



ACADEMIE DES SCIENCES ET LETTRES DE MONTPELLIER

Séance du 11/04/2005
Conférence n°3904

DES CRISES SANITAIRES PAR EMERGENCE D'AGENTS BIOLOGIQUES NOUVEAUX

Par R. BAYLET

I - EMERGENCE ET CRISE SANITAIRES

Dans le titre de cet exposé deux termes sont à « accorder » au préalable, émergence et crise tant ils sont sur-employés pour des usages les plus divers.

1.1 - En infectiologie

« Emergence » traduit l'apparition récente d'un évènement ou d'une menace au-dessus d'un seuil jugé critique. Emergent des maladies biocliniques qui répondent à des catégories étiologiques différentes et sont soumises à des mécanismes spécifiques : maladies nouvelles ou réapparues ?

La nouveauté apparente des unes correspond à une augmentation de l'incidence d'une maladie étiologiquement et épidémiologiquement parfaitement identifiables donc d'une réémergence sous l'effet de déterminants environnementaux ou anthropiques. Telles les résurgences de certaines arboviroses : la dengue dans le Monde, la fièvre à virus Ebola en Afrique Noire.

La nouveauté réelle par contre sera définie par l'identification d'un agent biologique jusqu'alors inconnu en pathologie manifestant un caractère pathogène pour l'homme, responsable de cas biocliniques originaux se multipliant et diffusant selon un scénario épidémiologique spécifique encore imprévisible. Il s'agit d'une émergence vraie d'un agent non identifié à son apparition, pathogène pour l'homme, à l'avenir épidémiologique incertain.

Charles Nicolle déjà en 1928 écrivait : « *il y aura des maladies nouvelles, c'est un fait fatal...ce n'est qu'après une longue période de tâtonnement qu'on en dégagera le nouveau type pédagogique du tableau des affections déjà connues* ».

Ces maladies émergentes nouvelles soulèvent des inquiétudes justifiées et peuvent initier des crises sanitaires graves et durables.

1.2 - Crise

Pour le profane, crise est parfaitement définie dans ses manifestations les plus courantes

au médical elle est phase critique d'une manifestation cardiaque, de goutte, d'appendicite, dans le domaine de l'émotionnel elle est crise de nerf ou de colère, au sens métaphysique elle traduit tout moment de tension face à des difficultés existentielles.

plus significatif est son sens étymologique : Que signifie ce mot ? Au temps de Platon, krinein signifiait discriminer et décider. Chez les latins, krisis, était jugement et décision. L'essentiel du sens réside donc dans la notion d'une double obligation de juger et de décider.

Les chinois proposent un idéogramme plus expressif associant au caractère danger le caractère changement.

Dans une dynamique devenue classique toute crise est caractérisée par un enchaînement d'étapes :

- 1) Un évènement inattendu, venant d'ailleurs tombe sur nos têtes et menace notre santé collective. Le moment précis du surgissement d'un désordre, d'un dérèglement, rupture d'une routine et la remise en cause d'un équilibre.
un temps d'inquiétude, parfois le réveil de vieilles peurs des « pestes » des temps passés, l'annonce de l'apocalypse, l'appel à un messianisme du salut et de la désorientation des systèmes de veille sanitaire
- 2) un temps qui amène à une réflexion critique des causes et des solutions possibles alors que manquent les informations nécessaires à une prise correcte de décision.
Qui est-il, qui menace t-il, que va-t-il devenir, comment s'en protéger ?
- 3) le temps de décision : dans un climat d'incertitude il est devenu nécessaire de déployer des stratégies inventives pour une re-évolution vers un nouvel équilibre. Toute crise est crise intellectuelle car il est difficile d'interpréter les évènements vécus avec les instruments conceptuels du passé.
- 4) le quatrième temps est celui d'essais de solutions, d'ajustements successifs, parfois contradictoires et celui de la recherche névrotique de bouc émissaire et de procès.
- 5) dans un 5^{ème} temps de durée indéterminée, un nouvel équilibre s'installe, disons un compromis, cicatriciel ou encore évolutif.

Crise unit donc comme concentré d'explosif le caractère contingent accidentel : inédit, le caractère de nécessité : se protéger sans connaître, le caractère conflictuel : les peurs et réactions collectives irraisonnées

Les crises sanitaires peuvent être de différentes natures : crises de l'environnement (canicule), d'institutions (hôpital, école), de vie sociale (inégalités sociales de santé, violence)

Objet de la présente réflexion les crises initiées par des agents biologiques nouveaux, certaines vous les connaissez parce que les vivez ou avez vécues, d'autres parce que annoncées comme une menace.

Nous avons vécu en ce dernier quart de siècle :

- le Sida qui a bouleversé nos habitudes de vie sexuelle, nos pratiques du soin et du prendre soin, qui fait le malheur en différentes régions du monde.
- l'épidémie de vaches folles et l'émergence du prion en pathologie humaine qui ont bouleversé nos pratiques d'élevage, justifié l'abattage de millions de têtes de bétail, et nos habitudes alimentaires.
- Sont annoncées, en ce début de siècle, de nouvelles crises, naturelles : actives ou en gestation dans le Sud-Est asiatique ou de notre responsabilité : organismes génétiquement modifiés ou initiative bioterroriste.

II - ANALYSE DES CRISES SANITAIRES A AGENTS BIOLOGIQUES NOUVEAUX

II.1 - VIH – Sida

Le VIH-Sida a bouleversé la fin du XX^{ème} siècle et est responsable d'une crise sanitaire dramatique.

Si à son émergence en 1981 le Sida pouvait être considéré comme une maladie fatale, caractéristique de groupes sociaux particuliers – les quatre H de hémophile-transfusé, héroïnomane, haïtien, homosexuel-, progressivement il devait se présenter comme un évènement grave à visée expansive, à prétention mondialiste et menaçant pour chacun d'entre nous.

On ignorait alors les causes de la maladie (son étiologie), la découverte d'une étiologie rétro virale fut annoncée deux ans et demi après les premières observations cliniques. La mise au point et en œuvre d'un test de dépistage nécessita deux années supplémentaires (1.8.85).

A partir de 1985 le grand public a été tenu informé sur les modes de transmission : contact avec sang infecté et voie sexuelle... une information de grande puissance émotive, un appel à une responsabilisation amenant à choisir entre une liberté sexuelle pensée comme un droit jusque là et une contrainte moralisatrice pensée comme un contrôle social.

« Le Sida remettant en question des préjugés et des pratiques, allant fondamentalement au cœur de notre condition humaine », nous renvoyait à une représentation individuelle du destin, de la mort, à la peur de l'exclusion d'une normalité de vie, en nous laissant vulnérable devant une science en panne. Dans

ces aspects premiers, la crise a été profonde due avant tout à un problème d'incommunication sociale et à l'incapacité politique de la gérer en toute transparence.

Les décisions prises ont nécessité immédiatement dans la pratique médicale une réorganisation des soins, la sécurisation de l'acte transfusionnel, la modification des politiques de lutte contre les drogues injectables...

Les associations ont joué un rôle majeur dans la lutte contre les exclusions, les discriminations et dans l'éducation des patients et des publics.

Cette dramatique question de santé publique (30 000 décès) est devenue en 15 ans de procédures un véritable cauchemar judiciaire avec trois grands procès des hémophiles (1992), des ministres (1999), des acteurs de santé (2002), dossier clos en Juin 2003. Dans l'actualité, faisant à nouveau débat, le problème de la pénalisation de la transmission du VIH d'un porteur à son partenaire sexuel.

Vingt ans d'âge, c'est le bel âge pour le VIH-Sida actualisé dans des paysages épidémiologiques et sociaux très contrastés :

Ici, monde occidental, une crise apaisée parce que médicalisée avec une régression de la mortalité, la prévention efficace de la contamination néonatale mais en contrepartie la transformation d'une maladie mortelle en une infection chronique d'où un solde de 100 000 séropositifs sans sida auquel s'ajoutera quelques 1 500 nouvelles séropositivités annuelles (03), nombre traduisant un relâchement dans les comportements d'évitement en dépit de l'important effort éducatif sans cesse renouvelé.

Persistent les craintes d'une banalisation, d'un relâchement des comportements, la reprise du pouvoir médical thérapeutique se faisant au détriment de la relation éducative (des dialogues pour lever l'ignorance et obtenir la motivation de tous). Souhait que le Sida ne passe pas de mode... le réveil serait douloureux. Il faudrait en finir avec les discours fatalistes, accepter la responsabilité de nos comportements et sortir de la recherche obsessionnelle des fautes de l'organisation politique et sociale.

L'enquête Vespa permet de savoir comment vivent les personnes séropositives en France et quels bouleversements l'infection, chronique, a entraîné dans leur vie ; une « expérience éprouvante : l'annonce de la séropositivité, le suivi médical et les traitements qui, s'ils atténuent les conséquences de l'infection sur la santé, restent lourds à supporter et bousculent les perspectives d'avenir tant personnel que social ou familial... Ces personnes connaissent toutes, à des degrés divers une altération de leurs conditions de vie, notamment une baisse importante de l'activité professionnelle et un taux élevé d'invalidité » (Population et Santé n° 406). Elles vivent mal les discriminations au travail, des banques, de l'administration et de certains publics. De plus le sidéen déjà fatigué, désorienté, souvent solitaire, serait exposé à un vieillissement prématuré.

Là-bas, dans l'autre Monde que l'on dit du Sud, « l'ogre » Sida fait des ravages catastrophiques en l'absence de médicaments disponibles et accessibles : une prévision de 60 millions (au total) de décès en 2020, trois millions de décès par an, un solde de 40 millions de sujets vivants avec le Sida, renouvelé par un apport de 5 millions de nouveaux infectés par an. Un ogre démographique entraînant un déficit de 100 millions d'africains en 2012, des millions d'enfants orphelins, des économies dévastées, l'annulation des effets positifs des programmes de santé dont la PMI, un drame social effroyable.

Imaginez-vous vivant avec vos enfants dans un pays où (seulement) 20 % de vos rencontres sont séropositives sans espoir d'être traitées efficacement.

Que faudrait-il ?

- - que finisse le scandale du chantage thérapeutique, la « protection » des brevets de l'industrie pharmaceutique avec la bénédiction politique de super Etats... combien faudra t'il encore de sommets internationaux modèle Doha ou G8 pour finir un scandale qui nous renvoie à la double exigence d'équité et de solidarité. Ont-ils le droit de ne pas mourir ?
- - que l'aide internationale au Fond global Sida puisse répondre aux besoins de financement des programmes de lutte à hauteur de 7 milliards de \$ (1,5 seulement a été disponible).

Une situation épidémiologique intermédiaire : celle qui distingue l'Europe de l'Est

L'étude de l'ONU recense 850 000 cas en Russie 2003 chez les 15 à 29 ans. A l'horizon 2020, les scénarios extrêmes laissent prévoir de 4 à 14 millions de séropositifs, de 3 à 12 millions de décès, une perte d'un point de croissance économique. Le Sida aura plus d'impact sur la baisse de la population que la mortalité précoce et la baisse de la natalité.

Pour quel avenir ? L'épidémie en est encore au stade précoce de son développement :

- elle progresse dans l'attente d'un barrage vaccinal, des vaccins préventifs ont fait l'objet de plus de 70 essais sans succès, les vaccins thérapeutiques aux essais plus encourageants, diminuant la charge virale donc la gravité du Sida, restent sans effet sur l'infection.
- les malades peuvent bénéficier d'un important arsenal médicamenteux varié et performant qui n'a pas le pouvoir de neutraliser l'infection.

Mais cette force épidémique reste bien au-dessus de nos moyens financiers, jouant sur nos négligences et relâchements comportementaux

Egalement existe le risque permanent de l'acquisition de résistance aux médicaments et la crainte de l'émergence d'un variant de VIH plus pathogène, plus diffusible.

II.2 - Crise de la vache folle

Au début de 1988 une autodafé moyenâgeuse de 200 000 bovins atteints d'une encéphalopathie (ESB) dans la campagne anglaise, qui a entraîné finalement la destruction de quatre millions de bovins, un désordre économique de 6 milliards d'euros. C'était un problème vétérinaire !

Mais en 1996, l'annonce d'une probable contagiosité pour l'homme de la protéine-prion responsable de l'épizootie et de son rôle déterminant dans une forme clinique de Creutzfeldt Jakob (vMCJ), allait soulever de graves inquiétudes.

Suivit une période pleine d'incertitude quant à la nature singulière d'un agent infectieux bovin de type nouveau, quant à sa transmissibilité et à son pouvoir pathogène. Certes un drame humain limité à 150 cas notifiés à ce jour, qui n'a pas heureusement atteint l'ampleur pessimiste prédite (entre 10 000 et 80 000 cas).

Mais aussi en réaction nous avons vécu des craintes sur un aliment noble de notre alimentation, des colères motivées par l'utilisation des farines animales accusées d'avoir été à l'origine de l'EBS, pour nourrir des herbivores ! les enjeux dans les domaines de l'agroalimentaire, de l'élevage, de l'hygiène sanitaire étant considérable, le trouble de l'opinion des consommateurs, des éleveurs, entretenu par des flux d'informations contradictoires. La perplexité du politique indécis, enclin à la dissimulation et à des compromis nationaux et internationaux favorables aux intérêts du marché de la viande bovine au détriment de la santé humaine.

Les mesures de sécurité sanitaire –interdiction des farines animales dans l'alimentation des bovins, embargo des produits animaux suspects – de sécurité alimentaire –information du consommateur, traçabilité, vigilance – ont permis d'estomper la méfiance collective vis-à-vis de la viande et de retrouver en quelques longues années des comportements en conformité avec « l'absence de risque » annoncée. Les dispositions de « précaution » prises en urgence ont été progressivement remplacées par une législation primaire sur le contrôle et la prévention des ESB.

La Cour de Justice de la République a enquêté sur la part de responsabilité de quatre ministres français de l'Agriculture considérant recevables les plaintes pour homicides déposées en Janvier 2003. Ont été instruites récemment 12 demandes formulées par les familles dont les enfants avaient été traités par une hormone de croissance « contaminée ».

Mais les épidémiologistes restent préoccupés par un certain nombre de faits.

Concernant le réservoir épizootique

- la persistance de l'infection bovine : la protéine prion bovine décelée chez des bovins malades entre 2001-2003 (333 ESB, 381 suspects) en France.

- l'extension géographique des cas d'EBS en Europe, puis un cas au Canada et aux U.S.A. aux retombées économiques considérables.

- la mise en évidence de la PrP dans les muscles d'ovins atteints de tremblante atypique. « Faut-il avoir peur des ovins et caprins fous ? »

- Et fait plus inquiétant, la mise en évidence de la PrP^{res} chez des bovins apparemment sains (200 entre 2001-2003 France).

Concernant l'infection humaine, l'existence d'une épidémie cachée, silencieuse, a été récemment prouvée chez l'homme par la mise en évidence de la PrP dans les tissus lymphoïdes (amygdales et appendice) de sujets anglais, cliniquement sains avec une prévalence de 2,3 p. 10 000. Il existerait donc en Grande-Bretagne 3 800 personnes exposées au risque de Creutzfeld-Jakob.

Ce fait confirme le risque iatrogène de transmission majeure par transfusion directe et de transmission aléatoire par administration de médicaments dérivés du sang produits par poolage. Ont été notifiés deux cas de contamination via l'administration par transfusion sanguine en Grande-Bretagne. Le sang des deux derniers malades français prélevé avant toute suspicion a été transfusé à 9 receveurs et a servi à la production de MDS destinés à 2 000 receveurs chroniques et 47 000 occasionnels. Ce dernier risque devrait être quasiment nul compte tenu de la sécurisation des MDS, elle sera cependant renforcée par nanofiltration.

Mais se pose la délicate question d'une information personnalisée aux receveurs compte tenu de la faiblesse du risque et des inquiétudes que cette information causerait.

II.3 - Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)

• L'histoire du SRAS se décline sur le scénario des pestes des temps anciens

C'est en novembre 2002 que les autorités chinoises ont « dû » observer une épidémie expansive et grave de pneumopathies atypiques dans la province de Guangdong (2 500 cas dits grippaux).

En provenance de cette région un médecin porte cette infection dans un hôpital de Canton, il sera à l'origine d'une « mystérieuse épidémie » intra hospitalière et secondairement urbaine (5 000 cas en Chine).

Venant de l'hôpital de Canton un médecin se loge à l'hôtel Métropole à Hong Kong qui devient le centre de deux nouveaux foyers : celui de l'hôtel et des communautés proches (1 755 cas) et des hôpitaux.

De Hong Kong partent de nouvelles infections vers Singapour (238 cas) et vers Hanoi - où à l'hôpital français devait décéder Carlo Urbani - qui avait su lancer l'alarme d'une épidémie et où le personnel soignant a payé un lourd tribut à la maladie.

Des voyageurs logés au Métropole quittant Hong Kong le 23.02 par voie aérienne ont assuré l'importation de l'agent pathogène au Canada qui notifiera 251 cas hospitaliers et familiaux dont 43 mortels.

L'Europe et le continent américain ont été aussi menacés mais avec un nombre de cas relativement restreints. En France, sur 437 cas signalés suspects, 7 ont été identifiés comme SRAS, un en est décédé.

L'épidémie fut déclarée contrôlée en juin 03, elle avait causé 8 424 infections dont 916 mortelles. La résurgence récente d'un cas de Singapour est due à une contamination accidentelle au cours de recherches dans des laboratoires.

- La singularité de cette épidémie fut tardivement (4 mois) confirmée par la mise en évidence d'un coronavirus non répertorié, inconnu en pathologie humaine dont le séquençage prouva la nouveauté.

- Ce processus de crise, selon un modèle historique a provoqué les classiques réactions :

- En zone asiatique épidémisée. Longtemps étouffée sous une chape de plomb d'informations rassurantes, la panique a gagné les communautés chinoises. Les populations flottantes urbaines ont fui vers les campagnes où elles devaient trouver souvent des villages barricadés, interdits aux étrangers. A Hong Kong régna une atmosphère de fin de monde : magasins fermés, rues vides javellisées par les agents d'hygiène, port du masque obligatoire.

Les services hospitaliers un temps débordé, ayant dû supporter la mort de plusieurs dizaines de médecins et soignants, ont dû être réorganisés dans le respect des mesures d'isolement.

Des pans entiers de la société chinoise ont cessé de fonctionner, le transport aérien touché à l'échelle locale et mondiale a perdu 10 millions de \$. Pour l'Asie, le coût global du SRAS a été estimé à 30 milliards de \$, devant entraîner une diminution de 1 % de la croissance économique régionale donc une aggravation de la précarité.

- En zone américaine épidémisée

C'est au Canada que les inquiétudes et les réactions ont été les plus fortes principalement à Toronto où, contrairement à Vancouver, l'information de l'alerte rouge mondiale n'avait pas été écoutée et n'avaient pas été prises à temps les nécessaires mesures de quarantaine et d'isolement. La « peur » se répandit plus vite que le virus entraînant le vide dans les lieux publics, le reflux des touristes, des perturbations dans l'organisation des foires et des réunions internationales. Les services hospitaliers ont dû être réorganisés pour permettre les précautions nécessaires.

- En zone d'importation sporadique, ponctuelle.

En France en particulier la population a reçu une information précoce, transparente, objective, les mesures de contrôle et de prévention ont été acceptées et efficaces.

Ailleurs on a pu évoquer le Tchernobyl « chinois », assurer des succès médiatiques en annonçant l'apocalypse. Ont été prises des mesures abusives de fermeture de frontière (Chine – Russie), de désinfection (transsibérien), de mise en quarantaine préventive de personnes et d'entreprises (Canada) en relation avec les pays d'épidémie.

Il convient de souligner le rôle déterminant de l'O.M.S. dans l'alerte, la communication, la coordination des recherches virologiques et des interventions préventives.

Faut-il craindre le retour du S.R.A.S. ? : avec son possible développement rapide, surprenant, en de multiples foyers à partir de sources ponctuelles. La vigilance demeure nécessaire en l'absence d'un vaccin préventif utilisable, ne sachant ni de quel sanctuaire animal a pu émerger le coronavirus adapté à l'homme, ni quelle peut être l'évolution d'un virus à moyen terme, les coronavirus animaux étant ordinairement fidèles à leur hôte.

Les systèmes de surveillance internationaux sont en place qui informent de l'évolution des épidémies naissantes, menaçantes, susceptibles de se développer à distance encore faut-il que les Etats respectent les obligations de notification et qu'ils entendent les informations et recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé sur ce sujet.

II.4 - Grippe du poulet véritable épée de Damoclès tant au point de vue sanitaire qu'au plan économique (Conf. Régionale FAO Vietnam 2005)

On savait que les virus de la grippe de type A sont présents dans de très nombreuses espèces d'oiseaux sauvages et d'élevage et que les épidémies humaines d'origine aviaire les plus graves sont causées par des virus affectés par des modifications génétiques et structurelles facilités par le passage sur des mammifères.

La flambée de grippe A (H⁵ N¹) à Hong Kong (1997) a cependant prouvé pour la première fois que des virus hautement pathogènes de la grippe aviaire pouvaient directement infecter l'homme et provoquer une maladie mortelle à forte létalité, qu'ils ne se transmettaient pas efficacement d'une personne à l'autre (les infections humaines ayant cessé après l'abattage de tous les poulets de Hong Kong). Ils ne résultaient pas d'un échange génétique entre virus aviaire et virus humain.

Depuis mi-décembre 2003 une épidémie de grippe aviaire hautement pathogène chez volailles infectées due au virus A (H⁵ N¹) a été signalée dans 8 pays asiatiques, une épizootie sans précédent du point de vue de son ampleur, de son extension en de multiples foyers sur un très large espace géographique et de ses conséquences économiques dont on ne peut prédire le devenir. L'homme a

pu se contaminer par contact direct avec des élevages infectés. Depuis Janvier 2004, le Vietnam a notifié 28 cas humains dont 20 mortels. La Thaïlande a également signalé des cas portant le total des cas en Asie à 45 dont 32 mortels.

L'agent infectieux des cas familiaux les plus récents (2/04) est toujours génétiquement d'origine aviaire et non pas humaine.

Les craintes exprimées par les experts portent sur les risques d'un réassortiment génétique avec les virus adaptés à l'homme (H^3N^2 par exemple), les risques d'amplification virale par passage sur le porc sur le modèle des virus aviaires adaptés à l'homme, ou le passage à de nombreuses espèces sauvages d'où leurs avis réservés quant au risque d'émergence d'une épidémie humaine par franchissement de la barrière des espèces (oiseaux/hommes).

Il s'agit donc d'une grave menace mondiale pour la santé et d'une menace de pandémie humaine donc un risque de mort par millions si H^5N^1 forme un réappariement génétique avec les virus grippaux humains se déplaçant actuellement dans et vers le continent asiatique.

Dans une logique de pandémie humaine, nous sommes à un moment critique où tout peut basculer si la crainte d'apparition d'un nouveau sous type viral adapté à l'homme se précise.

En cas de crise, les mesures médicamenteuses et vaccinales seront inapplicables, un vaccin demandant plusieurs mois pour sa mise au point. La projection d'une grippe pandémique non vaccinable serait pour la France de 20 à 50 000 décès, de 70 à 200 000 hospitalisations, 10 millions de consultations, 8 à 15 millions de malades dans une société figée !

Les retombées économiques de cette épizootie sont déjà considérables : les mesures d'endiguement de la progression virale, en vue de réduire le risque de transmission à l'homme ont déjà entraîné la destruction de plus de 100 millions de volailles en Asie. C'est une véritable catastrophe économique pour les Etats et pour les ménages ruraux, une perte de ressource alimentaire pour toutes les familles. L'embargo commercial entraînera une perte de 0,5 % du P.I.B.

Pour tenter de faire face au risque de pandémie les pays programment d'ores et déjà une série de mesures destinées à ralentir la propagation du virus si nécessaire (fermetures d'écoles, annulations de grands rassemblements). La Grande Bretagne fait provision de 14 millions de doses de Tamiflu pour 300 millions d'euros, (l'Oseltamivir permettrait de réduire la gravité des cas cliniques).

Le plan contre le risque de pandémie en France comporte : des mesures immédiates concernant l'introduction et le développement de l'épizootie, l'information aux voyageurs, des prévisions de restriction de voyages et d'isolements et de traitement – 13 millions de traitements anti-viraux devant être disponibles à la fin de 2005, un dispositif de gestion de crise pour assurer les fonctions essentielles du pays.

III - COMMENT NAISSENT LES AGENTS BIOLOGIQUES NOUVEAUX ? Du rôle primordial des variations génétiques successives et aléatoires conduisant un virus à franchir la barrière des espèces à inféoder un être nouveau, l'homme.

- Un agent non identifié, hors nomenclature non parce que méconnu mais parce qu'il n'existait pas, n'est cependant pas création exnihilo il est nouveau parce que transformé (cette transformation est d'ordre génétique).

- Un virus doit avoir capacité d'adhérer à la cellule humaine qui va le laisser pénétrer, d'y réorienter à son image la machinerie cellulaire pour sa propre reproduction.

Le vivant commande à ces virus de vivre et de se reproduire, c'est sa loi naturelle, une nécessité, pour cela ils utilisent toutes les potentialités inscrites ancestralement dans leur génome pour s'adapter à leurs environnements naturels et humains.

Parfois la reproduction de la copie virale peut comporter des erreurs ponctuelles dans la mise en ordre de différents acides aminés des protéines constitutives (une simple erreur de transcription, coquille banale, perte ou inactivation de gènes).

Des remaniements génomiques plus importants pouvant être à l'origine de transformations conférant au virus des pouvoirs d'adaptation spécifique à un hôte, de virulence, de fragilité, s'opèrent par d'autres mécanismes dont celui de l'intégration d'un matériel génique viral étranger ou celui de la recombinaison : un jour occasionnellement une cellule hôte héberge deux virus d'espèce animale différents quoique parents, au cours des opérations ils peuvent « échanger » quelques un de leur gènes et imposer à la machinerie la production d'un virus « hybride » différent. Ces virus « recomposés » peuvent avoir acquis des propriétés nouvelles dont celle de s'adapter à l'homme, celle d'être pathogène.

L'émergence d'agents viraux nouveaux responsables de crises sanitaires majeures est le fait d'une évolution naturelle expliquée par les variations génétiques successives et le polymorphisme génétique conduisant le « virus » à franchir la barrière d'espèce, puis à s'épidémiser chez l'homme.

III.1 - Le virus de la grippe :

Comme tous les virus à ARN le virus de la grippe possède un taux élevé de mutations :

- sa polymérase est une copieuse infidèle introduisant des erreurs non corrigées qui conduisent à des remplacements d'acides aminés dans les protéines du virus ; ces erreurs sur l'hémagglutinine HA et la neuraminidase NA permettant au virus d'échapper aux réponses défensives de l'homme, c'est un premier type de dérive.

- d'autre part lors de l'infection d'une cellule par deux virus parentaux différents les particules filles peuvent recevoir des segments génomiques issus de l'un ou de l'autre parent : il s'agit de réassortiment. Réassortiment qui, combinaison complexe, imprévisible, de segments de virus de types différents dans un même organisme animal donne naissance à un virus « neuf ». Il se produit classiquement chez le porc qui sert de « marmite » à mélange des virus aviaires et humains :

Si ce processus touche les deux protéines HA et NA reconnues par le système immunitaire, il peut générer des virus aux propriétés entièrement nouvelles. Ce changement, à l'origine d'un virus antigéniquement nouveau, encore ignoré chez l'homme, peut initier le phénomène du franchissement de la barrière de l'espèce et être cause d'épidémie ou même de pandémie.

Ces dérives produisent des ensembles génomiques adaptés à l'homme par glissement antigénique mineur par rapport aux souches précédentes ou par « saut antigénique » conséquence d'un réassortiment qui fait émerger un virus hybride nouveau contre lequel il n'existe aucune défense immunitaire communautaire.

Le paysage virologique grippal évolue dans le temps. L'origine des virus pandémiques de 1957 et 1968 résulte d'un réassortiment direct entre souches de virus aviaire et d'un virus humain. Par contre le virus de 1918 serait un virus déjà adapté à l'homme dont le gène H1 dériverait d'un glissement antigénique opéré avant 1918 chez un hôte intermédiaire ignoré (oiseau sauvage - chevaux) héritier d'un ancêtre aviaire.

La virulence de la souche chinoise de 1997 est liée à une mutation, à une insertion de quelques aminoacides dans le site de clivage de l'hémagglutinine. Ce minime changement suffit à rendre pathogène un virus jusque là non pathogène.

A partir de ces connaissances peut-on expliquer la menace que représente l'actuelle épizootie de H⁵N¹ ?

- L'hémagglutinine H⁵ du virus de Hong Kong (1997) est apparentée à celle d'un virus isolé chez une oie sauvage, la neuraminidase N¹ dérive d'un virus H⁶N¹ isolé chez une sarcelle et les six segments internes d'un virus H⁹N² isolé chez la caille. Le H⁵N¹ devenu pathogène chez le poulet est le résultat de réassortiments multiples, ses gènes ont subi une évolution qui traduit l'adaptation à son nouvel hôte le poulet. Cette adaptation et l'accumulation de mutations chez le poulet aboutissent à l'acquisition de déterminant de virulence (pour des taux de létalité de plus en plus élevés).
- Les cas humains ont été jusqu'ici isolés, le risque d'une transmission directe du virus aviaire transmis en totalité à l'homme demeure très limité (18 cas en 1997, 45 cas en 2003 au Vietnam et Thaïlande) et nul le potentiel de transmission interhumaine.

Dès lors pourquoi des craintes ? : L'adaptation à l'homme de ce virus aviaire pourrait se produire par réassortiment à la faveur d'une co-infection avec un virus grippal humain. A la faveur de cette co-infection d'un même hôte (porc, cheval...) il peut se produire l'encapsidation d'un mélange de segments génomiques issus de l'un et de l'autre des virus parentaux, un processus pouvant générer un ressortissant virus nouveau.

Ainsi à la faveur d'une conjugaison de deux mécanismes de variations génétiques (variations inter-espèces et intra-espèce, et (ou) réassortiment de gènes entre espèces différentes) peuvent « émerger de nouveaux virus entraînant un risque de pandémie sous réserve qu'ils induisent la production d'un sous type nouveau capable d'infecter une large part de la population et de s'étendre géographiquement ». Or le potentiel de transmission et de diffusion interhumaine semble commencer à s'exprimer : le porc a été trouvé infecté par H⁵N¹ et vient d'être notifié le premier cas de transmission interhumaine.

D'où les craintes à l'approche saisonnière de H³N² acteur de la grippe humaine, d'un événement de réassortiment entre le H⁵N¹ pathogène et le H³N² contagieux pouvant donner naissance à un virus ayant pouvoir de contagion et susceptible d'initier une nouvelle pandémie.

III.2 - Le VIH et ses sous types

Les lentivirus, dont font partie les virus du Sida humain, sont répandus dans de nombreux groupes de primates africains auxquels ils sont depuis longtemps associés. Les changements écologiques au sein des forêts d'Afrique centrale entraînant la perturbation des processus naturels qui entretiennent les disponibilités alimentaires favorisent les rencontres et échanges inter espèces chez les primates.

Comment écrire l'histoire des Lentivirus adaptés à l'homme ?

Le virus du chimpanzé d'Afrique centrale a été transmis à l'homme à plusieurs reprises. Il est proche du VIH¹, il serait l'ancêtre de plusieurs agents du groupe des VIH humain. Les isolats humains se placent sur la même branche phylogénique des souches SIV isolées du chimpanzé. Lui-même serait le produit de la recombinaison de deux virus simiens infectant deux cercopithèques que le chimpanzé chasse et consomme. Le réservoir primaire du VIH² est identifié chez l'espèce cercocebus atys.

Le passage des souches du singe à l'homme a modifié la virulence du virus - virulence liée à l'agent et à l'hôte. Ce passage s'est effectué récemment (entre deux guerres 14-45). Comme une explosion stellaire, les virus humains ont continué à se diversifier en sous-types génétiquement différents d'où à leur croisement une généalogie très complexe. « Le génome du VIH¹ est continuellement le siège de mutations et de recombinaisons génétiques d'où l'extrême radiation évolutive de ce virus et ses performances épidémiques » (Chastel).

Que faut-il craindre de la souche dite « multirésistante et fulgurante » isolée aux U.S.A. en Fév. 05 ?

III.3 - Les coronavirus du S.R.A.S.

Coronavirus agent de S.R.A.S. humain n'était pas répertorié dans une famille réunissant 13 espèces de coronavirus, la plupart inféodés à des réservoirs animaux les plus variés.

L'analyse phylogénétique de son génome a bien démontré que ce virus appartenait à la famille des Coronaviridae et qu'il était différent des coronavirus humains ou animaux connus à ce jour. Ce virus a été dénommé SARS-CoV.

Le coronavirus du S.R.A.S. a pu « émerger » à la suite de la survenue de variations génétiques ou recombinaison entre virus infectant des espèces animales différentes.

Un coronavirus très proche de celui du S.R.A.S. a été isolé chez des civettes masquées et des chiens viverrin proposés au consommateur sur le marché de Canton mais son réservoir originel est peut-être différent et encore inconnu. Des anticorps spécifiques dirigés contre ce même virus ont été décelés chez un blaireau. Ces souches virales animales diffèrent de celles du S.R.A.S. par la présence de 29 nucléotides supplémentaires.

Il semble qu'un des variants du virus ait subi un processus de sélection lui conférant les capacités nouvelles caractéristiques, du virus responsable de l'épidémie actuelle.

Ainsi les 3 virus responsables des épidémies ou menaçant sont constitués d'acide ribonucléique (ARN) virus possédant un haut taux de mutations géniques et paraissent avoir une origine ancestrale zoonotique.

L'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est d'une autre nature tout en restant d'origine animale.

III.4 - Vache folle et prions : un agent non conventionnel

L'agent bovin, entité dite « infectieuse », transmis à l'homme est bien l'agent nouveau causant une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, il est identique à l'agent de l'ESBovine et différent des souches des différentes tremblantes connues chez ovins et caprins.

Selon la conception du « prion », l'entité « infectieuse » serait la protéine, hypothèse la plus probable, l'infection venant d'être reproduite à partir de la protéine seule. Cette protéine induirait - en modifiant le système de garde de corps de la protéine native humaine - la transformation de la protéine prion spécifique de l'homme de telle sorte que cette protéine humaine deviendrait pathogène – tout en gardant les mêmes séquences en acides aminés (car sans modification de l'expression du gène régulant la protéine native). Cette transformation consiste en une modification de sa structure tridimensionnelle qui lui confère de nouvelles propriétés physico-chimiques - une modification spatiale originale motif de pathogenèse.

Il s'agit d'une dérégulation non génique du mécanisme de mise en conformité d'une protéine naturelle ! et d'une transformation conformationnelle qui conditionne son accumulation indégradable intracérébrale.

Il faut dès lors admettre que l'information nécessaire à la production des protéines n'est pas l'exclusivité des acides nucléiques composant l'ADN nucléaire, et qu'une information régulatrice ou dérégulatrice des mécanismes de production intracytoplasmiques, peut être apportée par une protéine étrangère.

Quatre exemples de crises sanitaires

- 1. VIH-Sida : en expansion mondiale parce qu'à la merci de nos comportements
- 2. Vache folle : une crise maîtrisée sous surveillance que nous avons initiée par recherche d'intérêt, soit deux maladies fermées à agents causal persistants
- 3. Coronavirose S.R.A.S. : une fin d'alerte mais un avenir incertain à partir de quel sanctuaire ? Quel variant ?
- 4. Grippe : des craintes devant des indécisions virales, à la merci de jeu naturel des interactions entre des virus, leur environnement et nous soit deux infections ouvertes à transmission sputique.

A l'origine de ces maladies « infectieuses » nouvelles, sont mis en évidence des agents viraux à ARN, ou protéinique, chacun ayant une parenté zoonotique, et récemment adaptés à l'homme.

IV - ANNONCE DE CRISES SANITAIRES PROVOQUEES.

L'homme, apprenti sorcier, initiateur de crises sanitaires.

Fort des connaissances acquises et des possibilités technologiques nouvelles offertes dans le domaine de la génétique moléculaire, l'homme peut les utiliser pour « construire » de nouveaux organismes biologiques et de ce fait créer les conditions d'une crise sanitaire provoquée.

IV.1 - OGM, une crise rampante

Nous sommes régulièrement, quotidiennement, tenus informés de l'évolution des problèmes posés par les OGM, des problèmes car :

- - les OGM sont prétextes de conflits diplomatiques environnementaux et commerciaux, de conflits d'opinion opposant mondialistes et altermondistes dans une vision différente du monde.
- - les OGM sont motifs utiles de discussion dans deux domaines qui ne peuvent pas ne pas nous intéresser directement : celui de la diffusion des OGM à l'ensemble des cultures par contagion génétique avec, conséquemment, le risque de dépendance alimentaire, et la perte d'une sécurisante biodiversité et celui des risques sanitaires pour les consommateurs.

En fait on ne sait pas grand-chose sur ces deux points : ce qui permet la libre expression partisane des irréductiblement pour et contre.

Ce dont nous sommes sûrs : il est angélique de penser pouvoir freiner la recherche biogénétique. On n'évitera pas la production et la commercialisation mondiale des OGM. Le verrou de la protection placé en application du principe de précaution à santé ; si suivant les événements son rétablissement était souhaité, il aurait perdu toute efficacité en raison de la diffusion désormais irréversible des gènes modifiés.

IV.2 - Bioterrorisme

Les progrès accomplis en matière de technologie, d'ingénierie génétique, font pour la première fois la guerre biologique constitue une option viable.

Les nouvelles découvertes sur le génome et leur utilisation pour des manipulations génétiques dans les domaines de la médecine et de l'agriculture sont potentiellement transposables pour développer un vaste assortiment de nouveaux agents pathogènes capables d'attaquer les populations humaines, animales, végétales.

Les scientifiques formés à la biologie moléculaire dans tous les pays technologiquement avancés sont parfaitement capables d'améliorer la performance de certains agents retenus, de programmer des gènes dans les micro-organismes pour en accroître la virulence ou la résistance. Les programmes de recherche soviétiques, américains, japonais ont été suffisamment développés.

La production des agents biologiques n'exige pas d'installations importantes. Elles peuvent être artisanales et d'un coût supportable. L'arme biologique est devenue la « bombe du pauvre ».

Les agents dits classiques étant disponibles, le recours à des agents modifiés ou nouveaux devrait rester exceptionnel, le bio terroriste n'ayant pas vocation d'expérimentation et de recherche.

Les agents biologiques présentent tous l'inconvénient d'être le plus souvent incontrôlables après leur dispersion et l'effet boomerang reste toujours possible même sur de longues distances. De plus ils sont susceptibles de représenter un danger irréversible : deux chercheurs australiens ont accidentellement créé un virus « mousepox » apparenté au virus de la variole qui, normalement sans effet pathogène, est devenu « tueur » après avoir été armé d'un gène supplémentaire (IL-4).

Actuellement aucun expert cependant ne s'aventurerait à valider ces arguments et l'arme biologique représente dans un monde en folie et suicidaire une menace aussi importante que les armes chimiques ou physiques.

Aussi convient-il de se préparer à une réponse adaptée. Or, nous sommes mal préparés à agir rapidement - même dans les cas où l'agent infectant est classique et reconnu.

Doivent être prévus :

le développement des réseaux de veille sanitaire

- la mise en place des moyens de diagnostic rapide (telles les cartes d'identités génétiques basées sur l'analyse des ADN des différents agents possibles)
- la mise à disposition des structures d'accueil appropriées (isolement)
- l'action de sécurité civile pour l'entraînement des personnels, la mise en œuvre d'une logistique de prise en charge des victimes
- l'information pertinente et fiable de la population.

Pour des raisons didactiques et d'économie de temps la présentation de plusieurs autres crises par agents biologiques nouveaux a été différée.

De fait à l'origine de crises sanitaires majeures sont le plus souvent identifiés des agents ayant subi ou bénéficié d'une variation génétique : ils sont donc nouveaux structurellement et fonctionnellement. Ces dérivés génétiques par rapport à leurs parents sont soit accident aléatoire dans la machinerie génétique (a) soit ajustement naturel à des conditions de vie particulière sous la pression de déterminants épigénétiques (b).

Cette manière d'expliquer (par variation génétique de l'agent responsable) la naissance de nouvelles entités bio-cliniques faisant crise conduirait à allonger substantiellement la liste des cas concrets à analyser.

Exemple (a) les paralysies post-vaccinales par utilisation du vaccin vivant oral Sabin. Emerge et circule un poliovirus pathogène dérivé d'une recombinaison entre souche VPO vaccinale et souche d'entérovirus non identifié. Ce virus s'est montré capable, à la suite de sa dérive génétique, de provoquer des épidémies de poliomyélite paralytique (Saint Domingue et Haïti en 2000-2001) d'où la nécessité d'abandonner au plus tôt la vaccination antipoliomyélitique par voie orale, perturbant ainsi le déroulement final du programme d'éradication. Le virus dérivé bien que descendant du virus vaccin adapté à l'homme peut être considéré comme un virus nouveau quant à son pouvoir pathogène.

Exemple (b). Les maladies par des agents devenus résistants aux médicaments sont par l'O.M.S. catégorisés aux côtés des maladies nouvelles et des maladies réapparues. Il n'est cependant pas illogique de considérer par exemple les infections nosocomiales – qui posent d'énormes problèmes de crise dans le cadre des soins médicaux – comme maladies par agents nouveaux faisant crise.

Tel *Staphylococcus aureus* résistant à la métacilline (SRAM). Son émergence et sa dissémination sont données comme modèle de dissémination clonale liée à la pression d'une grande quantité d'antibiotiques dans

l'environnement médical. Sous la pression des médicaments ont émergé cinq clones génomiques différents entre eux et des souches parentales... ils sont agents nouveaux. Emergence et dissémination étant dépendants de mécanismes différents, leur réémergence et leur diffusion seront la conséquence de négligences d'hygiène à l'occasion de soins.

CONCLURE

Quels enseignements fondamentaux offre l'analyse des crises sanitaires par agents biologiques nouveaux ?

- Charles Nicolle disait vrai : « Les temps modernes auront donc leurs pestes sanitaires ». Certaines inévitables seront l'expression naturelle de l'évolution du vivant, d'autres contrôlables seront conséquence de conditions épigéniques et de nos maladroitures.

La gestion d'une crise sanitaire dans ses composantes scientifiques – (connaissances et techniques) – logistiques – (planification stratégique et gestionnaire) – sociales et populationnelles, politiques comme art de gérer l'incertain et le désordre pour des résultats souvent imparfaits, la gestion ne peut être que particulièrement difficile et délicate, un art tout autant qu'une science.

- Les crises créent des situations qui nous ramènent à la raison, à la modestie, au bon sens, au doute en science, en médecine, dans la conduite des affaires humaines.

- Mais, essentiellement, l'analyse nous ramène à la Vie telle qu'elle est, originale, évolutive, instable :

D'où une première réflexion sur le notion d'espèce : l'épidémiologiste de terrain, intéressé par les réalités concrètes, ne rencontre le plus souvent que des variants d'espèce, actifs nouveaux, résultats de bricolages moléculaires, - (erreurs ou nécessité d'adaptation aux conditions hostiles du milieu environnemental) - ou plus rarement des agents non conventionnels qui le surprennent comme cette protéine prion étrangère de provenance animale, informatrice originale et dérégulatrice de mécanisme cellulaire de production de protéine humaine.

Dans la course pour la vie les microorganismes ne cessent de développer différentes stratégies afin de coloniser de nouvelles niches écologiques leur permettant de vivre et de se reproduire davantage. Telle est la loi de la nature : nécessité et opportunités. Ils ne sont ni conscients ni méchants et les opportunités sont souvent celles que nous leur offrons.

Mais la Vie n'est pas un long fleuve tranquille, reproduction du même et glissement adaptatif, elle est transformation permanente du vivant, conséquence de multiples bricolages génomiques successifs. Le hasard aussi préside à l'expression inattendue du vivant : instable dans son évolution, dans ses

variations, le vivant se recompose sans cesse de multiples configurations qui sont autant de représentation de son unité profonde.

L'espèce humaine n'est-elle pas aussi bricolage biologico-culturel aussi instable ?