



Jean-François Bach a été élu le 21 juin 2005 Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences



Jean-François Bach a été élu aujourd'hui, par ses pairs, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences. Il prendra ses fonctions à partir du 1^{er} janvier 2006, en remplacement de Nicole Le Douarin.

Né le 8 juin 1940, Jean-François Bach est Professeur d'Immunologie à l'Université René Descartes et dirige un laboratoire à l'hôpital Necker. A la fois médecin et chercheur, il a su remarquablement réussir la synthèse de ces deux activités qui se sont mutuellement enrichies tout au long de sa carrière.

Il a ainsi découvert la thymuline, une hormone du thymus assurant la maturation des lymphocytes T et mis en évidence le rôle des cellules T régulatrices dans le contrôle de la reconnaissance du soi. Passionné par la physiopathologie des affections auto-immunes, il a étudié tout particulièrement le diabète insulino-dépendant qui lui a inspiré de nouvelles approches thérapeutiques.

Ainsi, l'œuvre de Jean-François Bach, marquée par une grande originalité conceptuelle, fait de lui l'un des immunologistes les plus respectés à l'échelle internationale.

Mais le biologiste ne s'est pas arrêté là et a su garder une ouverture éclairée sur les liens subtils et mouvants entre Science et Société. Il s'est notamment impliqué dans l'organisation de la recherche et de l'enseignement des sciences au collège.

PJ 1 : Principales contributions scientifiques de Jean-François Bach.

PJ 2 : Curriculum Vitae

L'Académie des sciences compte deux Secrétaires perpétuels « chargés de la mise en oeuvre des décisions et des directives de l'Académie des sciences, de la Commission administrative et du Bureau », qui sont actuellement :

- le géologue Jean Dercourt pour la division des Sciences mathématiques et physiques, et leurs applications,
- la biologiste Nicole Le Douarin pour la division des sciences chimiques, naturelles, biologiques et médicales, et leurs applications.

Pour toute information, s'adresser à :

Délégation à l'Information Scientifique et à la Communication

Dominique Meyer, déléguée

Françoise Vitali-Jacob, chargée des relations avec la presse

Tél : 01 44 41 44 60 Fax : 01 44 41 45 50 Courriel : presse@academie-sciences.fr

Jean-François Bach : Hôpital Necker Tél : 01 44 49 53 73 bach@necker.fr

PRINCIPALES CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES de Jean-François BACH

Mes recherches se sont développées dans le champ de l'immunologie. Mes travaux ont été, avant tout, d'ordre expérimental chez la souris, en particulier dans les remarquables modèles spontanés de maladies auto-immunes que sont les souris lupiques NZB et les souris diabétiques NOD. Néanmoins, chaque fois que cela s'est révélé possible, j'ai pu transférer les résultats obtenus chez l'animal aux maladies humaines, notamment pour ce qui concerne les nouvelles stratégies d'immunothérapie. De cette intrication entre la recherche fondamentale, ses concepts et ses techniques, et l'investigation clinique découlent les progrès de la connaissance médicale. C'est Jean Hamburger qui m'a imprégné, au tout début de ma carrière scientifique, de sa vision moderne de la recherche médicale. J'ai eu la chance de m'y engager alors que les bases fondamentales de l'immunologie cellulaire commençaient tout juste à être appréhendées. Le développement rapide de cette nouvelle discipline m'a permis de m'entourer, au cours des quatre décennies de ma carrière, d'un nombre important de jeunes chercheurs grâce auxquels notre groupe a pu établir et maintenir jusqu'à aujourd'hui une présence internationale.

1. Découverte d'une hormone peptidique produite par le thymus

On connaissait depuis la fin des années 1950 le rôle central joué par le thymus dans la différenciation d'une des deux grandes catégories de lymphocytes, les cellules T, responsables notamment du rejet des greffes, de la défense contre les virus et certaines bactéries. On savait que cette différenciation dépendait d'interactions entre les précurseurs lymphoïdes issus de la moelle osseuse et l'épithélium thymique. Nous avons démontré l'existence d'une hormone produite par l'épithélium thymique, capable d'induire les principaux marqueurs de différenciation des lymphocytes T à la surface des précurseurs lymphoïdes. Nous avons isolé cette hormone à partir du sang circulant. Des quantités de peptide pur suffisantes pour le séquençage avec les techniques de l'époque furent obtenues à partir de plusieurs centaines de litres de sang de porc. Séquencée en 1977 l'hormone se révéla être un peptide de neuf acides aminés, couplé à du zinc. L'hormone synthétique stimule les réponses immunitaires dans différents modèles *in vitro* et *in vivo*. Son activité thérapeutique chez l'homme est démontrée dans certains déficits immunitaires et dans la polyarthrite rhumatoïde. Plus récemment, et de façon inattendue, il est apparu que l'hormone et certains de ses analogues, a une puissante activité analgésique au point qu'un de ces analogues est en cours de développement pharmaceutique dans cette indication.

2. Mise en évidence du rôle des cellules T régulatrices dans le contrôle de la reconnaissance du soi (l'auto-immunité)

Il existe chez tout individu normal des cellules T autoréactives reconnaissant des antigènes du soi, propres aux différents tissus de l'hôte. La question se posait de savoir comment cette autoréactivité est compatible avec l'absence de manifestations pathologiques en dehors des cas de maladie auto-immune avérée. Nous avons été les premiers à montrer au début des années 1980 que le principal mécanisme expliquant ce paradoxe est lié à l'existence de sous-populations de cellules T régulatrices qui s'opposent à la différenciation des cellules T pathogènes responsables des maladies auto-immunes. Ces observations, qui furent initialement obtenues dans le diabète auto-immun insulino-dépendant chez la souris, étaient à l'époque à contre courant du dogme selon lequel l'absence d'auto-immunité chez les individus sains ne pouvait s'expliquer que par l'élimination ou la paralysie des cellules T autoréactives pathogènes. Le concept d'immunorégulation est désormais bien établi et fait l'objet d'un très grand nombre de recherches fondamentales et appliquées. Nous avons poursuivi la caractérisation phénotypique et fonctionnelle des cellules T régulatrices intervenant dans le contrôle du diabète, de la gastrite et de la colite d'origine auto-immune. Nous avons récemment montré que, de façon surprenante, des sous-populations distinctes de cellules T régulatrices contrôlent la survenue de ces trois maladies. Nous avons aussi commencé à décrypter les gènes et les molécules impliqués dans ces phénomènes d'immunorégulation.

3. Un nouveau traitement du diabète insulino-dépendant pouvant conduire à la guérison de la maladie

Le diabète insulino-dépendant est une maladie fréquente et sévère dont le traitement est aujourd'hui encore uniquement palliatif et repose sur l'administration chronique d'insuline, incapable de prévenir les complications dégénératives, notamment vasculaires, de la maladie. La mise en évidence de l'origine auto-immune du diabète insulino-dépendant devait logiquement conduire à tenter d'arrêter le cours de la maladie par une action pharmacologique directe sur les lymphocytes T impliqués dans sa pathogénie. Nous avons réalisé en 1985 un essai thérapeutique randomisé démontrant pour la première fois, de façon incontestable, l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur (en utilisant la cyclosporine) chez des patients venant de déclarer un diabète. Des rémissions complètes et durables de la maladie furent obtenues. Malheureusement, le maintien des rémissions imposait la poursuite du traitement, ce qui était difficilement acceptable chez des jeunes malades qu'il n'était pas raisonnable d'exposer aux risques d'une immunosuppression prolongée. Nous avons donc décidé de rechercher de nouvelles méthodes permettant de restaurer la tolérance immunitaire au soi (en l'occurrence vis-à-vis des antigènes des cellules β des îlots de Langerhans productrices d'insuline). Nous avons atteint ce but en 1994 dans un modèle expérimental de diabète auto-immun, la souris NOD. La simple administration pendant 5 jours consécutifs, d'un anticorps monoclonal dirigé contre la chaîne du complexe CD3 lié au récepteur des cellules T pour la reconnaissance de l'antigène induit, chez des souris récemment devenues diabétiques, une rémission définitive de la maladie. Cette rémission fait intervenir pour l'essentiel des cellules T régulatrices du type de celles décrites plus haut, dépendantes d'une cytokine, le TGF- β (Transforming growth factor β). Ces résultats spectaculaires obtenus chez la souris nous ont conduits à mettre en place un protocole thérapeutique chez l'homme reposant sur les mêmes principes. Nous avons, depuis de très nombreuses années, dans le contexte de la transplantation d'organes, étudié le mode d'action et les effets secondaires des anticorps anti-CD3, qui furent les premiers anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique humaine, quelques années à peine après la découverte des hybridomes. L'utilisation des anticorps anti-CD3 dans les maladies auto-immunes était difficile à mettre en œuvre, en raison de leur fort pouvoir mitogénique, à l'origine d'effets secondaires sévères liés à une libération massive de cytokines. En nous appuyant sur l'accessibilité récente d'un anticorps génétiquement modifié non mitogénique, nous avons pu mettre en place un essai randomisé chez 80 patients diabétiques venant de déclarer leur maladie. Les résultats de cet essai, qui vont être incessamment annoncés à l'occasion de leur publication dans le *New England Journal of Medicine*, montrent que l'effet thérapeutique que nous avons décrit chez la souris est retrouvé chez l'homme. Soixante quinze pour cent des malades traités par l'anticorps anti-CD3 avant que le processus auto-immun ait totalement détruit leurs cellules β sont devenus insulino-indépendants et le sont encore 18 mois après un traitement de seulement une semaine par l'anticorps. Cette stratégie, qui ouvre, comme nous l'avons espéré la perspective d'une guérison de la maladie, devrait pouvoir concerner la majorité, sinon la totalité, des malades diabétiques récents le jour où l'information des médecins et des malades, encouragés par ces résultats, permettra un diagnostic plus précoce de la maladie. Des données expérimentales et cliniques nous indiquent également que cette même approche pourra être étendue à d'autres maladies auto-immunes que le diabète notamment à la sclérose en plaques, à la polyarthrite rhumatoïde, à la maladie de Crohn et au psoriasis.

4. Rôle de l'environnement dans l'augmentation de fréquence des maladies allergiques et auto-immunes dans les pays industrialisés

Des arguments épidémiologiques indiquaient depuis quelques années que l'augmentation de fréquence des maladies allergiques, et notamment de l'asthme, pouvait être liée à la diminution des infections observée, depuis plus de deux décennies dans les pays industrialisés. Nous avons réuni un ensemble d'arguments épidémiologiques, cliniques et surtout expérimentaux confirmant cette hypothèse et l'étendant aux maladies auto-immunes, en particulier au diabète insulino-dépendant et à la sclérose en plaques. Des expériences réalisées chez la souris NOD nous ont indiqué le rôle essentiel dans cet effet protecteur des infections de la stimulation des récepteurs Toll dont le rôle fondamental dans le déclenchement des réponses immunitaires a été initialement décrit chez la drosophile. Au delà de l'explication que cette hypothèse apporte à l'augmentation considérable de la fréquence de survenue des maladies allergiques et auto-immunes, et peut-être de certains lymphomes et leucémies, ces observations ouvrent des perspectives thérapeutiques importantes en fournissant l'espoir de pouvoir substituer aux infections « protectrices » l'administration de produits définis issus d'agents infectieux.

Cet intérêt pour le rôle de l'environnement dans l'étiologie des maladies auto-immunes nous avait déjà amenés à mettre en œuvre, et mener à bien, une campagne d'éradication du rhumatisme articulaire aigu aux Antilles françaises, qui a permis de faire disparaître cette maladie en moins de dix années. Cette pathologie était à l'origine de la majorité des maladies cardiaques acquises de l'enfant, au point de représenter une des premières causes d'hospitalisation dans les services de pédiatrie. Fait intéressant, dans ce cas particulier, l'environnement ne joue pas un rôle protecteur mais un rôle déclenchant : la maladie est due à l'existence de déterminants antigéniques communs entre les streptocoques et le tissu cardiaque.

5. Autres contributions

Parmi les autres contributions, il convient de noter particulièrement :

-la mise en évidence du premier marqueur des cellules T chez l'homme, les rosettes E formées par les hématies de mouton qui se fixent à un récepteur des lymphocytes T que l'on sait aujourd'hui être la molécule CD2.

-la démonstration des effets immunologiques de la thymectomie à l'âge adulte. On pensait initialement après les travaux de Jacques Miller que seule la thymectomie néonatale influençait les réponses immunitaires. Nous avons montré que la thymectomie réalisée chez la jeune souris adulte avait des effets importants sur certaines sous-populations lymphocytaires T exprimant des fonctions régulatrices.

-la mise en évidence d'un déficit de la sécrétion d'hormone thymique et des fonctions immunorégulatrices dans les maladies auto-immunes qui contribue à l'émergence et à la chronicité de ces maladies.

-la première démonstration de l'association d'une maladie auto-immune, la myasthénie, à un polymorphisme du gène codant pour l'antigène cible, le récepteur de l'acétylcholine.

-la mise en évidence de nouveaux gènes de prédisposition au diabète auto-immun chez la souris NOD.

-la dissection des spécificités et des activités fonctionnelles des autoanticorps impliqués dans le lupus érythémateux disséminé humain notamment des anticorps anti-ADN, anti-nucléosome et anti-protéine 2GPI, dont nous avons été les premiers à démontrer l'activité anti-coagulante. Ces travaux éclairent la pathogénie de cette maladie auto-immune complexe et sévère dont il apparaît que chaque manifestation pathologique est due à un autoanticorps particulier.

(mai 2005)

SELECTION DES PRINCIPALES PUBLICATIONS

de Jean-François BACH

BACH JF, ANTOINE B (1968). In vivo detection of immunosuppressive activity of anti-lymphocyte sera. *Nature*, 217(5129):658-659.

BACH JF, DARDENNE M, FOURNIER C (1969). In vitro evaluation of immunosuppressive drugs. *Nature*, 222(5197):998-999.

BACH JF, MULLER JY, DARDENNE M (1970). In vivo specific antigen recognition by rosette forming cells. *Nature*, 227(5264):1251-1252.

BACH JF, DARDENNE M, GOLDSTEIN AL, GUHA A, WHITE A (1971). Appearance of T-cell markers in bone marrow rosette-forming cells after incubation with thymosin, a thymic hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68(11):2734-2738.

BACH JF, DARDENNE M, DAVIES AJ (1971). Early effect of adult thymectomy. *Nature New Biol.*, 231(21):110-112.

BACH JF, DARDENNE M, PAPIERNIK M, BAROIS A, LEVASSEUR P, LE BRIGAND H (1972). Evidence for a serum-factor secreted by the human thymus. *Lancet*, 2(786):1056-1058.

DARDENNE M, ZABRISKIE J, BACH JF (1972). Streptococcal sensitivity in chronic glomerulonephritis. *Lancet*, 1(742):126-128.

ANDERSSON LC, HAYRY P, BACH MA, BACH JF (1974). Differences in the effects of adult thymectomy on T-cell mediated responses in vitro. *Nature*, 252(5480):252-254.

CHARREIRE J, BACH JF (1975). Binding of autologous erythrocytes to immature T-cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72(8):3201-3205.

BACH JF, DARDENNE M, PLEAU JM, ROSA J (1977). Biochemical characterisation of a serum thymic factor. *Nature*, 266(5597):55-57.

PLEAU JM, DARDENNE M, BLOUQUIT Y, BACH JF. (1977) Structural study of circulating thymic factor: a peptide isolated from pig serum. II. Amino acid sequence. *J Biol Chem.*, 252(22):8045-7.

DARDENNE M, PLEAU JM, MAN NK, BACH JF. (1977) Structural study of circulating thymic factor: a peptide isolated from pig serum. I. Isolation and purification. *J Biol Chem.*, 252(22):8040-4.

CHARPENTIER B, CARNAUD C, BACH JF (1979). Selective depression of the xenogeneic cell-mediated lympholysis in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 64(2):351-360.

PLEAU JM, FUENTES V, MORGAT JL, BACH JF (1980). Specific receptors for the serum thymic factor (FTS) in lymphoblastoid cultured cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77(5):2861-2865.

BORDIGONI P, FAURE G, BENE MC, DARDENNE M, BACH JF, DUHEILLE J, OLIVE D (1982). Improvement of cellular immunity and IgA production in immunodeficient children after treatment with synthetic serum thymic factor (FTS). *Lancet*, 2(8293):293-297.

DARDENNE M, PLEAU JM, NABARRA B, LEFRANCIER P, DERRIEN M, CHOAY J, BACH JF (1982). Contribution of zinc and other metals to the biological activity of the serum thymic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79(17):5370-5373.

SAVINO W, DARDENNE M, PAPIERNIK M, BACH JF (1982). Thymic hormone-containing cells. Characterization and localization of serum thymic factor in young mouse thymus studied by monoclonal antibodies. *J. Exp. Med.*, 156(2):628-633.

TRON F, JACOB L, BACH JF (1983). Murine monoclonal anti-DNA antibodies with an absolute specificity for DNA have a large amount of idiotypic diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80(19):6024-6027.

JACOB L, TRON F, BACH JF, LOUWARD D (1984). A monoclonal anti-DNA antibody also binds to cell-surface protein(s). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81(12):3843-3845.

ASSAN R, FEUTREN G, DEBRAY-SACHS M, QUINIOU-DEBRIE MC, LABORIE C, THOMAS G, CHATENOU D, BACH JF (1985). Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Lancet*, 1(8420):67-71.

DARDENNE M, SAVINO W, BERRIH S, BACH JF (1985). A zinc-dependent epitope on the molecule of thymulin, a thymic hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82(20):7035-7038.

JACOB L, LETY MA, LOUWARD D, BACH JF (1985). Binding of a monoclonal anti-DNA autoantibody to identical protein(s) present at the surface of several human cell types involved in lupus pathogenesis. *J. Clin. Invest.*, 75(1):315-317.

SAVINO W, MANGANELLA G, VERLEY JM, WOLFF A, BERRIH S, LEVASSEUR P, BINET JP, DARDENNE M, BACH JF (1985). Thymoma epithelial cells secrete thymic hormone but do not express class II antigens of the major histocompatibility complex. *J. Clin. Invest.*, 76(3):1140-1146.

CHATENOUD L, JONKER M, VILLEMMAIN F, GOLDSTEIN G, BACH JF (1986). The human immune response to the OKT3 monoclonal antibody is oligoclonal. *Science*, 232(4756):1406-1408.

CHATENOUD L, DUGAS B, BEAURAIN G, TOUAM M, DRUEKE T, VASQUEZ A, GALANAUD P, BACH JF, DELFRAISSY JF (1986). Presence of preactivated T cells in hemodialyzed patients: their possible role in altered immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83(19):7457-7461.

FEUTREN G, PAPOZ L, ASSAN R, VIALETTES B, KARSENTY G, VEXIAU P, DU ROSTU H, RODIER M, SIRMAI J, LALLEMAND A, BACH JF (1986). Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet*, 2(8499):119-124.

JACOB L, LETY MA, BACH JF, LOUWARD D (1986). Human systemic lupus erythematosus sera contain antibodies against cell-surface protein(s) that share(s) epitope(s) with DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83(18):6970-6974.

LAUSSAC JP, CUNG MT, PASDELOUP M, HARAN R, MARRAUD M, LEFRANCIER P, DARDENNE M, BACH JF. (1986) NMR study of thymulin, a lymphocyte differentiating thymic nonapeptide. Conformational states of free peptide in solution. *J Biol Chem.*, 261(17):7784-90.

BENDELAC A, CARNAUD C, BOITARD C, BACH JF (1987). Syngeneic transfer of autoimmune diabetes from diabetic NOD mice to healthy neonates. Requirement for both L3T4+ and Lyt-2+ T cells. *J. Exp. Med.*, 166(4):823-832.

BOITARD C, FEUTREN G, CASTANO L, DEBRAY-SACHS M, ASSAN R, HORS J, BACH JF (1987). Effect of cyclosporin A treatment on the production of antibody in insulin-dependent (type I) diabetic patients. *J. Clin. Invest.*, 80(6):1607-1612.

JACOB L, LETY MA, MONTEIRO RC, JACOB F, BACH JF, LOUWARD D (1987). Altered cell-surface protein(s), crossreactive with DNA, on spleen cells of autoimmune lupic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84(5):1361-1363.

JACOB L, LETY MA, CHOQUETTE D, VIARD JP, JACOB F, LOUWARD D, BACH JF (1987). Presence of antibodies against a cell-surface protein, cross-reactive with DNA, in systemic lupus erythematosus: a marker of the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84(9):2956-2959.

BOITARD C, BENDELAC A, RICHARD MF, CARNAUD C, BACH JF (1988). Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by anti-I-A monoclonal antibodies: transfer of protection by splenic T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85(24):9719-9723.

BOUGNERES PF, CAREL JC, CASTANO L, BOITARD C, GARDIN JP, LANDAIS P, HORS J, MIHATSCH MJ, PAILLARD M, CHAUSSAIN JL, BACH JF (1988). Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *N. Engl. J. Med.*, 318(11):663-670.

CUNG MT, MARRAUD M, LEFRANCIER P, DARDENNE M, BACH JF, LAUSSAC JP. (1988) NMR study of a lymphocyte differentiating thymic factor. An investigation of the Zn(II)-nonapeptide complexes (thymulin). *J Biol Chem.*, 263(12):5574-80.

BOITARD C, YASUNAMI R, DARDENNE M, BACH JF (1989). T cell-mediated inhibition of the transfer of autoimmune diabetes in NOD mice. *J. Exp. Med.*, 169(5):1669-1680.

JACOB L, VIARD JP, ALLENET B, ANIN MF, SLAMA FB, VANDEKERCKHOVE J, PRIMO J, MARKOVITS J, JACOB F, BACH JF, LE PECQ JB, LOUWARD D (1989). A monoclonal anti-

double-stranded DNA autoantibody binds to a 94-kDa cell-surface protein on various cell types via nucleosomes or a DNA-histone complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(12):4669-4673.

GARCHON HJ, BEDOSSA P, ELOY L, BACH JF (1991). Identification and mapping to chromosome 1 of a susceptibility locus for periinsulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature*, 353(6341):260-262.

BOITARD C, VILLA MC, BECOURT C, PHAM-GIA H, HUC C, SEMPE P, PORTIER MM, BACH JF (1992). Peripherin: an islet antigen that is cross-reactive with nonobese diabetic mouse class II gene products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89(1):172-176.

CAILLAT-ZUCMAN S, GARCHON HJ, TIMSIT J, ASSAN R, BOITARD C, DJILALI-SAIAH I, BOUGNERES P, BACH JF (1992). Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 90(6):2242-2250.

CHATENOUD L, THERVET E, PRIMO J, BACH JF (1994). Anti-CD3 antibody induces long-term remission of overt autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(1):123-127.

FERRAN C, DAUTRY F, MERITE S, SHEEHAN K, SCHREIBER R, GRAU G, BACH JF, CHATENAUD L (1994). Anti-tumor necrosis factor modulates anti-CD3-triggered T cell cytokine gene expression in vivo. *J. Clin. Invest.*, 93(5):2189-2196.

GARCHON HJ, DJABIRI F, VIARD JP, GAJDOS P, BACH JF (1994). Involvement of human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit gene (CHRNA) in susceptibility to myasthenia gravis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91(11):4668-4672.

SUBERBIELLE C, CAILLAT-ZUCMAN S, LEGENDRE C, BODEMER C, NOEL LH, KREIS H, BACH JF (1994). Peripheral microchimerism in long-term cadaveric-kidney allograft recipients. *Lancet*, 343(8911):1468-1469.

VAN ENDERT PM, TAMPE R, MEYER TH, TISCH R, BACH JF, MCDEVITT HO (1994). A sequential model for peptide binding and transport by the transporters associated with antigen processing. *Immunity*, 1(6):491-500.

VERNET-DER GARABEDIAN B, LACOKOVA M, EYMARD B, MOREL E, FALTIN M, ZAJAC J, SADOVSKY O, DOMMERGUES M, TRIPON P, BACH JF (1994). Association of neonatal myasthenia gravis with antibodies against the fetal acetylcholine receptor. *J. Clin. Invest.*, 94(2):555-559.

LARGER E, BECOURT C, BACH JF, BOITARD C (1995). Pancreatic islet beta-cells drive T-cell immune responses in the nonobese diabetic mouse model. *J. Exp. Med.*, 181(5):1635-1642.

VITTECOQ D, CHEVRET S, MORAND-JOUBERT L, HESHMATI F, AUDAT F, BARY M, DUSAUTOIR T, BISMUTH A, VIARD JP, BARRE-SINOUSSE F, BACH JF, LEFRERE JJ (1995). Passive immunotherapy in AIDS: a double-blind randomized study based on transfusions of plasma rich in anti-human immunodeficiency virus I antibodies vs. transfusions of seronegative plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92(4):1195-1199.

BACH JF, CHALONS S, FORIER E, ELANA G, JOUANELLE J, KAYEMBA S, DELBOIS D, MOSSER A, SAINT-AIME C, BERCHEL C (1996). 10-year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. *Lancet*, 347(9002):644-648.

JOUTEL A, CORPECHOT C, DUCROS A, VAHEDI K, CHABRIAT H, MOUTON P, ALAMOWITZ S, DOMENGA V, CECILLION M, MARECHAL E, MACIAZEK J, VAYSSIERE C, CRUAUD C, CABANIS EA, RUCHOUX MM, WEISSENBAACH J, BACH JF, BOUSSER MG, TOURNIER-LASSERVE E (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383(6602):707-710.

JOUTEL A, VAHEDI K, CORPECHOT C, TROESCH A, CHABRIAT H, VAYSSIERE C, CRUAUD C, MACIAZEK J, WEISSENBACH J, BOUSSER MG, BACH JF, TOURNIER-LASSERVE E (1997). Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet*, 350(9090):1511-1515.

LABERGE-LE COUTEULX S, JUNG HH, LABAUGE P, HOUTTEVILLE JP, LESCOAT C, CECILLON M, MARECHAL E, JOUTEL A, BACH JF, TOURNIER-LASSERVE E (1999). Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat. Genet.*, 23(2):189-193.

SHARIF S, ARRAEZA GA, ZUCKER P, MI QS, SONDHI J, NAIDENKO OV, KRONENBERG M, KOEZUKA Y, DELOVITCH TL, GOMBERT JM, LEITE DE MORAES M, GOUARIN C, ZHU R, HAMEG A, NAKAYAMA T, TANIGUCHI M, LEPAULT F, LEHUEN A, BACH JF, HERBELIN A (2001). Activation of natural killer T cells by α -galactosylceramide treatment prevents the onset and recurrence of autoimmune Type 1 diabetes. *Nat. Med.*, 7(9):1057-1062.

BACH JF (2002). The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.*, 347(12):911-920.

VON HERRATH M, BACH JF (2002). Juvenile autoimmune diabetes: A pathogenic role for maternal antibodies? *Nat. Med.*, 8(4):331-333.

ALYANAKIAN MA, YOU S, DAMOTTE D, GOUARIN C, ESLING A, GARCIA C, HAVOUIS S, CHATENOU L, BACH JF (2003). Diversity of regulatory CD4(+) T cells controlling distinct organ-specific autoimmune diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(26):15806-15811.

BELGHITH M, BLUESTONE JA, BARRIOT S, MEGRET J, BACH JF, CHATENOU L (2003). TGF- β -dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat. Med.*, 9(9):1202-1208.

BACH JF (2003). Regulatory T cells under scrutiny. *Nat. Rev. Immunol.*, 3(3):189-198.

BACH JF, BENDELAC A, BRENNER MB, CANTOR H, DE LIBERO G, KRONENBERG M, LANIER LL, RAULET DH, SHLOMCHIK MJ, VON HERRATH MG. (2004) The role of innate immunity in autoimmunity. *J Exp Med.*, 200(12):1527-31.

YOU S, SLEHOFFER G, BARRIOT S, BACH JF, CHATENOU L. (2004) Unique role of CD4+CD62L+ regulatory T cells in the control of autoimmune diabetes in T cell receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 101 Suppl 2:14580-5.

BACH JF. (2005) A Toll-like trigger for autoimmune disease. *Nat Med.*, 11(2):120-1.

Curriculum Vitae Jean-François BACH

Né le 8 juin 1940 à Yvré l'Evêque (72), France

Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre de la Légion d'Honneur

Titres universitaires

Docteur en médecine (1969)
Doctorat ès sciences (1970)
Professeur Agrégé (1981)
Professeur titulaire d'Immunologie (1984)

Responsabilités de Direction de Recherche et d'Enseignement

Directeur de l'Unité 25 de l'INSERM (1982-2002)
Directeur du DEA d'Immunologie de l'université Paris V (1998-2004)
Codirecteur du Master d'Immunologie des universités Paris V et Paris VII (2004-)

Académies

Membre de l'Académie des sciences (élu en 1985) (élu Correspondant en 1977)
Membre de l'Académie nationale de médecine (élu en 1990)
Membre de l'Académie de pharmacie (élu en 1990)
Membre de l'Académie Royale de médecine de Belgique (élu en 1994)

Distinctions scientifiques

Prix de la Société Européenne d'Investigation Clinique (1976)
Grand Prix de l'Académie des sciences (Prix Jaffé) (1976)
Médaille d'Or de la Société Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique (1978)
Prix du Rayonnement Français (1981)
Prix Antoine-Laurent Lavoisier de l'Université de Californie (1993)
Prix de l'Institut des Sciences de la Santé (1998)
Prix Barbara Davis de l'Université du Colorado (2000)

Activités éditoriales :

Rédacteur en Chef du Journal of Autoimmunity (depuis 1988)
Auteur d'un traité et d'un précis d'immunologie traduits en 5 langues.

Principales autres fonctions

Actuelles

Vice-Président de la Fondation pour la Recherche Médicale et Président du Comité de la Recherche
Membre du Conseil d'Administration de la Fondation Jean Dausset
Membre du Conseil d'Administration de l'Association Hubert Beuve Méry
Membre du Conseil d'Administration de la Fondation de la Maison de la Chimie
Secrétaire Général de la Fondation Day Solvay
Président du Comité de Relecture des programmes des Sciences au Collège
Membre de l'International Myasthenia Gravis Foundation
Membre du Comité de la Sécurité des Vaccins auprès de l'OMS

Passées

Président du Conseil Scientifique de l'Institut Gustave Roussy (1981-1987)
Vice-Président du Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur (1982-1984)
Président du Conseil Scientifique de la Ligue contre le Cancer (1987-1997)
Vice-Président de l'Université Paris V (1992-1995)
Président de la Sous-section d'Immunologie du CNU (1995-1997)
Vice-Président de la Société Internationale de Transplantation (1995-1996)
Membre du Conseil Scientifique de l'Assistance Publique (1995-2001)
Membre du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur de Lille (1999-2003)
Président du Comité d'Immunologie Clinique de l'IUIS (International Union of Immunology Societies) (2000-2002)