale » Frédéric Keck, jeudi 14 octobre 2010 - La Tête au Carré - France Inter

« Surveillance épidémiologique en santé animale » Barbara Dufour et Pascal Hendrixx, jeudi 14 octobre 2010 - La Tête au Carré - France Inter  
« D'où viennent les nouveaux virus » Gwendoline Dos Santos et Frédéric Lewind - 16 avril 2020 - Le Point n° 2486

## Prix Nobel de médecine et physiologie

# LES DÉCOUVERTES SUR LES VIRUS

## 20 lauréats de 1951 à 2020

De 1951 à 2020, dix Prix Nobel de médecine et physiologie ont été attribués à des chercheurs pour des découvertes concernant la virologie.

**Prix Nobel 1951 :** La fièvre jaune est une maladie virale transmise du moustique à l'homme et d'homme à homme. **Max Theiler** (Union d'Afrique du Sud) a réussi à isoler un variant avirulent en le transmettant à des souris ; le virus atténué pouvait immuniser des singes. En 1937, une variante encore plus atténuée permit d'obtenir un vaccin humain.

**Prix Nobel 1954 :** Pendant longtemps, on a pensé que les virus ne pouvaient pas être cultivés en laboratoire. Mais, en 1941, **John Enders**, **Frederick Robbins** et **Thomas Weller** (USA) ont réussi à cultiver le virus responsable de la poliomyélite dans des cultures de tissus humains en laboratoire. Cette découverte fut une étape importante pour la création d'un vaccin contre la poliomyélite.

**Prix Nobel 1966 :** En 1910, **Peyton Rous** (USA) isola un extrait de tumeur cancéreuse d'une poule et l'injecta à une poule en bonne santé. Celle-ci développa un cancer et Rous en conclut que les cellules de la tumeur contenaient une substance infectieuse, un virus, transmet-

tant le cancer. Cette expérience n'a pas pu être reproduite chez les mammifères et a longtemps été négligée. Lorsque la recherche a montré que les virus peuvent fonctionner en affectant le matériel génétique des cellules germinales normales, l'intérêt pour la découverte de Peyton Rous a été ravivé.

**Prix Nobel 1969 :** Les bactériophages sont des virus qui infectent les bactéries, en leur transférant leur matériel génétique, ce qui conduit à la multiplication du phage à l'intérieur de la bactérie. Des études sur les bactériophages, réalisées par **Max Delbrück** (RFA), **Salvador Luria** et **Alfred Hershey** (USA) ont apporté un éclairage à des questions sans réponse en génétique. Par exemple, en 1943, Max Delbrück et Salvador Luria ont prouvé par des enquêtes statistiques que les bactéries, comme les organismes plus complexes, se développent via des mutations.

**Prix Nobel 1975 :** **Renato Dulbecco** (Italie/USA) prouva dans les années 1950 que le matériel génétique de virus oncogènes était incorporé dans le génome de l'organisme hôte. Les gènes viraux des cellules infectées peuvent provoquer une croissance anormale au sein de l'orga-

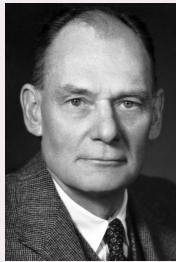
nisme. Les études de Renato Dulbecco se sont, par la suite, avérées fondamentales : **David Baltimore** et **Howard Temin** (USA) montrèrent que le génome des virus à ARN pouvait également être inséré dans l'ADN des cellules hôtes grâce à une enzyme baptisée « transcriptase inverse ». Cette découverte prouvait que les informations génétiques n'étaient pas transférées dans une seule direction - de l'ADN à l'ARN, puis de l'ARN à la protéine.

**Prix Nobel 1976 :** décerné conjointement à **Baruch S. Blumberg** et **D. Carleton Gajdusek** (USA) « pour leurs découvertes concernant les nouveaux mécanismes à l'origine et la dissémination des maladies infectieuses ».

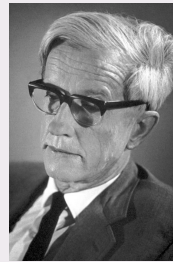
- La maladie de Creutzfeldt-Jakob : Carleton Gajdusek a étudié le kuru, en Nouvelle-Guinée, montrant que cette maladie était transmise par la consommation rituelle de parents décédés. Il a transmis l'infection aux chimpanzés dans les années 1960. La longue période entre l'exposition à l'infection et l'apparition de la maladie montra qu'elle impliquait un type d'agent infectieux jusqu'alors inconnu.

- À la fin des années 1960, Baruch S. Blumberg découvrit de manière inattendue un agent infectieux

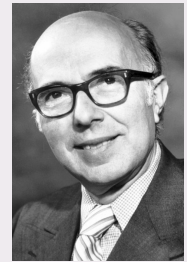
### Les 20 lauréats de 1950 à 2020



2



6



9



1



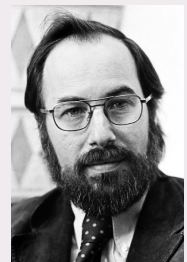
3



5



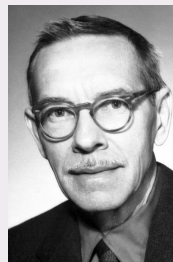
7



10



4



8



11



responsable de l'hépatite B, en recherchant des protéines sanguines chez des personnes de différentes régions du monde. Il démontra que l'agent infectieux était lié à un virus d'un type inconnu auparavant, le virus étant véhiculé par des personnes non malades. Ces découvertes ont rendu possible des vaccins et des tests limitant la propagation de la maladie par transfusion sanguine.

**Prix Nobel 1997:** La maladie de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées impliquent la dégénérescence des cellules cérébrales. En 1982, **Stanley Prusiner** (USA) a pu isoler un agent infectieux présumé, une protéine baptisée prion. Il a identifié le gène codant le prion, constatant qu'il était également présent chez les personnes et les animaux en bonne santé. Stanley Prusiner a montré que, chez les malades, les molécules de prion sont repliées d'une manière différente des protéines normales et que le repliement du prion peut être transféré aux protéines normales.

**Prix Nobel 2008:** décerné conjointement à **Harald zur Hausen** (Allemagne) « pour sa découverte des papillomavirus humains responsables du cancer du col de l'utérus » et aux deux chercheurs Français **Françoise Barré-Sinoussi** et **Luc Montagnier** « pour leur découverte du virus de l'immunodéficience humaine. »

- Harald zur Hausen démontra en 1983 que le cancer du col de l'utérus chez la femme est causé par certains types de papillomavirus, dont les gènes sont incorporés dans l'ADN des cellules hôtes. Cette découverte a permis de développer un vaccin contre le cancer du col de l'utérus, qui était la deuxième maladie tumorale la plus courante chez la femme.

- Le génome des rétrovirus est constitué d'ARN et les gènes correspondants peuvent être incorporés dans l'ADN des cellules hôtes. En 1983,

Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier découvrirent, chez des patients dont les ganglions lymphatiques étaient enflés, un rétrovirus qui infectait les lymphocytes. Le rétrovirus, plus tard appelé virus de l'immunodéficience humaine (VIH), s'est avéré être l'agent causal du SIDA. Cette découverte a été cruciale pour améliorer radicalement les méthodes de traitement des malades du SIDA.

**Prix Nobel 2020:** À la fin des années 70, **Harvey Alter** (USA) montra qu'une hépatite mystérieuse avait lieu suite à des transfusions alors qu'elle n'était ni l'hépatite A ni l'hépatite B. En 1989, **Michael Houghton** (Grande Bretagne) découvrit la séquence génétique du virus responsable de cette hépatite non A non B : le virus de l'hépatite C. **Charles Rice** (USA) mit en évidence le mécanisme de réplication du virus et ses travaux conduisirent à l'émergence d'un nouveau traitement révolutionnaire au tournant des années 2010, le sofosbuvir.

## JEU

### Questions :

#### Parmi ces 20 lauréats « Qui-suis-je? »

- Nous sommes 3 Prix Nobel couronnés pour une lettre de l'alphabet.
- Je suis le prix Nobel d'une autre lettre de l'alphabet.
- Notre trio a initié la culture du virus « in vitro ».
- Je suis lauréate du Prix Nobel.
- Je suis le seul lauréat de mon continent.
- Je suis un lauréat à la barbe noire.
- J'ai découvert le responsable d'une IST provoquant un cancer féminin.
- Grâce à mes travaux, on a identifié le responsable de la « maladie de la vache folle ».
- Mon prix m'a été attribué 56 ans après mes découvertes.
- Je partage mon prix avec mon collègue barbu.

● Pour mes travaux, je me suis intéressé à des pratiques rituelles.

● Nous avons découvert des virus à visée thérapeutique.

● La maladie que j'ai découverte avec ma collègue, il y a plus de 10 ans, tue encore 500 000 personnes par an.

● J'ai découvert que le génome viral s'intégrait dans le génome de la cellule infectée.

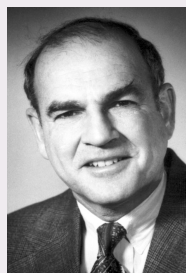
## RÉPONSE DANS L'OPÉRON 97

## RÉPONSE DU JEU 62 (L'OPÉRON 95)

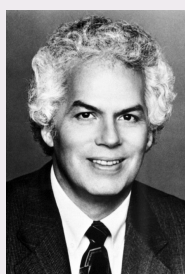
Sous le règne de Saint-Louis, en 1260, la France comptait un nombre de ladreries (léproseries) de **340**.

### Documentation

1. « Les lazarets et l'émergence de nouvelles maladies pestilentielles au XIX<sup>e</sup> et au début du XX<sup>e</sup> siècle » *Pierre-Louis Laget*. <https://doi.org/10.4000/insitu.1225>
2. « Épidémies ; Leçons d'Histoire » *Patrice Debré* médecine/sciences 2020 ; 36 : 642-6.
3. « Quarantaines : histoire » *Laurent Turcot* Chaire de recherche du Canada en histoire des loisirs.
4. « Les mises en quarantaine à travers l'Histoire » 19 mars 2020 par Sam Zylberberg.
5. « Atlas de la peste à Madagascar - La peste, une maladie séculaire à Madagascar » *Georges Ramahandridona*, 1998 Conférence à l'Académie nationale malgache.



12



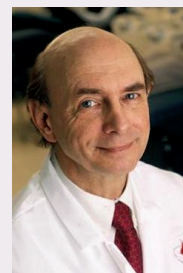
14



15



16



18



13



17



19



20

## Les relations entre l'Homme et la chauve-souris dans un contexte biosécuritaire



Aborigènes du Queensland (1888)

Au moment où le virus SARS-Cov-2, dont le réservoir animal est probablement la chauve-souris, provoque un bouleversement sanitaire mondial, l'ethnographie des différents modes de relation entre l'homme et les chiroptères peut s'avérer instructive. Le cas du virus Hendra, identifié en 1994 dans un élevage équin dans le Queensland, sur la côte Est de l'Australie, offre un exemple marquant de ces configurations inter-espèces ambiguës. Ce virus circule des chauves-souris aux chevaux et des chevaux à l'Homme, provoquant une zoonose avec un taux de létalité très élevé de 75 % pour les chevaux et de 60 % chez l'Homme, mais sans contagion interhumaine avérée. Ce virus a été le point de départ d'une recherche sur les virus émergents issus des chauves-souris.

Les mesures de biosécurité environnementale visent à prévenir en particulier les zoonoses pouvant avoir un impact indirect sur la santé humaine, une altération des milieux écologiques pouvant provoquer l'apparition de nouvelles maladies, souvent d'origine animale. Les contreforts des montagnes de la côte Est de l'Australie abritent une forêt humide subtropicale, habitat naturel des roussettes (renards volants), défrichée par les colons

européens, à partir du XIX<sup>e</sup> siècle pour y développer fermes, plantations, villages et centres urbains. De nombreux haras installés en bordure de forêt ont conduit à une cohabitation artificielle entre chevaux et chauves-souris. Les urines, laissées au sol par les chauves-souris dans les enclos, contaminant l'eau et les herbages, sont responsables de la transmission du virus aux chevaux. Contaminés, ces derniers succombent généralement sous soixante-douze heures. La transmission à l'homme reste rare (seulement sept cas depuis 1994) et se produit par contact direct avec les fluides corporels d'un cheval infecté, généralement pendant les soins ou au cours d'une autopsie.

Entre 2004 et 2014, la population de roussettes a diminué de moitié. Ce déclin est dû à l'altération des milieux naturels, au réchauffement climatique, à la présence de parasites associés aux plantes introduites ou à des contacts directs avec des équipements humains (lignes électriques par exemple) et enfin à des abattages au fusil. Ces perturbations ont provoqué chez les chauves-souris un affaiblissement de la tolérance du virus favorisant sa prolifération au sein des colonies de roussettes. Le stress généré par les activités humaines a ainsi augmenté le taux de

virus dans les colonies, et donc les risques de transmission aux autres espèces. Un rapprochement entre des mesures de protection d'espèces menacées et la lutte contre les risques de zoonose pourrait conduire à une politique de santé publique et des mesures de protection environnementale. Cette perspective se heurte toutefois à l'image négative des roussettes dans l'opinion publique et à la conception assez répandue selon laquelle l'approche écologique mettrait en concurrence santé humaine et animale. Des enquêtes ethnographiques de terrain ont été effectuées dans différentes localités du nord du Queensland auprès de groupes aborigènes et non aborigènes. Une enquête a ainsi été réalisée auprès des Aborigènes de langue Yalanji, l'un des rares groupes de la zone d'activité du virus Hendra qui ait conservé des pratiques traditionnelles. Le Queensland est maintenant l'une des zones les plus peuplées d'Australie. Les Aborigènes y vivent depuis cinquante mille ans. Ils sont encore quarante mille individus. La roussette y est consommée comme viande de brousse par la plupart des Aborigènes. Une fois attrapés, les animaux sont cuits dans un trou dans lequel sont placées des braises et des pierres chaudes. Après avoir été nettoyées et vidées, les chauves-



souris sont enveloppées dans de larges feuilles de palmier puis cuites dans la terre pendant environ trente minutes avant d'être consommées. Les techniques de chasse et de préparation culinaire impliquent une manipulation des animaux blessés, avec des risques éventuels de morsures, donc un contact avec le sang, les viscères.

On peut conclure à une exposition longue des populations aborigènes au virus Hendra sans que des cas de contamination n'aient été répertoriés dans les savoirs locaux ni dans les archives médicales. La persistance de cette pratique alimentaire pourrait s'expliquer par une forme d'immunisation aux pathogènes portés par les chauves-souris.

Certaines espèces de chauves-souris sont utilisées à des fins thérapeutiques par la plupart des Aborigènes. La principale raison avancée pour expliquer la survivance de l'utilisation des roussettes serait ainsi leurs propriétés médicinales. D'après les

Yalanji, les enfants consommaient des soupes de *kambi* à base de roussettes préparées par leurs grands-parents pour soigner des affections respiratoires. La chauve-souris est alors consommée bouillie et sans les abats. L'eau ajoutée semble avoir la double fonction de permettre une cuisson profonde à plus de cent degrés afin « de tuer les germes », et de transférer certaines propriétés de la chauve-souris dans le liquide. Cette préparation pourrait avoir une action anti-inflammatoire ou de bronchodilatation, même si aucune étude scientifique ou biomédicale n'existe sur le sujet. Les Aborigènes interrogés n'expliquent pas les vertus thérapeutiques des roussettes, mais cette pratique est répandue dans tout le nord de l'Australie. Les vertus médicinales prêtées à ces animaux sont partagées en Chine, au Vietnam, en Malaisie, en Indonésie, aux Philippines ainsi que dans une partie de la Polynésie. À l'inverse de la conception biosécuritaire des chauves-souris comme réservoir du virus Hendra, ces pratiques médicinales suggèrent un principe

d'inversion du pathogène en *pharmakon*. La réversibilité des principes pathogènes et curatifs fait ainsi écho à la coexistence chez les chiroptères d'une grande diversité de virus et d'un système immunitaire parmi les plus performants du règne animal.

L'étude des savoirs locaux sur les chauves-souris et de leurs interactions avec les humains pourrait finalement s'avérer particulièrement utile pour penser les multiples niveaux d'interdépendance de la santé environnementale et renforcer le dialogue entre protection des écosystèmes et biosécurité.

## JEU

**Questions :** En 10 ans la population des roussettes du Queensland a diminué de :

- 10 %
- 30 %
- 50 %

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 98



Roussettes du Queensland



Élevage de chevaux dans le Queensland



Le Queensland

## RÉPONSES DU JEU 63 (L'OPÉRON 96)

Dans l'ordre des propositions :

- **Prix Nobel 2020 :** Harvey Alter (18), Michael Houghton (19), Charles Rice (20)
- **Prix Nobel 1976 :** Baruch S. Blumberg (12)
- **Prix Nobel 1954 :** John Enders (2), Frederick Robbins (3) et Thomas Weller (4)
- **Prix Nobel 2008 :** Françoise Barré-Sinoussi (16)
- **Prix Nobel 1951 :** Max Theiler (1)
- **Prix Nobel 1975 :** David Baltimore (10)
- **Prix Nobel 2008 :** Harald zur Hausen (15)
- **Prix Nobel 1997 :** Stanley Prusiner (14)
- **Prix Nobel 1966 :** Peyton Rous (5)
- **Prix Nobel 1975 :** Howard Temin (11)
- **Prix Nobel 1976 :** D. Carleton Gajdusek (13)
- **Prix Nobel 1969 :** Max Delbrück (6), Salvador Luria (7) et Alfred Hershe (8)
- **Prix Nobel 2008 :** Luc Montagnier (17)
- **Prix Nobel 1975 :** Renato Dulbecco (9)

## Documentation

All Nobel Prizes in Physiology or Medicine

<https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-laureates-in-physiology-or-medicine/>



# La théorie des miasmes



Représentation de l'épidémie de choléra au XIX<sup>ème</sup> siècle dépeignant la propagation de la maladie sous forme d'air toxique  
Robert Seymour National Library of Medicine, photographic archive.



*Vibrio cholerae*  
Learn microbiology online



Filippo Pacini

La **théorie des miasmes** (du grec ancien μίσσμα : « pollution ») est une théorie épidémiologique née au V<sup>ème</sup> siècle avant notre ère qui rendait les miasmes responsables d'une forme nocive de « mauvais air ». On considérait que les miasmes provoquaient des maladies telles que le choléra, la peste noire, ou encore la malaria (dont la traduction italienne est littéralement « mauvais air »).

Les miasmes étaient assimilés à des vapeurs toxiques véhiculant des particules issues de la matière décomposée (les *miasmata*). On considérait que les infections ne se transmettaient pas entre individus, mais affectaient les personnes résidant dans des endroits où circulaient des vapeurs identifiables par leur odeur fétide émanant souvent de marécages. Hippocrate préconisait le feu ou les aromates comme moyen de lutte pour faire disparaître cet air vicié.

La théorie des miasmes est restée populaire au-delà du Moyen Âge. Dans les années 1850, cette théorie fut encore utilisée pour expliquer la propagation du choléra à Londres et à Paris. Les transformations de Paris dues au préfet Haussmann furent, d'ailleurs, en partie justifiées par une lutte contre les miasmes. La large acceptation de la théorie des miasmes pendant les épidémies de

choléra à Londres éclipsa la théorie de John Snow qui était seul à affirmer que le choléra se répandait au travers de l'eau (Voir la rubrique 54 de la Science en Question dans l'Opéron n°87 « *Santé publique et géographie: cartographier les maladies du Monde* »)

La théorie des miasmes limita ainsi la réponse aux épidémies successives du quartier de Soho.

La communauté médicale s'est divisée, tout au long du XIX<sup>ème</sup> siècle, sur l'explication à donner à la prolifération des maladies. D'un côté, les « contagionnistes » affirmaient que la maladie se transmettait par le biais du contact physique, tandis que d'autres médecins croyaient toujours que la maladie, présente dans l'air sous la forme de miasmes, pouvait proliférer sans contact physique. Il faut reconnaître que la théorie des miasmes bien qu'erronée a conduit à des améliorations de l'assainissement grâce à la création des égouts dans le but d'éloigner les mauvaises odeurs, un lien étant affirmé entre maladies et défaut d'assainissement.

Depuis la science a bien sûr démontré que les maladies infectieuses sont causées par des agents pathogènes (virus, bactéries, parasites, champignons), transmissibles d'individus à individus (contagion) par contact physique direct, ou indirect

par des vecteurs tels que l'eau, l'alimentation ou des vecteurs animaux.

Mais, il fallut attendre les années 1870 – 1880 pour que la bactériologie médicale efface définitivement la théorie des miasmes. Auparavant, l'influence de la théorie des miasmes en particulier parmi les scientifiques italiens fit passer inaperçue la découverte en 1854, par Filippo Pacini du bacille responsable du choléra. 30 ans plus tard, Robert Koch redécouvrit le bacille cholérique qui eut (et à toujours) pour nom d'espèce « *Vibrio cholerae* Pacini, 1854 », en reconnaissance de la découverte originelle de Filippo Pacini.

## JEU

### Questions :

Défendant la théorie des miasmes, un scientifique du XIX<sup>ème</sup> siècle présenta, le 27 décembre 1854, une note à l'Académie des sciences affirmant que « l'air est le véhicule des agents morbides » : de qui s'agit-il ?

- Edmée **Voizot**
- Émile **Duclaux**
- Charles **Richet**

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 98

## RÉPONSES DU JEU 64 (L'OPÉRON 97)

En 10 ans la population des roussettes du Queensland a diminué de :

- 30 %

## Documentation

« Le virus, la chauve-souris et le totem. Ethnographie des relations inter-espèces dans le contexte biosécuritaire australien »

**Arnaud Morvan**. Anthropologie et Santé - 2020

<https://journals.openedition.org/anthropologiesante/6942>





Jean-Paul BRUNET

# Les 100 ans des biotechnologies

L'année 2019 marqua le 100<sup>e</sup> anniversaire du terme « biotechnologie ». C'est en effet en 1919 que Karl Ereky, directeur d'une coopérative d'évaluation du bétail en Hongrie, en 1919 publia un ouvrage qui inventait le terme « biotechnologie » : « *Biotechnologie der Fleisch-, Fett- und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Großbetriebe* » soit « La biotechnologie de la production de viande, de graisse et de lait dans les grandes exploitations ». Ce livre fut publié pour la première fois à Berlin en 1919 ; il s'adressait aux « agriculteurs formés scientifiquement ». L'auteur, Karl Ereky, fut nommé ministre hongrois de l'Alimentation la même année. Dans le but d'augmenter la production de viande pendant les années de famine après la Première Guerre mondiale, il envisageait des principes « selon lesquels l'organisme animal en tant que machine de travail biotechnologique produit de la nourriture ». Selon sa définition, « **tous les processus de travail dans lesquels les matières premières sont produites à l'aide d'organismes vivants** » appartiennent à la biotechnologie.



Le terme « Biotechnologie » se compose du préfixe « bio » du grec bios, vie, et de « technologie », dérivé du grec *tekhnologia* « traité ou dissertation sur un art ». Il désigne ainsi les outils et les techniques qui agissent sur le vivant, avec l'objectif de le modifier, de l'améliorer. L'OCDE définit la biotechnologie comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

La Fédération Européenne des Biotechnologies quant à elle, définit la biotechnologie comme l'utilisation intégrée de la biochimie, la microbiologie et les sciences de l'ingénieur pour développer des applications techniques

(industrielles) utilisant des microorganismes, des tissus ou leurs dérivés.

Les biotechnologies trouvent des applications dans des secteurs variés et sont regroupées au sein d'une classification identifiée par un code de couleurs.



## Les biotechnologies rouges (Santé)

Elles concernent les domaines de la santé, du médicament, du diagnostic, du développement de procédés biologiques ayant une finalité thérapeutique. Il s'agit notamment de la production de vaccins et d'antibiotiques, du diagnostic moléculaire de pathologies, des thérapies régénératives et génétiques. Parmi les médicaments produits on peut citer l'insuline humaine, l'hormone de croissance, les facteurs anti-hémophiliques, les immunoglobulines (anticorps). Ces médicaments sont obtenus par génie génétique. Les vaccins ARNm contre le Covid-19 quant à eux sont obtenus par transcription *in vitro*.

Les techniques de séquençage de l'ADN font aussi partie des biotechnologies rouges car elles sont à l'origine d'une « révolution » en médecine humaine permettant de faire le lien entre information génétique et de nombreuses pathologies grâce à l'utilisation de biomarqueurs génétiques ouvrant la porte à une médecine personnalisée. Le procédé d'édition génomique (CRISPR-Cas9) connaîtra lui aussi de multiples applications en particulier dans le domaine médical permettant, à long terme, le traitement et peut-être la guérison de maladies incurables jusqu'alors.

## Les biotechnologies blanches (Industrie)

Elles permettent la fabrication de produits variés (mais aussi la production de bioénergie : biotechnologie jaune) à l'échelle industrielle à partir de biomasse, matière première renouvelable. Les matières premières utilisées (maïs, paille, sucre, betterave, bois, huiles, etc.) sont transformées en produits finis (acides aminés, enzymes, produits pharmaceutiques, polymères, édulcorants, tensioactifs, bioplastique, bioéthanol etc...), le plus souvent grâce à des micro-organismes (bactéries, micro-algues). Ces méthodes peuvent assurer une transition progressive de notre système industriel des matières premières fossiles vers des matières biologiques renouvelables.

Un des objectifs des biotechnologies blanches, dans un contexte de développement durable est l'utilisation de sources de carbone renouvelables autre que le carbone fossile, le recours à des réactions à température ambiante (économie d'énergie), l'absence de solvants et une consommation d'eau réduite. Des « bioraffineries intégrées », à partir de matières premières végétales ou de micro-organismes permettent d'obtenir des produits utilisés pour différents domaines industriels (alimentaires, biocarburants, biomatériaux, additifs, pharmacie, enzymologie, etc.). Tous ces avantages placent l'optimisation des procédés de bioconversion au rang des priorités technologiques mondiales.

## Les biotechnologies Jaunes (Environnement)

Ces biotechnologies sont directement liées à la préservation de l'environnement et à la dépollution : traitement des eaux usées, revalorisation des déchets et résidus solides, épuration des gaz résiduels, bioremédiation (assainissement *in-situ*) des milieux pollués (par des hydrocarbures ou des métaux lourds, par exemple). Les biotechnologies jaunes concernent aussi la production d'énergies telle que la production de biocarburants, une énergie plus propre du point de vue écologique, par rapport aux carburants fossiles. Le raffinage des graines oléagineuses, par exemple,

conduit à la production d'huiles destinées à l'élaboration de biodiesel ou de biolubrifiants. Cependant, dans une optique de développement durable, les biotechnologies jaunes ne devraient concerner que la production d'énergies renouvelables issues de la transformation de biomasses sans entrer en compétition avec des biomasses destinées à l'alimentation, ce qui n'est pas toujours le cas notamment dans des pays pauvres.

### Les biotechnologies Vertes (Agriculture)

Dans le futur, les biotechnologies vertes ou végétales permettront peut-être de relever les défis posés à l'agriculture du XXI<sup>ème</sup> siècle en assurant la production alimentaire et énergétique, tout en préservant l'environnement. L'évolution de la réglementation a incité les agriculteurs à faire évoluer leurs pratiques vers une production qui devrait être plus durable, au service des populations, de l'environnement et des territoires. Lors des dernières décennies, de nouvelles variétés végétales ont été créées. Parmi elles, des plantes transgéniques résistantes aux herbicides à spectre large ont été développées, comme par exemple le maïs, le soja ou encore le coton. Mais ces plantes modifiées permettent l'utilisation d'herbicides tel que le glyphosate potentiellement dangereux pour la santé. Les traitements par des pesticides chimiques de

synthèse sont de plus en plus remis en cause pour trois raisons : leur toxicité chimique sur les organismes non cibles (oiseaux, poissons, pollinisateurs, voire Homme), l'apparition de résistances qui les rendent moins efficaces et la contamination de l'environnement par les résidus des pesticides. Une des principales méthodes alternatives aux produits de synthèse chimique est l'utilisation de produits de bio-stimulation. Les biostimulants « stimulent les processus de nutrition des végétaux indépendamment des éléments nutritifs, dans le seul but d'améliorer une ou plusieurs des caractéristiques des végétaux ou de leur rhizosphère. » Une gamme de produits innovants à base de microorganismes a ainsi été créée pour la bio-stimulation des végétaux. Ainsi certaines souches tels que *Azotobacter* spp ou *Bacillus* spp solubilisent le phosphore, ou assimilent l'azote de l'air avant de le restituer à la plante. D'autres bactéries captent le fer et les métaux toxiques pour les plantes. D'autres microorganismes tels que *Pythium oligandrum* ou *Peanibacillus* spp inhibent le développement d'agents phytopathogènes.

### Les biotechnologies Bleues (Marines)

Basées sur l'exploitation des ressources marines pour créer des produits et des applications d'intérêt industriel, les biotechnologies bleues sont encore à leurs balbutiements. Contrairement

aux biotechnologies rouges, vertes ou blanches (qui sont déterminées par le marché visé), les biotechnologies bleues sont définies par leur matériau de base : les ressources aquatiques, essentiellement maritimes. En cela, elles peuvent avoir des usages en cosmétologie (crèmes, soins du visage, thalassothérapie), en industrie agroalimentaire (compléments alimentaires, engrais issus du traitement des micro-algues), dans le domaine de l'énergie (biocarburants de deuxième et troisième générations) ou encore en pharmacologie. La mer représente une biodiversité immense, elle offre un grand potentiel pour une large gamme de secteurs qui pourront bénéficier de l'utilisation de ce type de biotechnologie. Les biotechnologies quelles que soient leurs couleurs sont intimement liées. N'oublions pas en particulier la Taq-polymérase, l'outil principal de la PCR qui a été caractérisée chez la bactérie *Thermus aquaticus* isolée en 1969 des geysers du parc de Yellowstone faisant le lien entre biotechnologies bleue et rouge...

Enfin il faut souligner l'émergence d'une **nouvelle biotechnologie, celle des insectes**. Porté par *Ynsect*, entreprise pionnière de cette biotech, la jeune société développe des technologies de production et de transformation des insectes pour fournir des produits et services dans les secteurs de la chimie verte et de l'agroalimentaire.



## Les Proto-biotechnologies

Antiquité	Utilisation par les Égyptiens de levures pour la fabrication du pain et de la bière
Moyen – Âge (vers 1300)	Les Aztèques récoltent des algues dans les lacs
Moyen – Âge (vers 1400)	Distillation de l'alcool par les alchimistes en Occident
XVII <sup>ème</sup> siècle	Culture de champignons de couche en France
XVIII <sup>ème</sup> siècle	Développement de la pharmacie : préparation artisanale de composés chimiques
	Isolement et dosage du sucre de betterave (Margraff, Allemagne)

## La Période intermédiaire

XIX <sup>ème</sup> siècle	1815 : Étude de la fermentation alcoolique par Gay-Lussac
	1835 : Hydrolyse de l'amidon par l'extrait de malt et création du terme « catalyse » (Berzelius, Suède)
	1822-1895 : Travaux de Pasteur : naissance et développement de la microbiologie : identification de microorganismes responsables des fermentations (alcoolique, lactique...); invention de la Pasteurisation. Débuts de la microbiologie industrielle
	1871 : Découverte de l'invertase par Hoppe Seyler
	1876 : Kuhne propose le terme d'« enzyme » pour les ferments isolés des organismes qui les produisent
	1883 : Hansen (Danemark) met au point la production de cultures pures à usage industriel
	1894 : Production de la première enzyme industrielle : la takadiase



XX <sup>ème</sup> siècle	1900: Traitement biologique des eaux usées
	1900: <i>Bayer</i> commercialise l'aspirine
	1908 -1913: <i>Novo</i> développe <i>Oropon</i> , mélange d'enzymes pancréatiques pour le traitement du cuir
	1915: Procédé Weizmann : fermentation acétono-butanolique produisant des solvants organiques pour la préparation d'explosifs
	1921: Découverte de l'insuline: Best et Banting (Canada). Début de la production d'insuline (méthode extractive) par des laboratoires pharmaceutiques, dans les années suivantes
	1939: Première culture de calcs de carottes
<b>Les Biotechnologies modernes</b>	
XX <sup>ème</sup> siècle	1940 – 1945: Reconnaissance de l'action antibiotique de la pénicilline (Folrey & al. Grande Bretagne) et sa production industrielle (USA)
	1958: Extraction et purification de l'hormone de croissance
	1963: Commercialisation de l'Alcalase, enzyme industrielle de <i>Novo</i> , dans un détergent
	1964 – 1969: Recherche concernant une protéine alimentaire d'origine microbienne ( <i>Fusarium graminearum</i> ): projet Quorn (l'autorisation de mise sur le marché sera effective en 1985)
	1972 – 1974: Création des premiers OGM et MGM (microorganismes génétiquement modifiés). Travaux de Paul Berg (USA) utilisant le phage lambda et de Stanley Cohen (USA) utilisant des plasmides
	1973: Création de France – Hypophyse : extraction de hGH à l'Institut Pasteur
	1975: Conférence d'Asilomar: dangers des OGM (MGM): mise au point de mesures de sécurité définissant des règles précises
	1978 – 1980: Obtention des premiers MGM synthétisant l'insuline, l'hormone de croissance (hGHet l'interféron
	1980: Brevet accordé à une bactérie dégradant le pétrole ( <i>Diamond</i> ; USA)
	1981: Commercialisation des premiers kits de diagnostic utilisant des anticorps monoclonaux
	1982: Commercialisation de l'insuline humaine recombinante
	1983: Première plante transgénique: le tabac (Belgique)
	1985: Découverte des « empreintes génétiques » (Jeffrey: Grande Bretagne)
	1985: Autorisation de mise sur le marché de hGH obtenue par génie génétique
	1987: Plantes transgéniques résistantes aux insectes (via <i>Bacillus thuringiensis</i> ), aux herbicides.
	1988 – 1989: OGM à l'essai: soja, riz, maïs
1990: Directives européennes pour la dissémination délibérée et la commercialisation des OGM	
1990: Premier essai de thérapie génique: traitement d'une immunodéficience sévère (SCID)	
1992: Transformation du blé (modification de la composition en glucides et acides gras)	
1992: Premier vaccin transgénique commercialisé en Europe: vaccin contre l'hépatite B	
XXI <sup>ème</sup> siècle	2001: Séquençage du génome humain
	2003: Carburants obtenus à partir de biomasse (Biodiesel, bioéthanol, biométhane): les « biocarburants »: dénomination adoptée par le Parlement Européen
	2008: Biocarburants de 2 <sup>ème</sup> génération: projet « Futurol » exploitation de l'éthanol cellulosique en ayant recours à des plantes non comestibles
	2013: Biocarburants de 3 <sup>ème</sup> génération: algocarburants à partir de microalgues marines (cyanophycées)
	2010: Utilisation de l'hémoglobine de l' <i>Arenicola marina</i> pour améliorer la conservation des greffons
	2010: Technique d'édition du génome CRISPR-Cas9 (Emmanuelle Charpentier – France et Jennifer Doudna – USA). Applications: thérapies géniques
	2016: Mise sur le marché d'exopolysaccharides (EPS) produits par des bactéries isolées de sources thermales ( <i>BiotecaI</i> ): Domaines agroalimentaire, cosmétologique
	2019: Dix traitements par thérapie génique pour des maladies rares du sang, de la vision, des muscles et certains cancers, reçoivent une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis ou en Europe
2019: Utilisation du "forçage génétique" dérivée de CRISPR-Cas9 pour modifier génétiquement des moustiques (paludisme)	

## JEU

**Questions :** Au Moyen Age, les Aztèques faisaient fermenter le *nixtamal*, un processus libérant des acides aminés tels que la lysine ou le tryptophane assurant un régime dépourvu de protéines animales.

Le *nixtamal* était obtenu par traitement par une solution alcaline (eau de chaux) des grains de :

- blé
- maïs
- riz

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 101

### RÉPONSES DU JEU 65 (L'OPÉRON 98) :

- Le scientifique qui présenta, le 27 décembre 1854, une note à l'Académie des sciences affirmant que « l'air est le véhicule des agents morbides » est Edmée **Voizot**

### Documentation

- **Théorie des miasmes - Wikipedia**

- **Miasma Analysis** *Jahangir Satti*, Medical Physicist at Albany Medical College Boston, USA, 2010.

- **Competing Theories of Cholera** *Pelling M. Cholera, Fever and English Medicine, 1825-65*, 1978.

- **Avant Pasteur** : les théories de Voizot – J. Boucher - Revue d'Histoire de la Pharmacie, 1933



Jean-Paul BRUNET

# La première transplantation de cœur de porc chez l'homme

Le vendredi 7 janvier 2022 un Américain de 57 ans s'est réveillé avec un cœur de porc battant dans sa poitrine.

Pour la première fois un porc génétiquement modifié est utilisé comme donneur d'organe pour l'homme. L'intervention s'est déroulée le 7 janvier de 8h30 à 17h30.

C'est au centre médical de l'Université du Maryland que David Bennett a accepté de jouer le rôle de pionnier. Son cœur a été remplacé par celui d'un porc d'un an et de 120 kg, modifié génétiquement et élevé spécifiquement à cette fin. « *Ce n'est rien de moins qu'un miracle* », a déclaré son fils Bennett Jr, deux jours après l'opération chirurgicale qui va prolonger la vie de son père.

Entre 1960 et 1985, plusieurs transplantations de cœurs de babouin et de chimpanzé avaient déjà été réalisées chez des receveurs humains, en particulier par le Professeur Barnard, le pionnier des transplantations mais les interventions avaient toutes abouti au décès des patients dans les jours qui suivirent.

En décembre 2021 une transplantation d'un rein de porc transgénique a été effectuée pour la première fois chez un receveur qui était en état de mort cérébrale avant l'intervention. Le patient a été maintenu quelques jours en vie, pour tester l'évolution de la greffe, aucun signe de rejet du rein transplanté n'étant observé.

Bennett avait été jugé inéligible pour une pompe cardiaque artificielle en raison d'une arythmie incontrôlable et il n'était pas non plus éligible sur la liste d'attente des sujets en attente d'allogreffe de cœur, n'étant pas assez discipliné; il avait manqué des rendez-vous médicaux et interrompu les médicaments qui lui étaient prescrits. Depuis on a découvert qu'il y a 33 ans David Bennett avait



L'équipe de Bartley Griffith, le chirurgien, lors de l'opération

été condamné à 10 ans de prison pour avoir poignardé un homme: est-ce aussi pour cela qu'il n'était pas éligible à un don d'organe?

Pour réussir l'intervention, il fallait en plus d'un bon patient – un volontaire qui n'avait pas d'autres options médicales – le soutien du système hospitalier et trois approbations distinctes de la *Food and Drug Administration* (L'hôpital et l'établissement universitaire n'ont pas révélé le coût de la procédure, mais ont pris en charge tous les frais non couverts par l'assurance).

C'est le 15 décembre 2021 que Bennett a accepté d'examiner la procédure. Les responsables de l'Université du Maryland se sont empressés d'adresser à la FDA, le 20 décembre, une demande d'autorisation pour « une utilisation compassionnelle » afin de réaliser l'intervention.

Le porc transgénique, fourni par la société *Revivacor*, qui élève des porcs pour la transplantation, a été modifié au niveau de 10 gènes distincts avant la naissance. 3 gènes porcins ont été inactivés, le plus important est le gène codant  $\alpha$  1,3-galactosyl-transférase (GalT): GalT catalyse chez

presque tous les mammifères, sauf les primates, la glycosylation de glycoprotéines et glycolipides membranaires créant, à la surface des cellules endothéliales du transplant porcine, un épitope Gal  $\alpha$  (1-3) gal. Cet épitope est reconnu, lors des xéno-transplantations chez l'homme, par des anticorps naturels (représentant 1% des Ig circulantes). Ces anticorps, après activation du complément, sont responsables d'un rejet aigu du greffon. 6 transgènes ont, par ailleurs, été ajoutés au génome du porc donneur, parmi lesquels 3 gènes codant des protéines régulatrices du complément humaines (CRP): CD55, CD46 et CD49: ces protéines humaines exprimées par les cellules

endothéliales du cœur transplanté limitent les lésions dues à l'activation du complément. Un dixième gène a été inactivé pour limiter la croissance du porc, afin que son cœur ait une taille convenable pour pouvoir être transplanté. Suite à ces modifications le cœur du porc transgénique risquera moins d'être rejeté mais comme pour chaque transplantation un traitement immunosuppresseur sera nécessaire.

## JEU

La première xéno-transplantation chez l'homme a été réalisée en

- 1682 : greffe d'un fragment d'os de chien utilisé pour réparer le crâne d'un noble russe blessé
- 1906 : transplantation d'un rein de porc
- 1920 : greffe de tissu de testicules de singe à des hommes âgés

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 102



Le cœur du porc donneur en cours d'extraction



Bartley Griffith et David Bennett après l'opération

## RÉPONSES DU JEU 66 (L'OPÉRON 100):

La bonne réponse est la réponse 2 :

Le *nixtamal* était obtenu par traitement par une solution alcaline de grains de maïs

## Documentation

1. J.Y. Le Déaut. Synthèse de la Mission d'étude en Caroline du Nord et à Philadelphie - L'émergence des biotechnologies « Pour une nouvelle politique industrielle ». *Leem. Étude sur les bio médicaments en France* (2004).
2. Maxime Lamotte, Paul Duvigneaud. *Biotechnologies Encyclopedia Universalis* (2007)
3. Le développement des biotechnologies : quelques repères historiques CRDP d'Alsace
4. J. Gerbore, J.B. Guyon, A. Dreux-Zigha, F. Terrisse, E. Ranouille, J.Y. Berthon, E. Filaire - Ces biotechnologies qui révolutionnent notre société



# Hépatite B : une histoire évolutive des migrations humaines depuis dix millénaires



Jean-Paul BRUNET

Le virus de l'hépatite B (VHB) et l'homme, son principal hôte, partagent une longue histoire. En retraçant l'évolution du VHB et de ses variants sur plus de 10 000 ans, des chercheurs ont reconstitué le trajet des grands mouvements migratoires de l'humanité.

En 2018, des traces du virus de l'hépatite B (VHB) ont été découvertes sur des squelettes humains, datant parfois de plus de 5000 ans. Arthur Kocher, de l'institut Max-Planck, en Allemagne, et une équipe internationale ont étudié l'ADN viral présent dans des squelettes humains datés de 10 500 à 4 000 ans, ce qui a permis de retracer les grandes lignes d'une évolution intimement liée à celle des populations humaines.

A ce jour, 300 millions de personnes sont infectées et porteuses chroniques du VHB. Et près d'un million de personnes décèdent chaque année des conséquences de l'infection virale (cirrhose et cancer du foie).

Il existe 9 variants du VHB, ayant chacun une répartition géographique caractéristique : les formes H et F sont majoritaires en Amérique, les formes A et D en Europe et en Asie centrale, les formes B et C en Océanie et en Asie du Sud-Est, la forme E en Afrique.

Le VHB se transmet par des contacts étroits (voie sanguine, sexuelle, périnatale et salivaire). La propagation d'un variant du virus atteste donc d'interactions étroites entre deux populations. À l'inverse, deux populations possédant des variants différents interagissent peu. Comment expliquer la diversité actuelle du virus de l'hépatite B, d'un continent à l'autre ?

Les chercheurs ont déterminé la vitesse d'apparition des mutations des variants actuels et des variants anciens du VHB prélevés sur 137 fossiles provenant de populations eurasiennes et américaines. Ils ont ainsi déterminé l'« horloge moléculaire » du virus et établi que le dernier ancêtre commun à tous les variants datait de

seulement 20 000 à 12 000 ans, c'est-à-dire de la dernière période glaciaire.

La suite de l'histoire a été établie grâce à une analyse phylogénétique. Au début de l'Holocène, il y a environ 12 000 ans, 2 lignées de virus se séparèrent : les branches amérindienne et eurasienne. A cette époque, un réchauffement climatique fit monter le niveau de la mer et le détroit de Béring, reliant l'Europe et l'Amérique du Nord fut submergé, interrompant les échanges entre les deux continents. Les virus infectant les premiers Américains suivirent leur propre évolution conduisant, des milliers d'années plus tard, aux formes actuelles H et F.

Parallèlement, l'évolution du VHB en Eurasie subit plusieurs rebondissements. Au Mésolithique (entre 12 000 et 8 000 ans), de nouveaux variants se propagèrent. Les échanges entre populations de chasseurs-cueilleurs provoquèrent des contaminations, de l'Anatolie jusqu'à l'Europe de l'Ouest. Puis, entre 8 000 et 7 000 ans, ces variants disparurent soudainement, supplantés par un nouveau variant, appelée WENBA « *Western-Eurasia Neolithic-to-Bronze-Age* », qui envahit toute l'Eurasie. Cette propagation fut si rapide qu'elle semble instantanée dans le registre fossile et la région d'origine du variant WENBA n'a pas pu être localisée précisément. Ce virus est retrouvé presque exclusivement chez les agriculteurs du Néolithique. L'agriculture se propageait grâce à de grands courants migratoires du Moyen-Orient vers l'Europe de l'Ouest. Il est probable que les premiers agriculteurs aient apporté, en plus de leur savoir-faire, leur propre variant du VHB.

Pendant 4 000 ans, le variant WENBA resta majoritaire en Europe. Cette fois, l'évolution du virus ne suivit pas un autre courant migratoire qui alla des steppes de l'Est vers l'Europe de l'Ouest.

Le pool génétique humain actuel en Europe est constitué de trois grandes composantes (une héritée des chasseurs-cueilleurs mésolithiques, une des agriculteurs néolithiques et la dernière de populations venues des steppes d'Asie centrale à l'âge du Bronze), chacune associée à une migration humaine. Or l'histoire phylogénétique du VHB n'est pas concernée par cette dernière migration, ce qui montre que les migrations n'apportèrent pas systématiquement une nouvelle version du virus.

Lors du deuxième millénaire avant notre ère, le variant WENBA fut supplanté par de nouvelles lignées du virus : les formes A et D que nous connaissons aujourd'hui. Ces derniers sont plus virulents que WENBA. La propagation fulgurante de ces derniers variants témoigne de nouveaux mouvements migratoires. Or l'Europe, à cette époque, connut de grands bouleversements : de nombreux conflits armés éclatèrent, les sociétés de l'âge du Bronze s'effondrèrent à l'Est, la civilisation des Terramares disparaissait d'Italie...

Les épidémies d'hépatite B sont-elles l'une des causes de ces bouleversements ou l'un de ses marqueurs ? Les recherches récentes, faute de données suffisantes, ne permettent pas de conclure...

## JEU

La prévalence de l'hépatite B chronique en France est estimée à :

- 0,03 % (135 000 personnes)
- 0,30 % (135 000 personnes)
- 0,60 % (270 000 personnes)

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 102

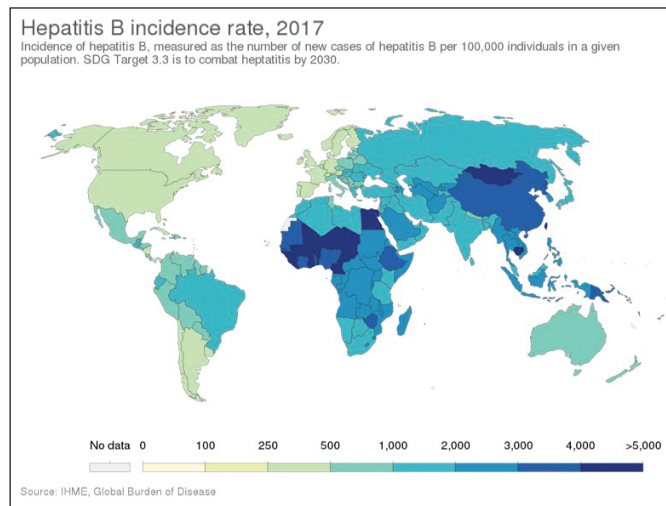


Figure 1 – Incidence de l'hépatite B, mesurée comme le nombre de nouveaux cas d'hépatite B pour 100 000 personnes dans une population donnée.

Figure 2 – Répartition géographique des anciens génomes du VHB au cours de différentes périodes, colorées par lignée. Science, 8 octobre 2021 (DOI: 10.1126/science.Abi5658)

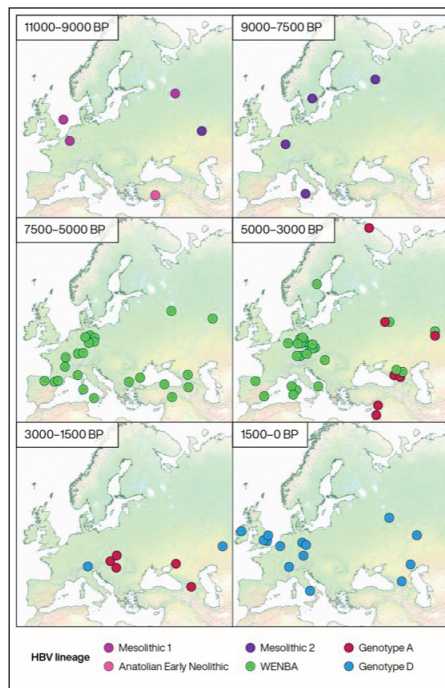


Figure 3 – Un chercheur prélève de l'ADN dans une dent, à l'institut Max-Planck des sciences de l'histoire humaine. © Raffaella Bianco

## RÉPONSES DU JEU 67 (L'OPÉRON 101) :

La bonne réponse est la réponse 1 : La première xénotransplantation chez l'homme a été réalisée en

1682 : greffe d'un fragment d'os de chien utilisé pour réparer le crâne d'un noble russe blessé

## DOCUMENTATION

"A pig's heart has given an ex-con a second chance, but is it ethical?" Karen Weintraub – USA Today – 19 janvier 2022

Première mondiale d'une xélogreffe du rein d'un cochon sur un humain – Céline Deluzarche – Futura Santé – 24 octobre 2022

Xélogreffes - Wikipedia



Jean-Paul BRUNET

## La viande cultivée in vitro viande de l'avenir ?

Depuis 30 ans, chercheurs et entrepreneurs évoquent la possibilité de réaliser de la viande artificielle. En 2020, pour la première fois, la création de produits alimentaires issus de la culture *in vitro* de cellules animales fut très médiatisée. Le procédé utilisé, inspiré de l'ingénierie tissulaire et des techniques médicales de régénération des organes, consiste à prélever des cellules souches sur un animal, à les faire proliférer et se différencier en cellules musculaires dans un milieu de culture avant que les cellules s'arriment à des micro-supports ou à des « échafaudages » pour, finalement, former des amas de cellules ou des fibres. En 2021, la société *Aleph Farms* annonça avoir réussi à reproduire du faux-filet grâce à un procédé d'impression 3-D de cellules. Selon la *Food tech*, les projets de « viande *in vitro* » permettraient de résoudre différents problèmes liés aux modes d'élevage intensifs et à la consommation de produits carnés : émissions de gaz à effet de serre, bien-être animal, risques sanitaires et propagation des zoonoses, etc. En théorie, à partir d'une seule biopsie, la prolifération exponentielle des cellules permettrait de produire l'équivalent de la consommation annuelle mondiale de viande.

C'est au début des années 2010 qu'a eu lieu le passage « viande *in vitro* » de la recherche fondamentale à l'économie des *startups* et du capital-risque. Après s'être longtemps limité au monde universitaire, le projet trouva alors un écho du côté de la Silicon Valley, auprès d'acteurs partagés entre optimisme technologique et catastrophisme écologique. Mark Post, professeur de physiologie impliqué dans un projet néerlandais, reçut ainsi un financement de Sergey Brin, cofondateur de Google. En 2013, à Londres, eut lieu la dégustation publique du premier « burger » issu de cellules cultivées *in vitro*, pour un coût estimé de 250 000 €. Ce « burger » de 2013 montrait la faisabilité technique du projet (*proof of concept*). Par la suite, de nombreuses *startups*, investirent le marché en Californie, puis aux Pays-Bas et en Israël avec, pour ce pays, des accords commerciaux passés avec la Chine en matière de *clean tech* (innovations tournées vers la réduction de l'empreinte écologique). En France, on compte trois projets liés à la « viande *in vitro* » en particulier la société « *Gourmey* » pour la production d'un foie gras de synthèse.

À l'échelle mondiale, fin 2019, 32 initiatives, à différents états d'avancement, étaient soutenues pour un montant de 166 millions d'euros. L'effectif total qui dépasse en 2022 les 100 entreprises augmente régulièrement. Les travaux visent à imiter la chair de différents animaux : bœuf, poulet, poisson, crustacés. Certaines sociétés adoptent une orientation « premium » (wagyu, thon rouge, foie gras), mais la plupart se positionnent sur le créneau des « viandes hachées », faiblement structurées.

Même si un certain flou concernant les procédés utilisés entoure les technologies choisies et les résultats obtenus à l'échelle préindustrielle, la commercialisation est avant tout soumise à l'obtention d'autorisations de mise sur le marché. En Europe, dans le cadre du règlement *Novel Food*, les dossiers présentés devront, entre autres, lever les doutes sur l'utilisation d'hormones de synthèse ou d'OGM, et « démontrer que le matériel utilisé (plastique, biomatériaux), le milieu de culture avec ses nombreux composants, les cellules animales utilisées, etc., ne présentent aucun danger ». Une deuxième incertitude concerne le droit d'appeler le produit de remplacement « viande ». La législation américaine semble se diriger vers une telle reconnaissance, sous certaines conditions, mais il pourrait en aller autrement en Europe, où les réglementations requièrent de démontrer l'équivalence nutritionnelle entre viande naturelle et viande *in vitro*. Un problème particulier concerne le sérum de veau

fœtal (SVF). Utilisé classiquement dans les milieux de culture, le SVF apporte hormones et facteurs de croissance nécessaires à la prolifération et la différenciation des cellules. Il représenterait plus de 90% des coûts de production des milieux de culture. De plus, se posent des problèmes éthiques pour obtenir ce sérum (il faut abattre des vaches gestantes) et de régularité de composition. Deux millions de veaux fœtaux sont ainsi utilisés chaque année dans la collecte de SVF, totalisant environ 800 000 litres de SVF produits par an. L'élaboration de milieux ne recourant pas à ce sérum semble possible mais les publications scientifiques sur le sujet restent rares. La séricine issue du ver à soie *Bombyx mori* sera peut-être une protéine prometteuse : à elle seule, elle stimule la prolifération des cellules reproduisant partiellement l'action du sérum ; la séricine conduira sans doute à la découverte d'autres protéines aux propriétés biologiques similaires qui pourraient être utilisées pour remplacer le SVF dans les applications de viande cultivée. Il faut par, ailleurs, rappeler que l'utilisation d'hormones et de facteurs de croissance est interdite en Europe pour l'élevage : qu'en est-il des milieux de culture en contenant ? Le choix des cellules souches utilisées pour réaliser la viande de synthèse détermine leur capacité à proliférer. Pour aller au-delà de 50 générations et tirer parti du potentiel de croissance exponentielle des cellules, il faudrait adapter aux animaux d'élevage les connaissances obtenues sur les animaux-modèles utilisés en laboratoire, et mettre au point des lignées « immortalisées », par manipulation génétique. Une telle option s'appuyant sur le principe des OGM est controversée, mais tentante pour contourner certaines impasses techniques et gagner la « course au marché ». Des dérives sont par ailleurs toujours possibles : les cellules souches à l'origine des lignées cellulaires cultivées pour la production de viande *in vitro* peuvent être de n'importe quelle origine... On pourrait ainsi consommer la viande issue

d'une cellule d'un de ses congénères sans parler de cannibalisme (?) voire de l'une de ses propres cellules ! L'autophagie serait d'ailleurs idéale pour la nutrition selon Nicolas Morin - Forest un des trois fondateurs de la *start-up* parisienne de viande cultivée « *Gourmey* ».

En France, c'est le foie gras de synthèse qui semble le produit le plus abouti parmi les viandes issues de la culture *in vitro* « *Le foie gras traditionnel traverse une crise existentielle* », déclare Nicolas Morin-Forest, qui veut exploiter le déficit attendu du marché du foie gras (limitation, voire interdiction du gavage). Le produit de *Gourmey* est fabriqué à partir de cellules souches de canard récoltées à partir d'un seul œuf fécondé. Testé récemment en aveugle par des gourmets (!) le foie gras de culture a été très apprécié tant par son aspect que par son goût, préféré à la plupart des foies gras naturels goûtés en parallèle. Le coût de ce foie gras sera moins prohibitif que les autres viandes artificielles. « *Nous sommes dans une fourchette en € à trois chiffres par kilogramme mais nous allons passer à la fourchette à deux chiffres* », explique Morin-Forest. « *Gourmey* » vient de lever 10 millions de dollars de fonds d'amorçage auprès d'investisseurs tels que Point Nine et Air Street Capital, ainsi que de la Commission européenne et de la banque publique d'investissement française Bpifrance.

### JEU

Question : Depuis le premier steak haché in vitro apparu en 2013 (250 000 €), le coût à la production a diminué. Il est en 2022, pour un steak haché de 100 g de :

- 120 €
- 60 €
- 45 €

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 104

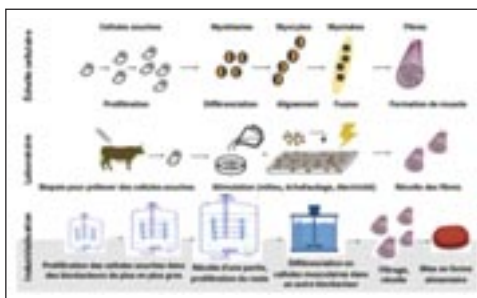


Figure 1 – Les trois échelles d'obtention de la « viande in vitro » (cellulaire, banc d'essai, industrielle)



Figure 2 – Foie gras de synthèse



Figure 3 – Les fondateurs de « *Gourmey* » (Nicolas Morin-Forest, au milieu)



Figure 4 – Le premier steak haché produit in vitro par Mark Post en 2013

### RÉPONSES DU JEU 68 (L'OPÉRON 102) :

La bonne réponse est la réponse 1 La prévalence de l'hépatite B chronique en France est estimée à 0,03 % : en 2020 avec (135 706 personnes en 2020) dans la population de 18-75 ans en France métropolitaine. Avec ce niveau de prévalence globale la France fait partie des pays de faible endémie pour l'infection par le VHB.

### DOCUMENTATION

*Ten millennia of hepatitis B virus evolution* - Arthur Kocher, Luka Papac, Rodrigo Barquera, Felix M. Key, Maria A. Spyrou, *Science* 374, 182–188 (2021)  
Données récentes sur l'hépatite B en France - René MIGLIANI, MesVaccins.net, Janvier 2020



# Les gènes protecteurs contre la peste bubonique



Jean-Paul BRUNET

De tous temps les maladies infectieuses ont exercé une pression sélective dans l'évolution de l'espèce humaine. Récemment des scientifiques ont ainsi identifié des gènes protecteurs contre la pandémie dévastatrice de peste bubonique appelée peste noire qui a sévi en Europe, Asie et Afrique il y a près de 700 ans. Face à une pandémie d'une telle ampleur – la peste noire a tué 30 à 50 % de la population (25 millions de victimes en Europe) – il y a nécessairement eu chez l'Homme une sélection en faveur d'allèles protecteurs. Tout avantage sélectif apparu par mutation fut ainsi transmis à la descendance des sujets résistants.

Le bacille de la peste *Yersinia pestis*, est un des agents infectieux les plus virulents pour l'homme. Les résultats d'études récentes permettent de mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la pathogénicité de ce microorganisme, ainsi que les réponses immunitaires déclenchées chez l'homme après infection par cette bactérie.

Les chercheurs ont cherché à découvrir si au Moyen-Âge *Yersinia pestis* avait permis de sélectionner chez l'homme des gènes protecteurs contre la peste bubonique. Ils ont ainsi analysé des échantillons d'ADN anciens extraits des restes d'individus, enterrés à Londres, avant, pendant ou après la peste noire. Particulièrement bien conservés et datés ces restes humains ont été découverts dans plusieurs cimetières londoniens. D'autres échantillons ont été prélevés dans cinq lieux de sépulture au Danemark. En comparant l'ADN datant de plusieurs siècles de victimes et de survivants de la peste noire, les scientifiques ont identifié des différences génétiques clés responsables de la survie ou du décès des malades et l'évolution du système immunitaire des descendants de ces individus.



Fig 1 – Cimetière londonien de la peste noire d'East Smithfield (1348 - 1349)

206 échantillons extraits d'ADN ancien ont permis d'identifier plusieurs *loci* impliqués dans la sensibilité ou la résistance au bacille de la peste. Les chercheurs ont, en particulier, mis en évidence un taux de survie nettement plus élevé (de l'ordre de 50 % en plus) chez les sujets homozygotes pour un allèle particulier du gène *ERAP 2* (situé sur le chromosome 5). Le gène *ERAP 2* code une enzyme : l'aminopeptidase *ERAP 2* (*Endoplasmic reticulum aminopeptidase 2*) qui joue un rôle central dans la présentation des antigènes par les molécules du CMH I aux lymphocytes T CD8+. Cette aminopeptidase dégrade, dans le réticulum endoplasmique, à leur extrémité N-terminale, des protéines libérant des peptides antigéniques. Il existe plusieurs variants de l'enzyme, d'activités différentes, codées par des allèles du gène *ERAP 2* : la « bonne » copie du gène coderait pour une enzyme très active générant un répertoire plus vaste de peptides antigéniques présentés aux lymphocytes T CD8 +. Ces lymphocytes jouent un rôle important dans la défense immunitaire contre *Y. pestis* en limitant la multiplication intracellulaire de la

bactérie, notamment dans les macrophages, et les lésions tissulaires. Dans le cas de la peste, ce mécanisme expliquerait la meilleure survie des sujets porteurs de cet allèle à l'état homozygote. Cela a été démontré *in vitro* en étudiant l'interaction entre *Y. pestis* et les cellules immunitaires exprimant différents allèles du gène *ERAP 2*.

L'avantage sélectif associé aux allèles sélectionnés témoigne de l'impact que peut avoir un seul agent pathogène sur l'évolution du système immunitaire. Cet avantage est pourtant à nuancer à notre époque, maintenant que la peste a pratiquement disparu (restant endémique aux USA) et que des traitements limitent sa gravité. Les allèles protecteurs du gène

*ERAP 2* sont aujourd'hui associés à une susceptibilité accrue à plusieurs maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Javier Pizarro – Cerda, un des contributeurs aux études réalisées conclut en affirmant que « L'identification d'*ERAP2* renforce l'idée que ce qui permet de survivre à une époque peut altérer la survie à une autre époque. » La citation d'Axel Kahn lors d'une émission radiophonique sur le transhumanisme pourrait compléter cette conclusion « on ne peut pas prévoir quelles séquences d'ADN seront favorables à l'humanité, à l'avenir ».

## JEU

Question : Où est apparue la peste noire qui a sévi au milieu du XIV<sup>ème</sup> siècle ?

- en Chine
- aux Indes
- en Asie centrale

RÉPONSE DANS L'OPÉRON 105



Fig 2 – Aspect de colonies de *Y. pestis*, sur gélose chocolat supplémentée à 25 °C, au bout de 72 heures.

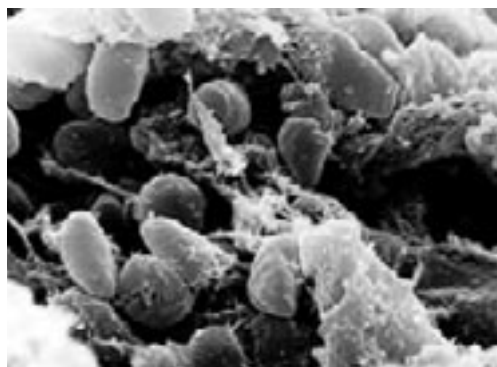


Fig 3 – *Yersinia pestis* observé en microscopie électronique



Fig 3 – Enterrement de victimes de la peste noire à Tournai. Les Chroniques de Gilles Li Muisis (1272-1352)

## RÉPONSES DU JEU 69 (L'OPÉRON 103) :

La bonne réponse est la réponse 3 : depuis le premier steak haché *in vitro* apparu en 2013, le coût à la production n'a cessé de diminuer. Il était, début 2022, pour un steak haché de 100 g de 45 €. D'ici quelques mois il est prévu de le commercialiser à moins de 10 €

## DOCUMENTATION

- 1- « La viande *in vitro*, une voie exploratoire controversée » - Pascale Mollier - INRAE - Janvier 2021
- 2- « La viande *in vitro*: cultiver des cellules musculaires à destination alimentaire » - Florent Bidaud - Centre d'Etudes et de Prospective - Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation - Mai 2021
- 3- « Lab-Grown Foie Gras Receives French Government Support, Tastes Delicious » Agnieszka de Sousa et Géraldine Amiel - Bloomberg.com - juillet 2021

## Le chromosome Y en voie de disparition ?



Jean-Paul BRUNET

Le sexe des mammifères est habituellement déterminé par un gène situé sur le chromosome Y. Mais le chromosome Y humain se dégrade progressivement et pourrait disparaître dans le futur.

Chez l'homme, comme chez les autres mammifères, habituellement, les femelles ont deux chromosomes X et les mâles, un X et un Y. Le chromosome X contient environ 950 gènes qui ont des fonctions variées sans rapport avec la détermination du sexe. Le chromosome Y contient seulement 55 gènes et de nombreuses séquences d'ADN non codant ; il joue un rôle important grâce à un « gène maître » qui déclenche le développement des organes spécifiques du mâle chez l'embryon. Chez l'homme, 12 semaines après la conception, ce gène active d'autres gènes qui contrôlent le développement des testicules. Les testicules embryonnaires fabriquent ainsi de la testostérone faisant du fœtus un futur garçon.

Ce gène « maître » a été nommé *Sry* (« sex region on the Y ») en 1990. Il fonctionne en activant le gène *Sox9*, qui joue un rôle clé dans la détermination du sexe mâle chez tous les vertébrés, même s'il ne se situe pas toujours sur des chromosomes sexuels. La protéine SRY codée par le gène *Sry* est normalement indispensable à la production de testostérone. La plupart des mammifères ont un chromo-

sosome X avec ses nombreux gènes et un chromosome Y possédant seulement quelques gènes dont le gène *Sry*. Mais des scientifiques ont constaté avec étonnement que l'ornithorynque d'Australie possédait des chromosomes sexuels complètement différents des autres mammifères : la paire XY est constituée de 2 chromosomes ordinaires, de même taille avec des gènes homologues. Cela suggère que les chromosomes X et Y des mammifères étaient similaires à l'origine (homologues sur toute leur longueur). Cela signifie que le chromosome Y a perdu 900 de ses gènes actifs en 166 millions d'années, au cours desquelles l'homme et l'ornithorynque ont évolué séparément. Cela représente une perte d'environ cinq gènes par million d'années.

Déjà deux lignées de rongeurs ont perdu leur chromosome Y ainsi que la séquence *Sry* : il s'agit du campagnol taupe d'Europe de l'Est et du *Tokudaia* du Japon. Le chromosome X existe toujours, mais en un seul exemplaire pour les deux sexes qui ont un caryotype  $2n = 25, XO/XO$ . La détermination du sexe est encore mal comprise chez les campagnols taupes. Par contre, chez *Tokudaia* qui comprend trois espèces en voie de disparition, vivant au Japon, la plupart des gènes du chromosome Y se trouvent maintenant sur d'autres chromosomes. Mais le gène *Sry* n'a pas été retrouvé. Cependant des séquences

spécifiques du génome des mâles *Tokudaia osimensis*, absentes chez les femelles, ont été identifiées ; il s'agit en particulier d'une duplication d'une séquence d'ADN située en amont du gène *Sox9*, la séquence *Enh14* située sur le chromosome 3 (séquence possédant seulement 17 000 paires de bases sur les 3 milliards du génome).

La séquence d'ADN dupliquée *Enh14* active le gène *Sox9* stimulant sa transcription en réponse à l'expression du gène *Sry*. Cette duplication permet à *Sox9* de s'exprimer sans participation du gène *Sry*.

Le chromosome 3 devient donc chez *Tokudaia osimensis* un chromosome sexuel.

La possibilité de disparition imminente – du point de vue de l'évolution – de notre chromosome Y a fait naître des spéculations sur notre avenir. Même si certains lézards et serpents, espèces exclusivement femelles, se reproduisent par parthénogenèse asexuée, ceci serait impossible chez l'homme (et les autres mammifères), car nous avons au moins 30 gènes « à empreinte » essentiels qui ne fonctionnent que s'ils proviennent du père via le génome d'un spermatozoïde.

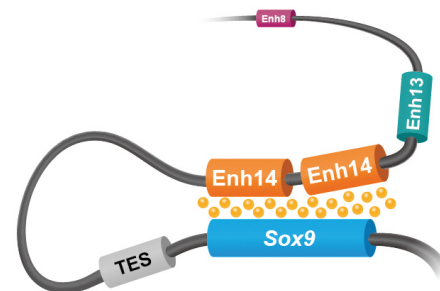
Pour nous reproduire, nous avons donc besoin de spermatozoïdes, ce qui signifie que la disparition du chromosome Y pourrait entraîner l'extinction de la race humaine... sauf si comme chez *Tokudaia* un nouveau gène qui déterminerait le sexe apparaissait chez l'homme !

### Question :

Les 55 gènes actuels du chromosome Y humain, au rythme actuel, pourraient disparaître d'ici

- 11 000 années
- 110 000 années
- 11 000 000 années

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 106

Figure 1 : *Tokudaia osimensis*Figure 2 : la séquence *Enh14* située sur le chromosome 3 de *Tokudaia osimensis*

### RÉPONSES DU JEU 70 (L'OPÉRON 104) :

La bonne réponse est la réponse 1 : La peste noire qui a sévi au milieu du XIV<sup>ème</sup> siècle est probablement apparue en Chine ; l'épidémie a ensuite gagné l'Europe par l'intermédiaire des routes de la Soie .

### DOCUMENTATION

**The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia** - Maria A. Spyrou, Lyazzat Musralina, Guido A. Gneccchi Ruscone, Arthur Kocher, Pier-Giorgio Borbone - *Nature* - Vol 606 - 23 juin 2022  
Evolution of immune genes is associated with the Black Death - Jennifer Klunk, Tauras P. Vilgalys, Christian E. Demeure - *Nature* - Vol 611 - 19 octobre 2022



# 72

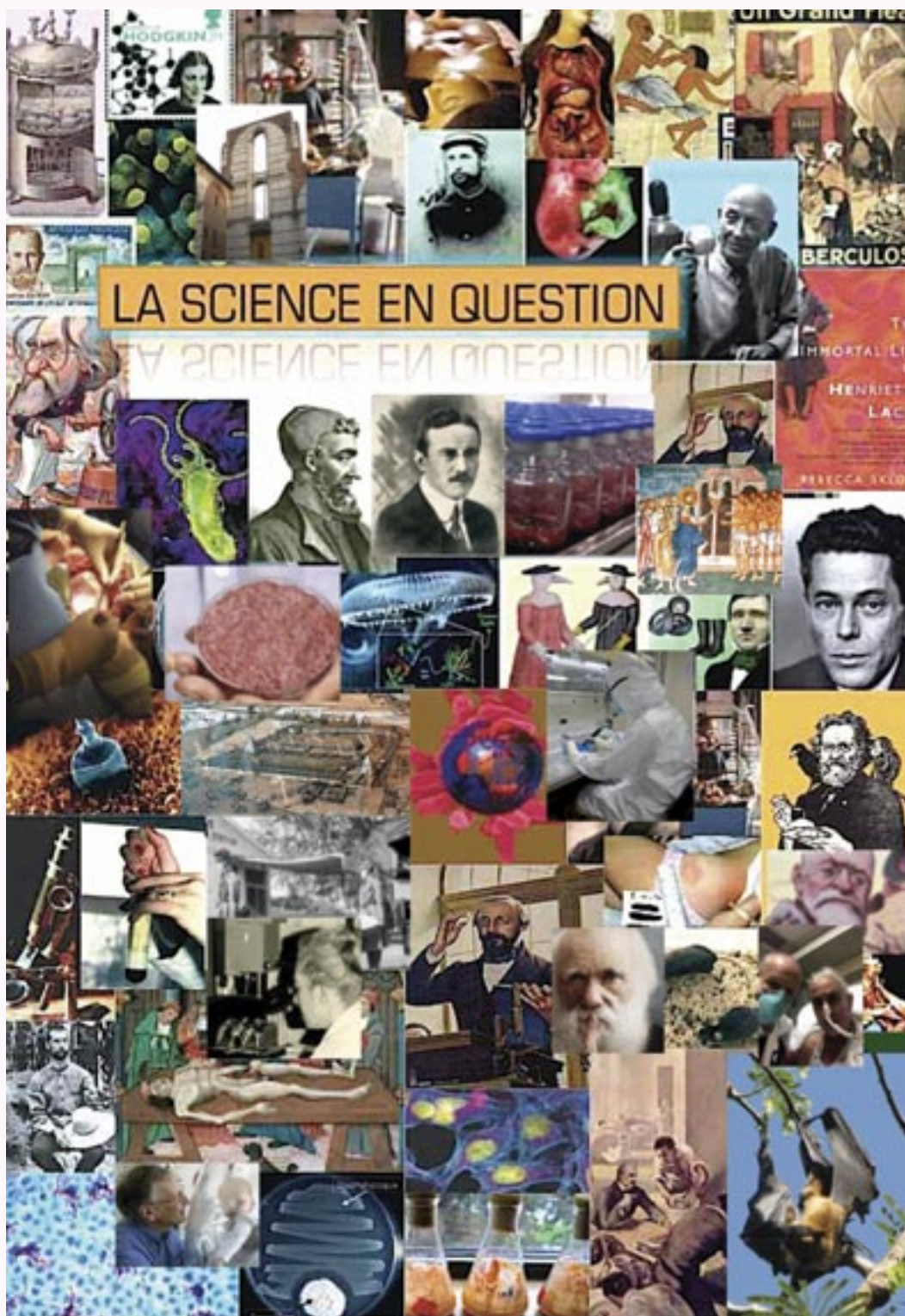
## LA SCIENCE EN QUESTION

# Le Quiz de la Science en Question



Jean-Paul BRUNET

« La Science en Question » est une rubrique qui a été créée en 2005 par Jean- Pierre GUEHO qui a œuvré pendant de très nombreuses années pour l'OPÉRON. La première page de « La Science en Question » figure dans le numéro 35 de L'OPÉRON paru en 2005. Chaque rubrique est assortie d'un jeu sous forme de quiz.



Nous avons choisi de vous proposer un quiz reprenant des questions extraites de la rubrique « La Science en Question » depuis sa création.

N°	QUESTION	RÉPONSE 1	RÉPONSE 2	RÉPONSE 3
1	La prévalence de l'hépatite B chronique en France est estimée a :	0,03 % (13 500 personnes) ?	0,30 % (135 000 personnes) ?	0,60 % (270 000 personnes) ?
2	La première xénotransplantation chez l'homme a été réalisée en :	1682 ?	1906 ?	1920 ?
3	Un scientifique du XIXème siècle affirma que «l'air est le véhicule des agents morbides » : de qui s'agit-il :	Edmée VOIZOT ?	Émile DUCLAUX ?	Charles RICHET ?
4	Sous le règne de Saint-Louis, en 1260, la France comptait un nombre de ladreries (léproseries) de :	120 ?	340 ?	450 ?
5	Parmi ces trois virus, lequel présente la létalité la plus élevée :	le SARS-CoV-1 ?	le chikungunya ?	le virus H1N1 ?
6	Lequel de ces 3 pays a été déclaré indemne de la rage en premier :	les Pays Bas ?	la France ?	l'Allemagne ?
7	Le syndrome de Patau est une trisomie découverte en 1960. Elle concerne :	le chromosome 8 ?	le chromosome 13 ?	le chromosome 18 ?
8	NATTAN-LARRIER en 1905, propose un milieu pour cultiver le bacille de Koch : lequel :	Une gélose biliée d'œuf coagulé ?	Un gel constitué au sang glycérique ?	Une gélose glycinée ?
9	La pandémie de grippe de 1918 a été baptisée "grippe espagnole" parce que :	L'Espagne a été le premier pays européen touché par la maladie ?	L'Espagne est le pays européen où il y a eu le plus de cas de grippe en 1918 ?	L'Espagne était un pays neutre pendant la première guerre mondiale ?
10	Des essais cliniques de phagothérapie de phase 1 ont été réalisés en 2013 au Texas. Ils étaient orientés vers :	<i>Escherichia coli</i> ?	<i>Campylobacter</i> ?	<i>Listeria</i> ?
11	En 2003, une mission de la NASA devait explorer une planète pouvant héberger des extraterrestres : est-ce :	Encelade ?	Europe ?	Titan ?
12	La possibilité de conserver les vins par chauffage a été proposée au XIXème siècle par :	Alfred VERGNETTE-LAMOTTE ?	Nicolas APPERT ?	Jean-Antoine GERVAIS
13	Les spécialistes médicaux existaient chez les Égyptiens : quelle spécialité est décrite ci-dessous ?	ophtalmologiste ?	gastroentérologue ?	gynécologue ?
14	Au pied de la tombe de granite de Gaston RAMON l'inventeur des anatoxines, une palme de bronze porte seulement deux mots : lesquels ?	"PRO AETERNO" (pour l'éternité) ?	"PLUS ULTRA" (encore et au-delà) ?	"PRO HUMANITATE" (pour l'Humanité) ?
15	Combien de temps s'est-il écoulé entre les premiers diagrammes de rayons X de l'insuline et la résolution de sa structure :	34 ans ?	13 ans ?	7 ans ?
16	La technique d'immunodiffusion double bidimensionnelle a été mise au point par :	MANCINI, CARBONARA et HEREMANS (1965) ?	GRABAR et WILLIAMS (1954) ?	OUCHTERLONY (1958) ?
17	Pierre DESNUELLE reconnu pour ses travaux sur la lipase pancréatique fut membre du jury de la première session de l'agrégation de Physiologie-Biochimie sous la présidence de l'IG Albert OBRE en :	1959 ?	1962 ?	1965 ?
18	Le parvovirus 19 est longtemps resté inconnu et l'infection chez l'enfant simplement appelée «cinquième maladie». Quel nom donnent les Japonais à cette maladie ?	Maladie du soleil couchant ?	Maladie du clown ?	Maladie de la pomme ?
19	Les travaux d'Élie METCHNIKOFF sur les ferments lactiques ont inspiré le fondateur d'une grande société agroalimentaire : laquelle ?	Danone ?	Chambourcy ?	Yoplait ?
20	Nombreuses ont été les inventions de YERSIN, le découvreur du bacille de la peste : il aurait pu faire fortune avec une d'elles : laquelle :	le xographe, pour déterminer le sexe d'un futur poussin ?	le kola-cannelle, élixir de longue vie ?	le picno-dilatomètre, pour mesurer la densité du latex
21	Les récepteurs Toll (TLR) se lient sélectivement à différents composants microbiens. Le récepteur qui reconnaît le LPS est-il :	Le TLR2 ?	Le TLR4 ?	Le TLR5 ?
22	En 2011, Certaines questions d'un sujet de concours de Biochimie – Génie biologique concernaient les papillomavirus. Ce sujet était celui :	du Concours	de l'Agrégation ?	du CAPET ?
23	"La vie et l'œuvre de Ignace-Philippe SEMMELWEIS" qui mit en évidence les infections nosocomiales est le sujet de la thèse de doctorat en médecine soutenue en 1924 par un futur médecin/écrivain. S'agit-il de :	Georges DUHAMEL ??	Louis-Ferdinand DESTOUCHES (CELINE) ??	Henri MONDOR ??



24	Parmi ces trois propositions sur l'échinococcose alvéolaire humaine, lesquelles sont exactes :	C'est une infestation due à la larve d'Echinococcus multilocularis, ténia des canidés ?	C'est une maladie dont les premières manifestations viscérales se manifestent 6 semaines après l'infestation ?	L'homme se contamine par voie orale ?
25	La consommation quotidienne d'un aliment riche en sulforaphane permettrait de se protéger contre l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> . Il s'agit :	de brocolis frais ?	de feuilles de luzerne ?	d'avocats ?
26	Pour obtenir une souche consanguine de souris (souris génétiquement identiques aux chromosomes sexuels près) il faut accoupler des frères et des sœurs murins pendant au minimum :	10 générations consécutives ?	20 générations consécutives ?	30 générations consécutives ?
27	Combien de lauréats du Prix Nobel de médecine ont écrit un article dans L'OPÉRON :	un ?	deux ?	aucun ?
28	Le rôle vecteur de la puce du rat ( <i>Xenopsylla cheopis</i> ) dans la transmission de la peste du rat à l'homme a été mis en évidence en 1897 par :	Noël BERNARD (1875-1971) ?	Paul-Louis SIMOND (1858-1947) ?	Joseph VASSAL (1867-1957) ?
29	Déjà au XVIII <sup>e</sup> siècle, un anatomiste de l'école vétérinaire d'Alfort présentait de véritables corps humains et animaux issus de cadavres. Il s'agit de :	Claude BOURGELAT	Philibert CHABERT (1737-1814) ?	Honore FRAGONARD (1732-1799) ?
30	En 1905, grâce aux progrès de la microscopie, le spirochète responsable de la syphilis, le "tréponème pâle", fut identifié par :	Alfred DONNE à la Faculté de Médecine de Paris ?	Élie METCHNIKOFF et Émile ROUX, à l'Institut Pasteur	Fritz SCHAUDINN et Erich HOFFMAN au Département de Zoologie de Berlin ?
31	Un chercheur a fait des essais de vaccination anticharbonneuse avant l'équipe de PASTEUR en utilisant le chauffage associé à un antiseptique. Il s'agit :	du médecin Casimir DAVAINE ?	du vétérinaire Henry TOUSSAINT ?	du vétérinaire Auguste CHAUVEAU ?
32	En France, le premier "centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains" (CECOS) a été créé par Georges DAVID à l'Hôpital Bicêtre en :	1963 ?	1983 ?	1973 ?
33	Le virus chikungunya est transmis par piqûre de :	<i>Anopheles gambiae</i> ?	<i>Aedes albopictus</i> ?	<i>Culex tigripes</i> ?
34	En 1897 un chimiste obtient une fermentation alcoolique du sucre de canne par un filtrat acellulaire de levures finement broyées ; Il s'agit de :	Eduard BUCHNER ?	Justus Von LIEBIG ?	Marcelin BERTHELOT ?
35	Le premier succès de la thérapie génique, a été obtenu par l'équipe :	du Pr Jean-Louis TOURAINE à l'hôpital Debrousse, à Lyon ?	du Pr Alain FISCHER à l'hôpital Necker-Enfants malades, à Paris ?	de Fyodor URNOV du Sangamo BioSciences en Californie ?
36	Pour réduire le risque de transmission de pathologies infectieuses lors d'une piqûre de tique, il est recommandé :	de retirer la tique le plus tôt possible à l'aide de pinces ou d'un crochet à tique ("tire-tic") ?	de retirer la tique le plus tôt possible après l'avoir anesthésiée avec de l'éther ?	d'attendre que la tique repue se détache spontanément ?
37	Rosalind FRANKLIN fut appelée la "terrible Rosy" et décrite comme un « personnage irascible et peu féminin » par :	Maurice WILKINS ?	James WATSON ?	Francis CRICK ?
38	Le premier chercheur à avoir présenté en 1840 des photographies réalisées à l'aide d'un microscope est :	Alfred DONNÉ (France) ?	Joseph J. WOODWARD (Amérique) ?	Charles BAKER (Angleterre) ?
39	Les premières souris transgéniques au cerveau fluorescent furent appelées :	souris "rainbow" ? réponse 1	souris "brainbow" ? réponse 2	souris "XFPs" n° réponse 3

## RÉPONSES DANS L'OPÉRON 107

### RÉPONSES DU JEU 71 (L'OPÉRON 105) :

La bonne réponse est la réponse 3 : Les 55 gènes actuels du chromosome Y humain, au rythme actuel, pourraient disparaître d'ici environ 11 000 000 années en tenant compte de la disparition constatée de 900 des gènes actifs du chromosome Y en 166 millions d'années

### DOCUMENTATION

- Incroyable : Un mammifère dont les mâles ne possèdent pas de chromosome Y par Camille Gaubert – Sciences et Avenir – 28/11/2022
- Sexual dimorphism in brain transcriptomes of Amami spiny rats (*Tokudaia osimensis*): a rodent species where males lack the Y chromosome Madison T. Ortega - BMC Genomics – 25 janvier 2019
- Turnover of mammal sex chromosomes in the *Sry*-deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of *Sox9* - Miho Terao – PNAS – 28 novembre 2022
- Chromosome Y: vers la fin du mâle? Natacha Triou - La Science CQFD - France Culture - Jeudi 26 janvier 2023

# L'ancêtre des cellules eucaryotes était-il plusieurs ?



Jean-Paul BRUNET

Comment les cellules eucaryotes sont-elles apparues ? une histoire chorale mettant en jeu de nombreux « acteurs » et d'étonnantes associations.

Formée il y a un peu plus de 4,5 milliards d'années, notre planète a rapidement vu apparaître la vie. Parmi les événements encore mystérieux figure l'avènement des premiers eucaryotes qui, malheureusement n'ont pas laissé de fossiles. Ces premiers eucaryotes ne ressemblent probablement en rien au portrait-robot dressé encore récemment par la plupart des scientifiques. Un événement caractéristique de l'évolution des eucaryotes, le développement des mitochondries, n'a pas suivi le scénario que l'on imaginait. Le premier « ancêtre » de tous les eucaryotes n'était peut-être pas une cellule unique, mais plutôt une population hétérogène de cellules qui échangeaient volontiers leur ADN par transfert horizontal (par opposition au transfert « vertical » de gènes, c'est-à-dire au fil des générations).

L'histoire des eucaryotes a débuté lorsqu'une archée s'est séparée des autres pour fonder un tout nouveau domaine de la vie. Il serait difficile de distinguer ce « premier ancêtre commun eucaryote » (noté FECA pour *first eukaryotic common ancestor*) des autres cellules, FECA n'avait encore ni noyau ni mitochondries pour fournir de l'énergie métabolique utilisable. On sait depuis longtemps que les mitochondries étaient des bactéries devenues des symbiotes internes des cellules archéennes. Les mitochondries sont très probablement nées d'un partenariat entre des archées et une famille de bactéries (les alphaprotéobactéries). Des archées vivaient en consommant des molécules organiques environnantes (acides gras...) et rejetaient de l'hydrogène, des électrons et d'autres métabolites que les bactéries utilisaient à leur tour. Une endosymbiose se serait ainsi établie. Ce modèle est dit de « flux inversé », car, dans le modèle antérieur, ce sont les bactéries qui fournissaient l'hydrogène nécessaire au métabolisme de l'archée.

De telles associations ont pu rendre plus favorable la croissance de quelques archées sur des petits substrats organiques (certaines archées modernes qui vivent sans oxygène et métabolisent les hydrocarbures dépendent des bactéries pour accepter les électrons produits par le métabolisme).

Au fil du temps, les transferts horizontaux de gènes provenant d'autres bactéries auraient fourni une plus grande partie de la machinerie du métabolisme des mitochondries tel que nous le connaissons. Des transferts de gènes entre les archées hôtes et leurs symbiotes bactériens auraient stabilisé l'association, la rendant irréversible, en un état eucaryote unifié permanent. Cette théorie n'explique pas l'origine d'autres organites importants, à commencer par le noyau. On ignore encore s'il est apparu avant ou après l'endosymbiose mitochondriale. En 2023, cependant, on a découvert dans les cellules d'une archée (*Archée d'Asgard*), *Lokiarchaeum ossiferum*, des filaments de structure hélicoïdale très similaire à celle de l'actine d'eucaryotes. Grâce à ces filaments, la membrane des archées peut se déformer et envelopper d'autres organites, tel que le noyau.

La genèse des eucaryotes reste cependant mystérieuse, car tous ceux vivant aujourd'hui sont issus d'un organisme déjà complexe. Au cours des millénaires, le FECA s'est transformé en dernier ancêtre commun eucaryote, ou LECA (pour *last eukaryotic common ancestor*), l'ancêtre de tous les eucaryotes, vivants ou éteints, connus ou inconnus. Le LECA est plus facile à imaginer, car il ressemblait probablement à certains eucaryotes microbiens actuels. Le LECA a longtemps été imaginé comme une cellule seule, l'Ancêtre avec un grand A. C'est probablement un erreur, le LECA aurait correspondu à plusieurs cellules, génétiquement hétérogènes, aucune n'étant dotée de toutes les caractéristiques propres aux eucaryotes d'aujourd'hui et qui auraient échangé des gènes. Quand on essaie de reconstruire les caractéristiques essentielles du LECA à partir de celles communes aux eucaryotes actuels, on se retrouve avec une cellule dotée d'un génome incroyablement grand et codant beaucoup trop de protéines.

Un problème similaire se pose avec la bactérie *Escherichia coli* : la comparaison des génomes de plusieurs souches révèle qu'elles ont des gènes différents : des variants de gènes, mais aussi des familles entières de gènes présentes ou absentes selon les lignées d'*E. coli*. Le génome de chaque bactérie compte de 4 000 à 6000 gènes : 2 à 3 000 se trouvent dans toutes les bactéries *E. coli* ; les autres gènes proviennent d'un ensemble d'au moins 89 000 gènes « accessoires » possibles. Ils ne sont pas indispensables, mais conditionnent la vie des bactéries rendant certaines souches virulentes ou inoffensives, tolérant différents habitats, ayant telle nourriture. Ces gènes accessoires sont transmissibles horizontalement d'une souche à l'autre. Les variations génomiques possibles de l'espèce sont appelées « pangénome » et jouent un rôle dans la vie des procaryotes autres qu'*E. coli*.

Comme le partage des gènes par transfert horizontal est beaucoup moins fréquent chez les eucaryotes, on a longtemps ignoré les pangénomes. Mais la situation évolue. Ainsi, une analyse des génomes de quatre espèces de champignons pathogènes a aussi mis en évidence des pangénomes : 10 à 20 % de leur génome sont composés de gènes accessoires responsables de caractéristiques

importantes comme la résistance à des fongicides. Même notre espèce a un pangénome. Lorsque le génome humain a été séquencé en 2000, on pensait avoir le génome de référence de tous les individus : c'était une erreur ; ainsi des travaux ont montré que 10 % des gènes de 910 personnes d'origine africaine ne figuraient pas dans le génome humain de référence. Les gènes manquants dans les génomes individuels font partie de la diversité génétique humaine.

Puisque les eucaryotes et les procaryotes actuels ont des pangénomes, les premiers eucaryotes en ont probablement eu : il ne faut plus considérer le LECA comme une cellule unique, mais comme une population de cellules différentes, pour remonter encore plus loin dans l'histoire de l'évolution, jusqu'aux mystérieux premiers eucaryotes. Des métabolismes différents étaient peut-être réalisés par différents individus de la population LECA, offrant la possibilité à l'« organisme » de coloniser davantage d'environnements. Ce serait la clé de la diversification rapide des eucaryotes. Une population variée de LECA répartie dans de nombreux environnements distincts aurait donné naissance à de nombreuses sous-populations semi-isolées susceptibles de se croiser. Un tel scénario favorise la diversification, comme on le voit aujourd'hui lorsque des espèces colonisent des îles. En l'absence de fossile ou de reste d'ADN, même les meilleures méthodes d'analyse génomique auront cependant du mal à remonter le temps pour révéler à quoi ressemblaient vraiment le LECA et son génome.

### Question :

En 2023, on a découvert un « Château de Loki » (source thermique) que les cellules d'une archée d'Asgard possédaient des filaments très similaires à l'actine d'eucaryotes. Où se trouve le château de Loki ?

- à Yellowstone (USA)
- en Scandinavie
- en Islande

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 108

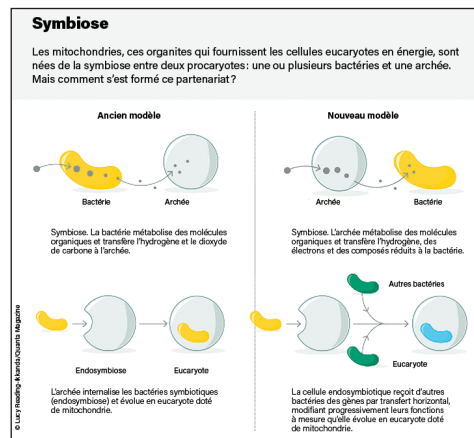


Figure 1 - L'endosymbiose

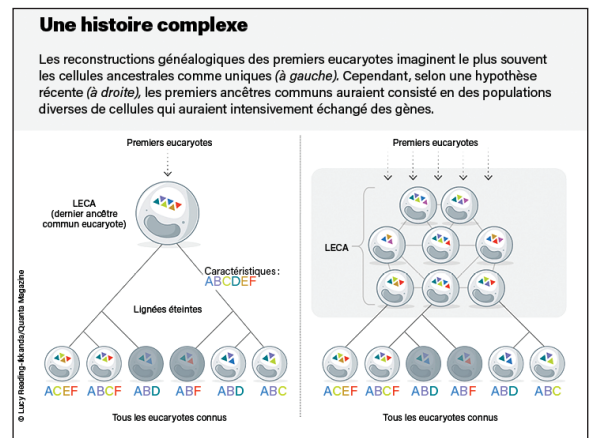


Figure 2 - Une histoire complexe

### RÉPONSE DU JEU 72 (L'OPÉRON 106)

Les bonnes réponses aux questions du Quizz de la Science en Question sont récapitulées ci-dessous :

N° Question	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
N° Réponse	1	1	1	2	1	1	2	2	3	1	2	2	3	3	1	3	2	3	1	1
N° Question	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
N° Réponse	2	1	2	1 et 3	1	2	1	2	3	3	2	3	2	1	2	1	2	1	1	





Jean-Paul BRUNET

# Comment le SARS-CoV-2 infecte le système nerveux central

Voici bientôt quatre ans qu'a débuté la pandémie de Covid-19. Les articles concernant le SARS-CoV-2 sont toujours nombreux et les découvertes récentes permettent d'en savoir à chaque fois un peu plus sur ce virus qui sera sans doute le plus étudié de tous les temps.

Ainsi pour la première fois, des chercheurs de l'Institut Pasteur viennent de mettre en évidence, dans un modèle animal, une caractéristique commune à plusieurs variants du SARS-CoV-2 : la capacité à infecter le système nerveux central. Les chercheurs ont montré que le virus peut infecter des neurones humains *in vitro*, et se déplacer à l'intérieur des axones. Il faut souligner que les symptômes neurologiques associés à une infection au SARS-Cov-2 ont changé suite aux mutations du virus et à l'apparition de nouveaux variants. Ainsi l'anosmie (perte d'odorat) qui était reconnue au début de la pandémie comme l'un des symptômes caractéristiques d'une infection est devenue moins fréquente lors des infections dues au variant Omicron/BA.1 apparu fin 2021. La variabilité des symptômes est-elle le signe d'une affinité plus ou moins forte du SARS-CoV-2 pour le système nerveux ? Chez un modèle animal, on a constaté que plusieurs variants du SARS-CoV-2 (le virus de Wuhan et les variants Gamma, Delta et Omicron/BA.1) peuvent accéder au système nerveux central et qu'ils y sont

localisés pendant la phase aiguë de l'infection. Les scientifiques ont ainsi observé que tous ces variants envahissent le système nerveux central et infectent les bulbes olfactifs, avant d'être transmis au cortex. Cette infection du bulbe olfactif (figure 1) est systématique et n'est pas liée à une manifestation clinique particulière telle que l'anosmie. Par contre une séquence génétique liée à l'anosmie a été identifiée dans le virus ancestral (Wuhan) : elle code pour la protéine ORF7ab : chez certains variants cette séquence est supprimée ou tronquée, l'incidence de la perte d'olfaction chez des animaux infectés est réduite sans modifier l'invasion des neurones cérébraux via les bulbes olfactifs.

« *L'anosmie et l'infection des neurones sont deux phénomènes décorrélés. Une infection même asymptomatique – et donc bénigne cliniquement – peut, ou non, être associée à une diffusion du virus dans le système nerveux.* » Les scientifiques ont aussi cherché à comprendre comment le SARS-CoV-2 réussit à parvenir jusqu'aux bulbes olfactifs, les neurones semblant être une voie idéale. Un système de culture cellulaire en microfluidique *in vitro* (figure 2) leur a permis d'obtenir des neurones humains organisés de manière particulière. Les neurones sont ainsi orientés de façon à pouvoir observer le transport des particules virales à l'intérieur de l'axone. On constate

ainsi qu'une fois à l'intérieur du neurone, le virus peut se déplacer dans les deux sens au sein de l'axone : en direction antérograde, du corps cellulaire vers les terminaisons de l'axone, ou en direction rétrograde, des axones vers le corps cellulaire. Cette observation a été faite pour tous les variants étudiés. L'infection cérébrale via les neurones du bulbe olfactif semble ainsi être une caractéristique commune à tous les variants du SARS-CoV-2.

La prochaine étape sera de comprendre, chez le modèle animal, si le virus est capable de persister dans le cerveau au-delà de la phase aiguë de l'infection et si la présence du virus pourrait induire chez l'homme une inflammation persistante et occasionner les symptômes persistants décrits dans les cas de Covid long, comme l'anxiété, la dépression et le brouillard cérébral.

### Question :

Depuis le début de la pandémie en décembre 2019, combien de cas de Covid ont été confirmés fin décembre 2023, tous variants du SARS-CoV-2 confondus :

- 970 millions
- 770 millions
- 570 millions

### RÉPONSE DANS L'OPÉRON 108

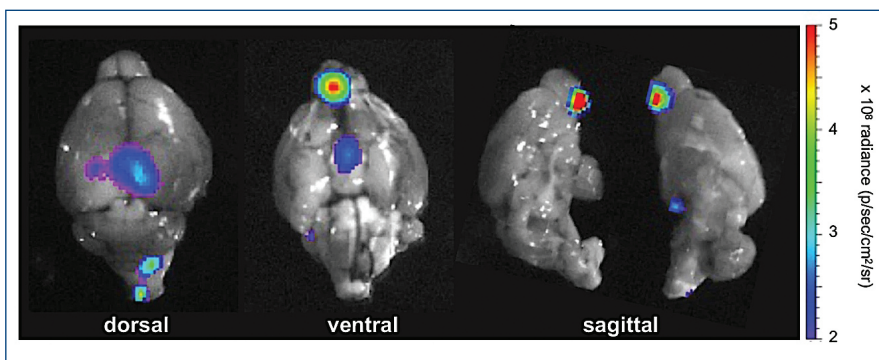


FIGURE 1 – Infection du bulbe olfactif du cerveau (hamster) par le SARS-CoV-2 marqué par la nanoluciférase

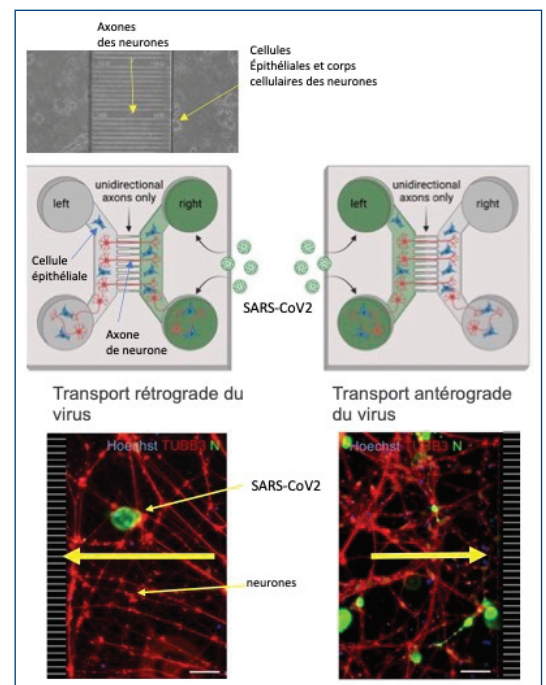


FIGURE 2 – Transport du SARS-CoV-2 par les axones

### RÉPONSE DU JEU 73 (L'OPÉRON 107)

- Le « Château de Loki » est une source thermique qui se situe au large de la Norvège : réponse 2 : en Scandinavie

### DOCUMENTATION

“Proposal of the reverse flow model for the origin of the eukaryotic cell based on comparative analyses of Asgard archaeal metabolism” *Anja Spang Nature Microbiology* volume 4, pages 1138–1148 (2019)

“Researchers Rethink the Ancestry of Complex Cells” *Christie Wilcox Quanta Magazine* 1 Avril 2019