

RAPPORT DE MISSION

Pr. Didier RAOULT

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ETAT DES LIEUX

1. BIOTERRORISME

1 - Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Liste CDC des principaux agents du bioterrorisme.

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

2 - Les voies du bioterrorisme

Les agents de bioterrorisme peuvent être utilisés par différentes voies :

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

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

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

3 - Les agents du bioterrorisme

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

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

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

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

3.1- Le Charbon

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

3.2 - La Variole

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

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

3.3 - Le Botulisme

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

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

3.4 - La Tularémie

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

3.5 - La Peste

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

3.6 - Les Autres Agents

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

4. L'eau

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

5. Risques de bioterrorisme dans le monde agricole

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

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

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

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

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

6. L'O.M.S.

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

7. Les menaces actuelles sur le plan alimentaire

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

8. L'INRA

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

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

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

9. Conclusions

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

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

Recommandations

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

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

2. LES ANTIBIOTIQUES

1. Introduction

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

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

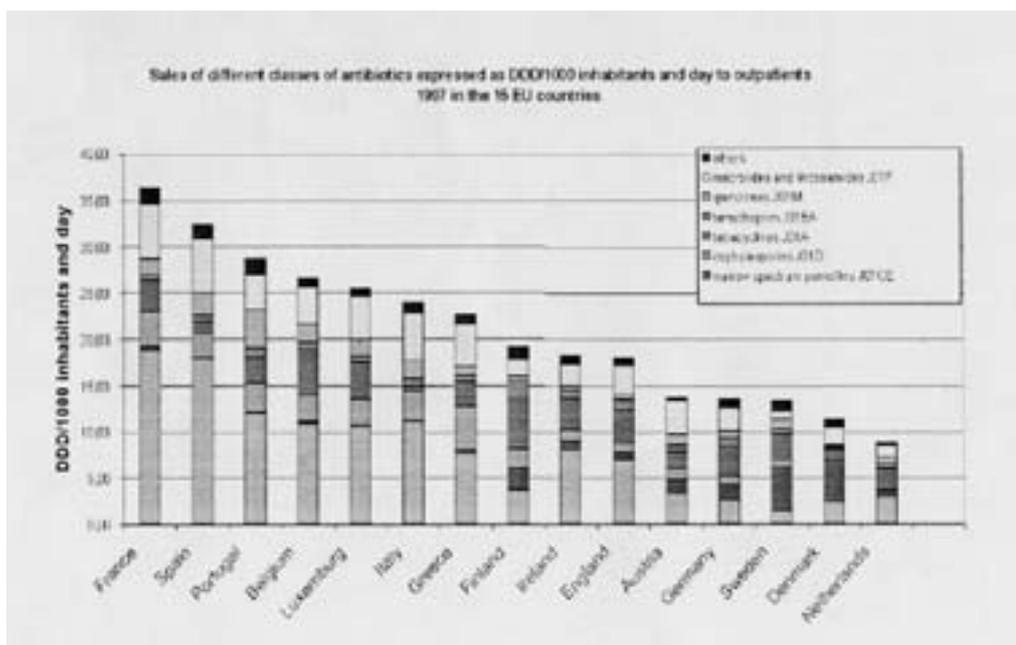


Figure 1: ventes des différentes classes d'antibiotiques, exprimées en dose (DDD)/1000 habitants et par jour aux patients non hospitalisés, en 1997 dans les 15 pays de l'UE.

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

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

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

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

2. Le contrôle hospitalier

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

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

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

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

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

3. La recherche clinique

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

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

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

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

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

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

4. Les génériques

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

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

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

5. Les recommandations thérapeutiques

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

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

6. Les conflits d'intérêt

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

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

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

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

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

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

7. Les antibiotiques et l'agriculture

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

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

8. La surveillance des résistances

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

Recommandations

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

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

3. LES NOUVELLES MALADIES CONTAGIEUSES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

5. MISSION AUX ETATS-UNIS

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

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

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

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

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

1 - Le CDC

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

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

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

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

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

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

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

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

2.- Le diagnostic

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

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

3 - L'intervention

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

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

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

4 - Le NIH

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

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

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

Tableau 1

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

OBJECTIFS STRUCTURAUX

OBJECTIFS FONCTIONNELS

• **Diagnostic**

• **Thérapeutique**

• **Vaccin/Immunité**

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

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

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

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

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

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

Tableau 2
OBJECTIFS SPECIFIQUEMENT FRANÇAIS

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

Trois suggestions ont été faites :

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

6 - L'EXPERTISE

1. Introduction

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

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

2. Définition de l'expert

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

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

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

3. Sélection des experts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

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

7 - Droit et Santé

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

7 - Droit et Santé

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

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

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

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

Deux éléments, au moins, sont à envisager :

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

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

Recommandations

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