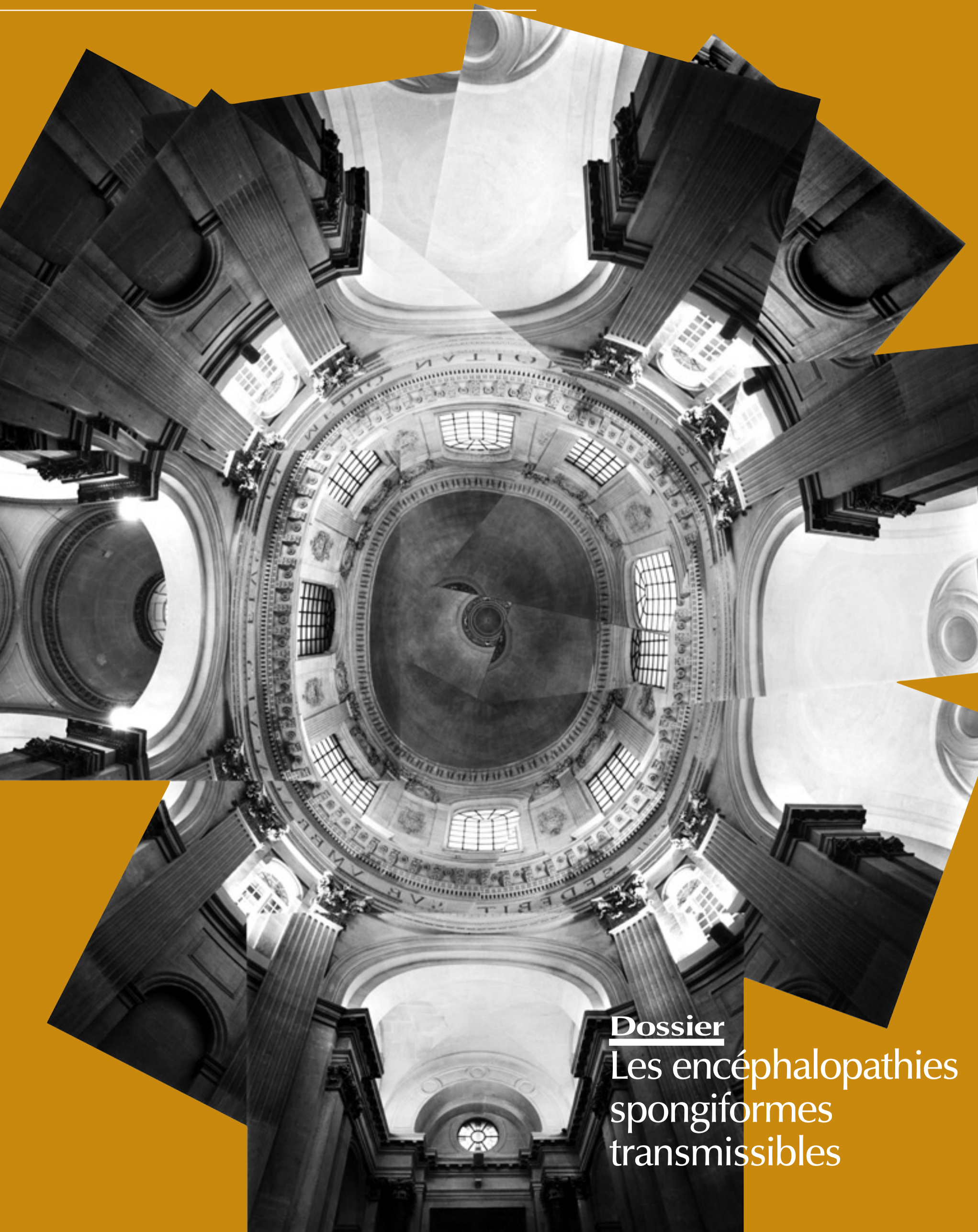


la lettre n° 1/2001  
de l'Académie des sciences



Dossier

Les encéphalopathies  
spongiformes  
transmissibles

## Sommaire

### Éditorial

La lettre du Président

Hubert Curien

page 2

### Dossier

Les Encéphalopathies  
spongiformes  
transmissibles

Nicole Le Douarin

page 3

Discours de M. Roger-Gérard  
Schwartzberg, ministre  
de la Recherche

page 7

Allocution de M. Lionel Jospin,  
Premier ministre

page 9

L'épidémiologie de la maladie  
de Creutzfeldt- Jakob en France :  
Questions à  
Annick Alperovitch

page 11

Entretien avec  
Kurt Wüthrich

page 13

### Questions d'actualité

Les téléphones portables :  
un danger ?

Pierre Buser

page 14

Peut-on se ressaisir face  
aux controverses alimentaires ?  
Comment y remédier

Guy Pailletin

page 16

Vers un nouveau programme  
cadre de recherche  
et de développement  
pour l'Europe

Alain Pompidou

page 17

Un nouveau directeur général à  
l'INSERM

Jean-François Bach

page 17

Les agents pathogènes  
des plantes

Michel Thellier

page 20

### A lire

Anatomie et biologie  
des Rhinogrades,  
un nouvel ordre de Mammifères  
de H. Stümpke

page 20

## Éditorial

Le CADAS a donné naissance à l'Académie des technologies. C'est une étape importante et nous devons maintenant définir les modalités de la coopération, qui sera nourrie et féconde, entre l'Académie des sciences et cette nouvelle institution. Notre Académie des sciences

des sciences pour lui donner les moyens de jouer mieux encore son rôle dans le monde d'aujourd'hui. Cette réflexion arrive à son terme. L'architecture principale des modifications souhaitables a été approuvée et le chantier devrait maintenant très bientôt pouvoir être clos.

Une activité importante de notre Académie est la rédaction de rapports sur des sujets d'actualité. Une douzaine de fascicules ont déjà été publiés. Ils sont d'une incontestable qualité. Nous devons

Les activités de l'Académie des sciences dans la diffusion du savoir se manifestent aussi dans des actions vis-à-vis du public scolaire. " La Main à la pâte " est une remarquable réussite que nous devons au talent et au dévouement de quelques uns de nos confrères.

L'Académie des sciences est très présente en dehors de nos frontières. Yves Quéré anime avec une grande efficacité nos actions internationales. Nous sommes reconnus au meilleur niveau dans les institutions académiques européennes et mondiales.

Mais nous voulons garder aussi à notre Compagnie un caractère convivial : les réunions dans le Palais de l'Institut sont une occasion d'échanger des idées, d'exposer des opinions et de nous retrouver dans une atmosphère qui donne sa pleine dimension à l'appartenance de chacun de nous à une même " Compagnie "

# La Lettre du Président

a déjà une bonne pratique d'initiatives communes avec d'autres académies telles que l'Académie des sciences morales et politiques et l'Académie de médecine.

Au cours des dernières années, une étude approfondie a été menée sur les réformes qui devraient être apportées aux statuts et règlements de l'Académie

nous attacher à les faire mieux connaître encore des autorités qui sont amenées à prendre des positions dans les domaines qui font l'objet de nos analyses.

Les colloques sont un autre mode d'action important. Nationaux ou, le plus souvent multinationaux, ils permettent de faire le point, entre scientifiques, sur des questions en évolution rapide, puis d'en rendre compte au public par l'intermédiaire des médias. Les réunions en région nous donnent aussi l'occasion de rencontres fructueuses avec les acteurs de la vie scientifique, mais aussi avec les élèves des établissements d'enseignement secondaire.

Les relations de l'Académie des sciences avec les journalistes qui popularisent la science méritent une attention soutenue. Nous avons de grands espoirs de voir mettre en place très bientôt une émission scientifique hebdomadaire sur une chaîne de télévision de grande audience.



Hubert Curien

Président de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie.



Connue sous le nom de “maladie de la vache folle”, l’encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) avec ses risques de transmissibilité à l’homme, est devenue en quelques années une formidable menace socio-économique en même temps qu’un questionnement fondamental pour les sciences du vivant. C’est dans ce climat de véritable urgence qu’un colloque sur les “Encéphalopathies spongiformes transmissibles” a été organisé à l’Académie des sciences du 14 au 16 mars 2001 dans le cadre d’une collaboration avec l’Academy of Medical Sciences du Royaume-Uni.

# Les encéphalopathies spongiformes transmissibles

À l’invitation de son Président, le Professeur P. Lachmann, ce projet avait été présenté à l’Academy of Medical Sciences en novembre 2000 lors de sa réunion de rentrée. Le principe accueilli très

favorablement, la décision d’organiser cette conférence et d’y associer l’Académie nationale de médecine a été prise au début du mois de janvier 2001.

Il s’agissait : 1. de faire le point sur l’état des connaissances sur le sujet, 2. d’encourager des scientifiques français à s’engager dans des recherches sur l’agent causal ou prion, 3. d’éclairer le public et les responsables politiques sur les agents, les mécanismes et l’évolution prévisible de l’épidémie.

Par **Nicole Le Douarin**  
Secrétaire perpétuelle de l’Académie des sciences

L’épidémie d’encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), reconnue en Grande-Bretagne depuis 1986, y a rapidement pris une grande ampleur. Le nombre de bovins ayant été affectés par la maladie est estimé à environ 1 000 000 en Grande-Bretagne, 500 au Portugal, 500 en Irlande, 250 en France. L’épidémie, qui a atteint un maximum en 1993, a fortement décliné depuis que des mesures ont été prises pour essayer de l’enrayer. Les animaux atteints par l’ESB restent aujourd’hui plus nombreux en Grande-Bretagne que dans l’Europe continentale.

En 1996, on s’est aperçu que l’ESB pouvait être transmise à l’homme. Les scientifiques anglais se sont alors engagés dans des recherches sur l’agent infectieux, l’origine de l’épidémie bovine, la transmission de la maladie des bovins à l’homme, etc... En France, l’effort de recherche a été moins grand. Il est appelé à s’intensifier, puisque les crédits ont été récemment triplés (pour atteindre 210 MF en 2001) par décision

du Premier ministre avec la création d’un Groupement d’Intérêt Scientifique (GIS) sur les maladies à prions lancé par le ministre de la Recherche et de la Technologie en février 2001<sup>1</sup>.

L’expérience des chercheurs anglais était donc précieuse. Invités par le comité d’organisation, les principaux chefs d’équipe anglais, de même que les chercheurs français déjà engagés dans cette voie d’investigation, ont répondu positivement. Ont également été invités à présenter leurs résultats à ce colloque, le Professeur Stanley Prusiner, de l’Université de Californie à San Francisco et

le Professeur Kurt Wüthrich (de Zurich). Stanley Prusiner, dont les travaux ont été récompensés par le Prix Nobel de médecine en 1997, soutient l’hypothèse selon laquelle l’agent infectieux, qualifié auparavant de virus lent à cause de la longue durée d’incubation de la maladie, serait une protéine appelée prion (pour Proteinaceous Infectious Only) sans intervention d’un acide nucléique. Kurt Wüthrich a récemment déterminé la structure tridimensionnelle de la protéine apparentée au prion, qui existe normalement dans les cellules et qu’on désigne par le sigle PrPc.

## Les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) affectent de nombreuses espèces de mammifères

La forme la plus anciennement connue de cette maladie est la “tremblante” du mouton (en anglais scrapie), dont les

premières descriptions remontent à 1730. On a montré en 1936 qu’elle pouvait être transmise d’un animal à l’autre par injection et, vers la fin des années 1950, que la transmission de la maladie pouvait franchir la barrière d’espèce (du mouton à la chèvre au rat, au hamster et à la souris). Cependant, le passage de la forme ovine de la maladie à l’homme n’a jamais été constaté.

L’existence de différentes “souches” de l’agent infectieux du scrapie avait déjà été montrée en 1961 par Pattison et Millson. Ce problème fait aujourd’hui l’objet d’études approfondies dont le D<sup>r</sup> Moira Bruce de l’Institute for Animal Health Neuropathogenesis d’Edimbourg a donné un aperçu.

La résistance exceptionnelle de l’agent du scrapie à divers traitements a été découverte entre 1954 et 1967. Cette caractéristique s’applique aussi à l’agent des autres formes d’EST. Les prions résistent à toutes les procédures généralement utilisées pour inactiver les virus conventionnels. Ainsi, l’agent des EST

<sup>1</sup> Le colloque s’est tenu à l’Institut de France avec trois cent cinquante participants. Il a été financé par le ministère de la Recherche (dans le cadre du GIS sur les maladies à prions) par le Ministère de l’Éducation nationale, le Ministère de la Santé, Le Ministère de l’Agriculture, l’Académie nationale de médecine et le British Council. Il a été honoré par la présence de M. Lionel Jospin, Premier ministre, de M. Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, de M. Jean Glavany, ministre de l’Agriculture et de M. Bernard Kouchner, ministre-délégué à la Santé.

n'est pas complètement dénaturé par des températures sèches supérieures à 160 °C pendant 24 heures et à 360 °C pendant 1 heure. Un traitement par la formaldehyde à 10 % n'est pas efficace. Une décontamination totale peut être obtenue par l'autoclavage à 132° pendant 1 h 30, par un traitement par la soude caustique ou l'eau de Javel pendant 1 heure à 20 °C ou par une brève exposition à 100 °C à une solution molaire de soude.

Il est à noter qu'en 1967, Griffith proposait que l'agent du scrapie puisse être une protéine et suggérait un mécanisme de contamination protéine/protéine présentant des analogies avec l'hypothèse dite "protein-only" qui a aujourd'hui la faveur des scientifiques sans toutefois bénéficier de l'adhésion générale.

Les EST chez l'homme existent sous plusieurs formes : la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale, le kuru et la nouvelle variante de MCJ.

Le kuru est une forme d'EST rencontrée dans certaines tribus de Nouvelle-Guinée. Les études de Carleton Gajdusek (lauréat du Prix Nobel de Médecine en 1976) réalisées dans les années 1950-1960 ont montré que l'origine infectieuse de la maladie était liée à du cannibalisme. Les pratiques funéraires impliquaient que le cerveau des morts soit mangé. On situe le début de l'épidémie de kuru vers 1900, peut-être à la suite de l'ingestion du cerveau d'un malade atteint d'une forme sporadique de la MCJ. Le cannibalisme a été interdit en 1957 et la maladie a depuis presque totalement disparu. La forme la plus courante d'EST chez l'homme est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sous sa forme classique et sa nouvelle variante (vMCJ). Les données épidémiologiques concernant la France sont rapportées dans l'interview d'Annick Alperovitch.

Les premières observations de vMCJ en Grande-Bretagne datent de 1996. Cette forme est attribuée à la transmission de l'agent infectieux du bovin à l'homme, indiquant un franchissement possible de la barrière d'espèce déjà reconnue pour le scrapie du mouton à la chèvre et aux rongeurs.

Début 2001, 86 sujets britanniques avaient succombé à la vMCJ et la maladie était en cours d'évolution chez 8 personnes. Trois cas ont été recensés en France. Les sujets atteints sont jeunes et le tableau clinique de la vMCJ est différent de celui de la MCJ classique : le temps d'évolution de la maladie est plus long ; elle commence par des troubles psychiatriques suivis par des troubles sensoriels, puis par l'ataxie et la démence. Du point de vue neuropathologique, on trouve dans le cerveau des plaques amyloïdes entourées de vacuoles, qui n'existent pas dans la MCJ mais se retrouvent dans l'ESB ou la maladie de kuru. Selon le Docteur James Ironside (du "Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit" à l'Université d'Edimbourg), ces caractéristiques, ainsi qu'une localisation particulière des lésions cérébrales sont régulièrement observées dans tous les cas de vMCJ.

## L'épidémie qui affecte le bétail est considérée comme étant d'origine alimentaire

L'utilisation de rations alimentaires contenant des farines préparées à partir de carcasses d'animaux de boucherie aurait entraîné la transmission de l'agent infectieux et sa dissémination dans les élevages britanniques. Le rapport Philipps établi à la fin de l'année 2000 concernant l'épidémie d'ESB/vMCJ en Grande-Bretagne, et dont les principales conclusions ont été présentées par le Docteur Malcom Ferguson-Smith (Université de Cambridge, Grande-Bretagne), conclut que la maladie était probablement déjà répandue dans le troupeau britannique dans les années 1970. L'ESB pourrait, à l'origine, avoir été un événement spontané chez un animal unique qui serait ensuite entré dans la chaîne alimentaire via les farines animales.

Lorsque l'épidémie d'ESB a atteint son maximum en Grande-Bretagne en 1993, on a répertorié 34 370 nouveaux cas, contre 2 254 en 1999 et 1 258 et 2 000. La fin de l'épidémie, prévue vers 2005, est la conséquence du retrait des farines animales de la chaîne alimentaire, partiel en 1988 et total en 1996.

Le Docteur Malcom Ferguson-Smith a analysé d'une manière fort intéressante les réactions suscitées outre-Manche par l'épidémie d'ESB et sa transmission à l'homme. Il a montré qu'en 1988-1989, l'exclusion des farines animales de l'alimentation du bétail, recommandée par les scientifiques, a été considérée comme une "mesure disproportionnée" dont les conséquences économiques seraient insupportables. C'est pourquoi les farines infectées ont continué à être

utilisées en Angleterre et exportées notamment pour nourrir les porcs et la volaille. Jusqu'en 1991, on n'a pas compris que l'usage de ces farines aggraverait l'épidémie. Il en a résulté l'apparition de plus de 44 000 nouveaux cas d'ESB en Grande-Bretagne.

Quant à la transmission de l'ESB à l'homme, les mesures recommandées ont été considérées comme excessives. Ce point de vue s'appuyait sur le fait que la tremblante du mouton, qui sévissait dans le cheptel anglais depuis 250 ans, ne s'était jamais transmise à l'homme. Le public a donc continué à consommer du bœuf et les recommandations des experts n'ont pas été suivies.

En fait, la capacité de l'agent infectieux à franchir la barrière d'espèce s'est révélée plus importante pour le prion du bœuf que pour celui du mouton. Ainsi en 1990, des chats, résistants à l'agent de la tremblante du mouton furent contaminés par de la viande de bœuf infectée. Le fait que l'ESB et la tremblante du mouton diffèrent à bien des égards avait été largement diffusé ; cependant le public n'avait pas compris que le risque de passage de l'agent infectieux des bovins à l'homme était réel. Il en a résulté que l'annonce en 1996 que la vMCJ avait son origine dans la consommation de viande de bœuf contaminée a provoqué dans le public anglais le sentiment d'avoir été trompé.

## Comment l'ESB est-elle transmise à l'homme ?

La voie d'infection est l'ingestion de viande provenant de bovins malades ou en période d'incubation. Le muscle lui-même ne semble pas contenir de quantités détectables de l'agent infectieux, mais les steaks hachés de basse qualité peuvent contenir de la viande mécaniquement détachée des carcasses d'animaux. Dans ce cas, la moelle épinière, les ganglions rachidiens et les ganglions lymphatiques, particulièrement riches en particules infectieuses, sont arrachés des os et mêlés à la viande "rouge". L'intestin grêle qui concentre l'agent infectieux est aussi utilisé pour la fabrication de certaines saucisses et pourrait être un vecteur de l'infection. Enfin, il n'est pas exclu que certains produits phar-

maceutiques et cosmétiques contenant des dérivés bovins (par exemple la gélatine) puissent être contaminants.

## Nature de l'agent infectieux : le prion normal et pathologique

L'analyse des fractions infectieuses purifiées provenant de cerveaux infectés (qu'il s'agisse de l'ESB, de la tremblante du mouton ou de la MCJ et vMCJ) révèle qu'elles sont composées d'une protéine codée par l'hôte lui-même, la protéine prion (PrP) sans qu'aucun acide nucléique n'ait pu y être détecté<sup>2</sup>. Cette protéine existe aussi bien dans le cerveau d'un individu normal que dans celui d'un animal souffrant d'encéphalite spongiforme. In vivo, le caractère plus ou moins infectieux d'un extrait de cerveau est en relation directe avec la concentration en prion. La séquence des acides aminés obtenue est la même, que la protéine provienne d'un cerveau sain ou d'un cerveau malade. Ces deux protéines diffèrent par leurs caractéristiques biochimiques et biophysiques. En particulier, la PrP provenant d'individus infectés résiste à la digestion par les protéases.

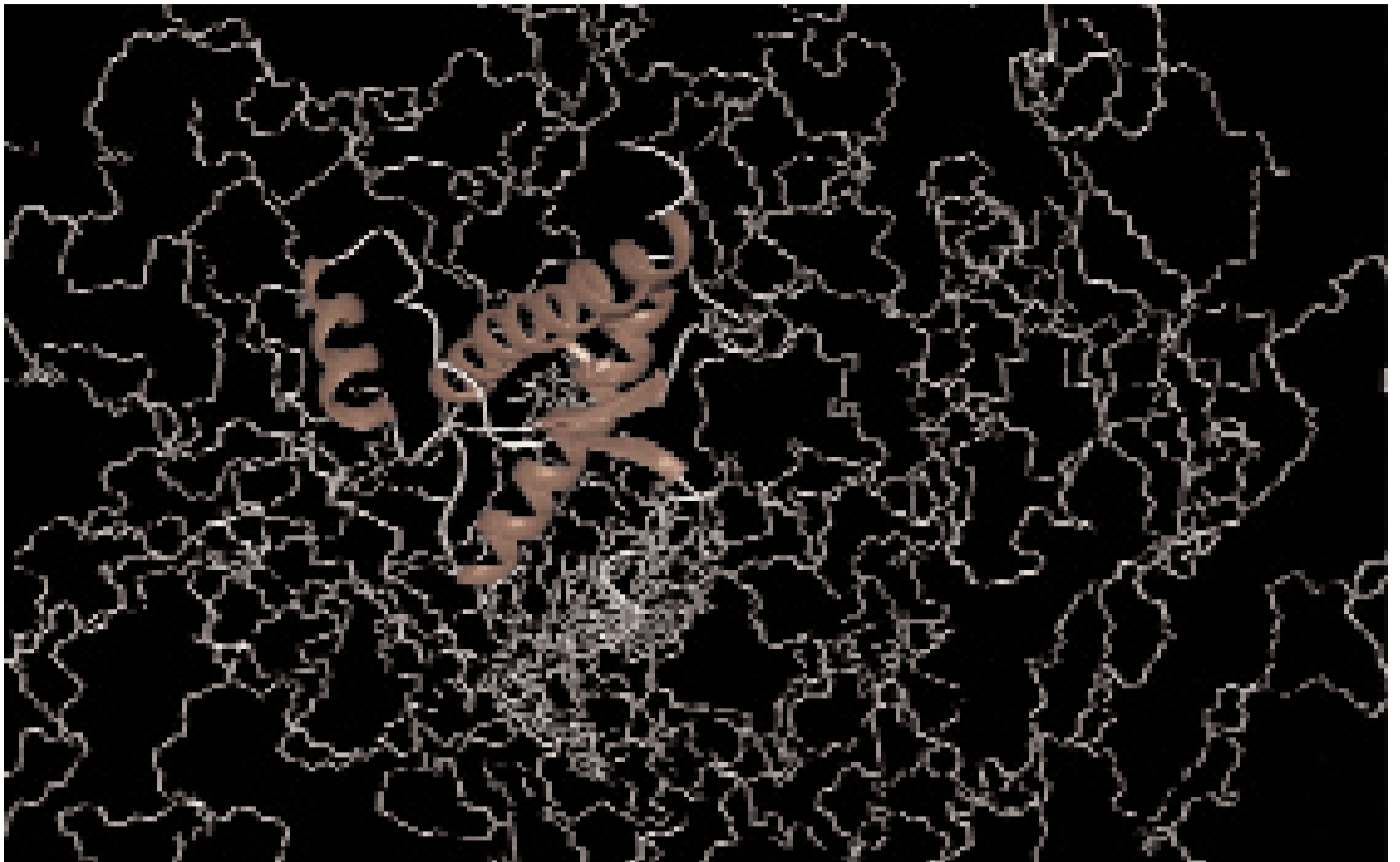
On désigne sous le sigle PrPc la protéine cellulaire et par PrPres celle qui résiste à la dégradation par les protéases et qui est présente dans les cerveaux d'individus malades où elle forme des agrégats fibreux responsables de la formation des plaques amyloïdes.

La structure tridimensionnelle de la PrP a été déterminée par RMN pour la protéine de l'homme, de la souris, du hamster et du bœuf. Ces structures représentent la forme soluble et monomérique de la protéine. Le Professeur Kurt Wüthrich a présenté le modèle qu'il a obtenu de la protéine bovine, représenté sur la figure ci-dessous.

Le renouvellement de la protéine PrP normale implique son internalisation puis sa dégradation intracellulaire par des protéases. Ce processus de dégradation ne se produit pas pour la forme stable et polymérisée de la PrPres. Son accumulation sous forme de fibres dans le tissu nerveux provoque la mort neuronale. La dégénérescence des neurones produit des vacuoles d'où le nom d'encéphalopathie spongiforme donné à la maladie.

<sup>2</sup> Prusiner, S.B., Science, 1982, 216, 136-144.

**Structure RMN de la protéine prion de l'espèce bovine.**  
La partie globulaire, composée de 110 acides aminés, comprend trois hélices a et deux segments b. La molécule comprend en outre un long domaine N-terminal flexible dont les mouvements ont été représentés par la superposition d'instantanés formant un "nuage" autour de la partie globulaire de la molécule. (cliché aimablement fourni par K. Wüthrich)



Le fait que la PrPres soit hautement infectieuse et particulièrement résistante a été illustré par une expérience spectaculaire rapportée par le Docteur C. Weissmann. Un fil d'acier placé quelques minutes au contact d'un cerveau de souris infecté, puis lavé abondamment et introduit dans le cerveau d'une souris saine pendant 30 minutes provoque la maladie chez cette souris. Ce même fil d'acier porteur de quantités infimes de PrPres placé transitoirement au contact d'une culture de neurones provoque la transformation de la PrPc en PrPres dans les cellules qui sont à son contact. La contamination s'étend ensuite à toute la culture même si le fil, source de la contamination initiale, a été retiré. Il est important de noter que l'accroissement de la teneur en PrPres dans le cerveau d'individus atteints n'est pas dû à une augmentation de la synthèse de la protéine dans les cellules de l'hôte. Il provient d'une modification post-traductionnelle affectant la protéine normale PrPc déjà synthétisée qui se transforme en protéine résistante PrPres. Ainsi, les organismes malades accumulent leur propre PrPres et non celle qui les a contaminés. La structure tridimensionnelle de la PrPres est différente de celle de la PrPc. En particulier elle contient davantage de feuillets b, mais elle reste encore mal connue.

Selon la "protein-only-hypothesis", les EST seraient le résultat de la transformation conformationnelle de la PrPc

endogène du sujet infecté par contact avec la PrPres contaminante. Ce changement conformationnel serait ensuite transmis d'une molécule à l'autre au sein même des cellules de l'hôte. Cette hypothèse, reposant sur la transmission de l'infection par contact entre deux protéines, l'une anormale et l'autre normale, a été proposée initialement par Griffith en 1967<sup>3</sup> à propos de la tremblante du mouton, par Alper et al.<sup>4</sup> en 1967, puis développée par Prusiner<sup>5</sup> en 1982. Un élément important en faveur de cette hypothèse a été la démonstration par Charles Weissmann que l'injection de PrPres dans le cerveau est sans effet chez les souris dont le gène codant pour le prion a été inactivé. De plus, l'introduction de transgènes codant pour la PrP dans des souris PrP<sup>-/-</sup> rétablit la susceptibilité à l'injection de PrPres. Ces deux expériences ont constitué des arguments forts en faveur de la "protein-only-hypothesis" défendue par Stanley Prusiner.

<sup>3</sup> Griffith, J.-S. *Nature (London)*, 215, 1034-1044.

<sup>4</sup> Alper, T., Cramp, W.A., Haig, D. A. and Clarke, M. C., *Nature (London)*, 214, 764-766.

<sup>5</sup> Prusiner, S. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 13363-13383

Le mécanisme moléculaire responsable de la transformation de la PrPc en PrPres, puis de son agrégation en fibres amyloïdes est toujours l'objet de spéculations. Il existe un prion chez la levure : la protéine Ure2p dont la transformation post-traductionnelle en URE3 a été découverte en 1975 par Aigle et Lacroute<sup>6</sup> et qui fut considérée à l'époque comme une mutation non-mendélienne à hérédité cytoplasmique.

L'Ure2p de levure constitue un modèle privilégié pour étudier, à l'échelle moléculaire, les mécanismes de la formation

de la formation de PrPres dans des cellules en culture. Des recherches sont activement menées dans son laboratoire pour tenter de produire par substitutions ponctuelles de certains acides aminés des PrP-résistantes à la transformation en prion.

De telles formes dominantes négatives expérimentées chez des souris transgéniques ont fourni des résultats encourageants. Stanley Prusiner fait état d'expériences réalisées dans son laboratoire qui suggèrent qu'un facteur encore non identifié (qu'il appelle Protéine X) joue-

*Il ne suffit pas de "voir" un objet jusque-là invisible pour le transformer en objet d'analyse. Il faut encore qu'une théorie soit prête à l'accueillir.*

François Jacob

des fibres amyloïdes. Ronald Melki a exposé les travaux de son groupe (CNRS, Gif-sur-Yvette) sur ce sujet. Selon Stanley Prusiner (Institute for Neurodegenerative Diseases, UCSF), une manière de lutter contre la maladie serait d'interférer avec le mécanisme de répllication de la PrPres. Ainsi des anticorps dirigés contre la PrP inhibent

rait le rôle de "chaperon moléculaire" nécessaire à la transformation de la PrPc en PrPres. Une voie thérapeutique pourrait être d'inhiber les interactions entre la PrP et la Protéine X et donc la répllication du prion.

Les structures primaire et tertiaire de la PrP sont très semblables chez toutes les espèces de Mammifères où elles ont été



## Susceptibilité génétique, voies et vecteur de l'infection par le prion

étudiées. Il existe cependant des différences structurales (liées à des substitutions ponctuelles de certains acides aminés et à des différences de glycosylation), entraînant des variations dans la distribution des charges électrostatiques. Celles-ci sont vraisemblablement responsables de l'existence d'une barrière d'espèce et des différentes souches de prions (Kurt Wüthrich). Les connaissances que l'on a de ces différentes souches ont été rapportées par le Docteur Moira Bruce et par le Docteur John Collinge (Imperial College, London).

Les caractéristiques électrophorétiques de la PrPres de la vMCJ (de type 4, selon Collinge et al.) sont aussi présentes chez les chats et les bovins infectés par l'ESB. Ces données constituent la preuve la plus probante de la transmission de la maladie du bœuf à l'homme.

### Le rôle physiologique de la PrP

Le fait que la PrP soit très semblable dans toutes les espèces de Mammifères chez lesquelles elle a été isolée et étudiée suggère qu'elle pourrait jouer un rôle essentiel. Celui-ci demeure cependant encore évasif. Plusieurs communications ont traité ce sujet. On lui attribue par exemple une haute affinité pour le cuivre et un rôle comme antioxydant (David Brown, Université de Cambridge, Grande-Bretagne).

Des expériences réalisées sur un système de neurones différenciés en culture in vitro tendent à lui conférer un rôle dans les processus de signalisation impliqués dans certaines fonctions neuronales (Odile Kellermann, CNRS, Institut Pasteur, Paris). Corinne Lasmézas (du service de Neurovirologie du CEA) s'est penchée sur les mécanismes qui permettent la pénétration de la PrPres dans les cellules et pour cela a recherché des molécules qui, à la surface cellulaire auraient une affinité pour la PrP et pourraient jouer ce rôle. On attribue aussi à la PrP des propriétés de liaison à l'ARN qui évoquent celles de la nucléocapside du virus HIV.

Il est important de rappeler ici que l'inactivation du gène codant pour la PrP (réalisée dans le laboratoire du Professeur C. Weissmann) n'a pas d'effet détectable sur la survie et l'état de santé des souris PrP<sup>-/-</sup>. Le rôle de la protéine PrPc demeure donc encore largement incompris.

Le gène humain de la PrP est porté par le chromosome 20. L'un des codons du gène humain paraît être lié à une susceptibilité plus ou moins grande pour les EST.

#### Génotypes du codon 129

% avec	Met/Met <sup>1</sup>	Val/Val <sup>2</sup>	Met/Val
Caucasien - Normal	38	11	51
MCJ sporadique	68	15	17
MCJ iatrogène	11	67	22
Variant de la MCJ	100		

La susceptibilité plus grande des individus porteurs d'une méthionine à l'état homozygote en position 129 de la PrP est évidente.

<sup>1</sup> Met = Méthionine  
<sup>2</sup> Val = Valine

La transmission de la maladie s'effectue dans la plupart des cas par voie orale.

Le temps d'incubation s'étend sur plusieurs années au cours desquelles l'agent infectieux progresse de l'intestin au cerveau. L'observation que la PrPres s'accumule dans la rate, quelle qu'ait été la voie d'inoculation de l'agent infectieux (i.e. par injection périphérique ou intracérébrale), a attiré l'attention sur le rôle possible du système immunitaire dans sa diffusion. Les lymphocytes B sont en fait essentiels pour que l'accumulation du prion dans la rate puisse survenir.

Lors d'une infection par voie alimentaire, la PrPres pourrait traverser l'épithélium intestinal et s'accumuler dans les foyers lymphoïdes intramuraux (les plaques de Peyer). La multiplication du prion pathologique dans les organes lymphoïdes comme les plaques de Peyer, la rate ou les amygdales se produirait essentiellement dans des cellules stromales, les cellules dendritiques folliculaires (CDFs) dont la maturation dépend des lymphocytes B (Charles Weissmann).

Le rôle physiologique joué par les CDFs est de capter des antigènes sous la forme de complexes immuns et de les "présenter" aux cellules B lors de la formation des centres germinatifs. De hauts niveaux de PrP se trouvent à la surface de CDFs dans les conditions normales, ce qui suggère que cette protéine pourrait jouer un rôle dans le processus de captation et de présentation des antigènes.

Un faisceau de résultats expérimentaux (rapportés par Moira Bruce) suggère que la manipulation des CDFs pourrait constituer une voie d'approche thérapeutique ou au moins prophylactique. Ainsi, la maturation fonctionnelle des CDFs dépend d'une voie de signalisation

qui fait intervenir une lymphotoxine produite par les lymphocytes B. En bloquant le récepteur de cette lymphotoxine chez une souris à qui on a inoculé l'agent infectieux du scrapie, on arrête la réplication de la PrPres et on retarde ainsi l'apparition de la maladie cérébrale.

### Comment lutter contre les EST ?

Les maladies à prions sont inéluctablement fatales lorsqu'elles sont déclarées chez l'homme aussi bien que chez l'animal. Comme nous l'avons vu, différentes méthodes sont explorées pour empêcher la réplication de la PrPres lorsqu'elle a été introduite dans un organisme sain. La difficulté principale de cette voie qui tend à enrayer la diffusion de l'agent infectieux est qu'on est dépourvu de moyen pour le détecter dans l'organisme lorsqu'il y est représenté en faible quantité. Les tests actuels qui sont basés sur la résistance de la PrPres aux protéases sont peu sensibles. Il serait souhaitable qu'un test immunologique capable de distinguer la PrPc de la PrPres soit mis au point, et qu'il soit alors possible de détecter et de titrer le prion. Une meilleure connaissance de l'agent infectieux et de son comportement dans l'organisme permettrait peut-être de mettre au point des méthodes immunologiques (immunisation par vaccination par exemple) propres à en empêcher la réplication. En ce qui concerne la maladie du bétail qui est à l'origine de la vMCJ humaine, on peut se demander s'il serait possible de produire par génie génétique des ovins ou des bovins résistants et si une telle entreprise serait commercialement rentable.

### Les modèles expérimentaux pour l'étude des maladies à prions

En tout état de cause, on voit que de nombreuses inconnues subsistent quant à l'agent infectieux non conventionnel que

constitue le prion et sur la maladie qu'il produit. Il est donc nécessaire de développer des recherches sur ce sujet.

La dernière partie du colloque a consisté à discuter des modèles expérimentaux disponibles pour l'étude des maladies à prions. Les souris transgéniques constituent un des modèles les plus importants si on considère les résultats décisifs qu'il a permis d'obtenir et ceux qu'on peut en attendre (ce thème a été développé par Jean Manson, de l'Institut de Neuropathogénèse d'Edimbourg).

La tremblante du mouton est un autre modèle dont l'étude est au programme de nombreux laboratoires (notamment à l'INRA). L'utilisation des singes (par exemple le lémurien *Microcebus murinus*) a permis de démontrer d'une manière directe l'infection par voie orale de primates par du cerveau du bœuf atteint par l'ESB (Noëlle Bons, EPHE, Université de Montpellier).

L'intérêt des expériences réalisées sur des cultures in vitro a été souligné par de nombreux chercheurs tout au long du colloque et notamment par Sylvain Lehmann (de l'Institut de Génétique humaine du CNRS, Montpellier).

### Évolution prévisible de l'épidémie

Les problèmes posés par l'extension éventuelle de l'épidémie d'ESB et de vMCJ ont évidemment été évoqués. Si de nombreux indices amènent à espérer que l'épidémie d'ESB est en bonne voie d'être enrayerée en Angleterre, des interrogations subsistent sur l'importance qu'elle aura dans les autres pays d'Europe dont le bétail a été exposé à des farines infectées.

Aucune des épidémiologistes, Azra Ghani (du Department of Infectious Diseases Epidemiology de l'Imperial College, Londres) et Annick Alperovitch (INSERM, Paris) qui sont intervenues au cours de ce colloque n'ont pu fournir de pronostics concernant l'évolution de l'épidémie de vMCJ.

**En conclusion**, le Colloque sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles qui s'est déroulé à l'Académie des sciences les 14, 15 et 16 mars 2001, a été d'une haute tenue scientifique et a permis de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'agent infectieux, sa pathogénicité, son extraordinaire résistance aux agents qui habituellement détruisent les particules infectieuses et sur les moyens permettant de limiter voire d'arrêter sa dissémination. Il a mis en évidence la nécessité de poursuivre des recherches multidisciplinaires.

# D

## Discours de Monsieur Roger-Gérard Schwartzberg, ministre de la Recherche, à l'occasion du Colloque " Encéphalopathies spongiformes transmissibles. Etat actuel des connaissances "

Académie des sciences, 14 mars 2001



M. R-G. Schwartzberg, ministre de la Recherche entouré du Pr. E.E. Baulieu, Vice Président de l'Académie des sciences, de M<sup>me</sup> N. Le Douarin, Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences et du Pr. P. Lachmann, Président de l'Academy of Medical Sciences du Royaume-Uni.

Madame la Secrétaire perpétuelle,  
Messieurs les Secrétaires perpétuels,  
Messieurs les Présidents,  
Mesdames, Messieurs,

Je suis très heureux d'ouvrir aujourd'hui ce symposium, organisé conjointement par l'Academy of Medical Sciences du Royaume-Uni, l'Académie des sciences de l'Institut de France et l'Académie nationale de médecine - avec le soutien du Ministère de la Recherche et du GIS " Infections à prions ".

Cette coopération suivie entre les deux Académies est due, en particulier, aux excellents rapports personnels qu'entretiennent les Professeurs Nicole Le Douarin, Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences de notre pays, et Peter Lachmann, de l'Académie britannique. Je les remercie donc d'avoir pris l'initiative de ce colloque sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles, qui sera suivi de deux autres rencontres conjointement organisées : la prochaine, en octobre 2001, sera consacrée au vieillissement ; la suivante traitera, en mars 2002, des questions soulevées par les techniques de clonage cellulaire et l'usage thérapeutique des cellules souches à des fins thérapeutiques.

Je rappelle d'ailleurs que, dans ce domaine, Peter Lachmann a joué un rôle moteur au Royaume-Uni en développant les arguments scientifiques qui ont conduit le Parlement britannique à adopter les récents amendements à la Loi sur l'embryon et la fertilité.

L'actualité du premier sujet choisi est évidente : voici plus de dix ans que nous essayons de venir à bout de l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine, la fameuse " crise de la vache folle " - dont les répercussions, tant dans le domaine des modes alimentaires que pour l'économie agricole, sont sans précédent. Cette épizootie est apparue au Royaume-Uni dès le début des années quatre-vingt et, malgré les mesures de contrôle et d'interdiction prises, nous n'avons pas encore réussi à éradiquer la maladie. C'est pourquoi le Gouvernement français a arrêté un plan de grande envergure à l'automne 2000.

Par ailleurs, chez l'homme, le nouveau variant de maladie de Creutzfeldt-Jakob - dont, en février 2001, 94 cas étaient répertoriés au Royaume-Uni, et deux cas avérés en France - reste en grande partie une énigme. L'absence de tests pour détecter précocement l'infection, les conditions très difficiles d'inactivation de l'agent infectieux, la longue durée d'incubation, l'absence actuelle de traitement et la gravité de la maladie font de cette affection une priorité de santé publique. Nos deux pays se sont dotés l'un comme l'autre d'un comité interministériel d'ex-

perts sur les ESST, le Royaume-Uni en 1988 avec le Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC), la France en 1996 avec le Comité Dormont. Ces comités ont tenu deux réunions conjointes, les 6 février 1997 à Paris et 22 septembre 1998 à Londres, qui avaient pour but d'échanger nos informations et de recenser les avancées scientifiques réalisées dans ce domaine. Il existe donc - et je m'en félicite - une dynamique scientifique commune entre le Royaume-Uni et la France.

Le colloque d'aujourd'hui élargit cette collaboration : il manifeste notre volonté d'unir nos efforts institutionnels pour mobiliser des équipes de jeunes chercheurs sur ces problèmes qui concernent aujourd'hui toute l'Europe, et faire émerger de nouveaux projets. Permettez-moi de vous exposer les mesures que nous avons prises récemment, du côté français, pour renforcer le potentiel de recherche sur les ESST.

### I - Le dispositif français

Le colloque d'aujourd'hui est la première manifestation scientifique soutenue par le GIS " Infections à prions " que j'ai créé fin 2000 et installé officiellement le 24 janvier 2001. Cette initiative constitue l'un des deux volets de l'action engagée, à ma demande, par le Gouvernement français au mois de novembre :

- **Le triplement des moyens publics** consacrés à la recherche sur les ESST et les prions : ceux-ci passent de 70 MF en 2000 à 210 MF en 2001. Ces crédits permettront de poursuivre les objectifs suivants : renforcer les laboratoires de recherche sur les tests ; construire et aménager des animaleries et des banques de tissus infectés ; construire et aménager des laboratoires pour les recherches thérapeutiques sur l'homme ; recruter du personnel supplémentaire dans les organismes de recherche (120 chercheurs, ingénieurs

et techniciens, dont 100 dès cette année).

- **La création de ce Groupement d'Intérêt Scientifique**, qui rassemble les Ministères de la Recherche et de l'Agriculture et le Ministère délégué à la Santé, l'ensemble des établissements de recherche concernés - CNRS, CEA, INRA, INSERM - ainsi que l'Institut Pasteur, les trois agences concernées : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et Alimentaire (AFSSA), l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Le Conseil scientifique du GIS, qui comprend un cinquième de membres étrangers, est présidé depuis le 6 mars 2001 par le Dr Dominique Dormont. Ce Conseil scientifique est chargé de coordonner et d'harmoniser les recherches menées par chacun des partenaires et visant à progresser dans la connaissance, la prévention et le traitement des maladies à prions ; de décider de la répartition des moyens spécifiques alloués par l'Etat et de leur utilisation optimale, en liaison avec les moyens propres affectés à la recherche sur les infections à prions par les partenaires ; de susciter de nouveaux programmes de recherche et d'inciter de nouvelles équipes à s'impliquer dans la recherche sur les Agents Transmissibles Non Conventionnels et les maladies qu'ils provoquent ; d'assurer l'animation et le suivi des travaux entre les partenaires et des tiers ; d'assurer le lien avec le programme de recherche de l'Union Européenne, des Etats membres et des pays tiers.

Ce GIS " Infections à prions " est maintenant opérationnel. Il a lancé un premier appel d'offre concernant les animaleries protégées, auquel ont répondu plus d'une vingtaine de projets à travers toute la France. Et je peux répondre dès aujourd'hui à ceux qui, jugeant notre plan trop ambitieux, pensaient que nous n'arriverions pas à mobiliser notre communauté scientifique : nous avons envisagé une enveloppe de 75 MF pour ces animaleries protégées, et les projets reçus s'élèvent globalement à environ 250 MF. La sélection sera donc rigoureuse, et seuls les meilleurs projets seront financés.

## II - La mise en commun des recherches

La finalité de cette rencontre entre les meilleurs spécialistes des deux communautés scientifiques est d'éviter les redondances de recherche et d'organiser les travaux à venir. La répartition en six thèmes, établie par les organisateurs, permet de couvrir l'ensemble des questions que posent les travaux sur les infections à prions et sur l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB).

• **Structure et biologie de la protéine prion :** l'agent infectieux responsable de l'épidémie d'ESB et de la maladie humaine est une forme anormale d'une protéine ubiquitaire, la protéine prion. La protéine anormale semble transformer par contact la protéine saine en protéine pathogène. Des études de structure tridimensionnelle par résonance magnétique nucléaire permettent une approche comparative plus précise de la nature des protéines prions humaines et animales : elles fourniront des informations sur les mécanismes permettant le franchissement de la barrière d'espèces et la virulence du processus infectieux.

• **Pathogénie et physiopathologie :** la transmission habituelle de la maladie provient le plus souvent de l'ingestion de nourriture infectée. La toxicité cérébrale est liée à la présence, dans le cerveau, de la protéine prion dont la mise en contact avec la protéine pathologique produit des lésions chez l'homme et chez l'animal. C'est la compréhension de la voie d'accès au système nerveux qui peut permettre d'intervenir tôt après la contamination. L'étude des cellules dendritiques folliculaires, qui jouent un rôle prépondérant, pourrait avoir un impact thérapeutique.

• **Aspects génétiques :** il a été démontré que tous les cas de nouvelle forme de maladie de Creutzfeldt-Jakob sont homozygotes pour la méthionine 129, alors qu'ils représentent 40 % de la population. Aucun cas n'a été décelé chez les hétérozygotes. Il y aurait donc une interaction entre la " souche " de prion et le génotype.

• **Maladie de Creutzfeldt-Jakob :** la nouvelle forme que revêt cette maladie est le premier exemple de transmission d'une maladie à prion de l'animal à l'homme. Mais la forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, tout aussi terrible, reste également à comprendre et à traiter. Les travaux en cours permettront d'établir un dépistage précoce et de traiter les deux formes de la maladie.

• **Modèles expérimentaux :** vos travaux ne progresseront qu'avec le développement de nouveaux modèles animaux et l'étude in vivo de la maladie selon les principes de la biologie intégrative, nouvelle frontière de l'après-séquençage. Des modèles de levure sont utiles ; mais il semble que l'utilisation, désormais possible, de souris transgéniques dites " rapides " devrait permettre de nouvelles avancées, ainsi que le fait d'étudier des lésions humaines sur des modèles de primates comme le lémurien microcèbe.

• **Evaluation des risques de sécurité :** notre objectif est bien sûr l'éradication de l'ESB. Mais beaucoup de questions restent en suspens : compte tenu des limites actuelles des tests de dépistage, de très lourdes mesures de précaution sont prises : sont-elles nécessaires et sont-elles efficaces ? Les gélatines utilisées pour la fabrication des médicaments présentent des risques : ces risques doivent être évalués en fonction des techniques utilisées pendant leur production. Plusieurs pays ont pris des mesures de précaution vis-à-vis du don du sang, fondées sur l'origine géographique et l'histoire personnelle des donneurs : que faut-il en penser ?

## III - La dimension européenne

Maintenant que les différents pays de l'Union Européenne ont mis en place le dépistage systématique sur les animaux abattus, il est clair que le problème de l'ESB touche toute l'Europe, qui doit harmoniser les mesures préventives et mettre en synergie les différents programmes de recherche.

### • Les mesures de surveillance

Le Conseil de l'Europe a adopté, le 7 mars 2001, une recommandation en faveur d'une série de mesures préventives pour éviter que la forme nouvelle de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se dissémine dans la population par transfusion sanguine : au cas où ce risque existerait - ce qui reste toutefois à démontrer - les 43 Etats membres sont invités à mettre en place un système centralisé de surveillance de la maladie, ainsi qu'un système de traçabilité des dons du sang afin de procéder, s'il y a lieu, à un retrait des produits.

### • Les programmes de recherche conjoints franco-britanniques,

avec en particulier les programmes BIOMED et FAIR. Du côté français, plus d'une vingtaine d'équipes sont impliquées : l'INRA est engagée dans six programmes FAIR avec les équipes britanniques : ils portent sur le typage des souris transgéniques, l'analyse des tissus atteints chez les bovins, la barrière d'espèces avec les modèles souris et mouton, la tremblante.

Le CEA est également engagé dans plusieurs programmes coopératifs. Un récent article de Nature, cosigné par le CEA et une équipe britannique, résulte de cette collaboration : il démontre la sensibilité du test développé au CEA : comparable au test biologique d'infection de la souris, qui nécessitait deux à trois mois d'attente, celui-ci ne met que quatre heures à produire ses résultats.

### • Enfin, il existe maintenant un groupe scientifique d'experts européens,

installé à ma demande à la suite du Conseil des ministres de la Recherche du 16 novembre 2000, dont j'exerçais alors la Présidence. Cinq experts français en font partie. Ces experts se sont réunis pour la première fois le 15 décembre, et ont établi un bilan des recherches pays par pays. Sur la base de ce rapport, qui lui a été présenté le 15 février, la Commission proposera pour le 15 mai des propositions d'actions nouvelles et concrètes.

Il vous reste maintenant à engager vos travaux, que le Premier Ministre viendra saluer demain, et le ministre délégué à la Santé clôturer après-demain : un enchaînement logique, en somme, qui part de la recherche pour aller vers la possibilité de diagnostiquer et de soigner.

C'est dire l'importance que le Gouvernement français attache à la réflexion que vous allez mener, et que vous allez mener en toute solidarité.

Je souhaite que la coopération entre nos deux pays soit exemplaire et incarne le front commun que nous devons établir contre une épidémie qui nous concerne tous.

C'est en unissant les compétences de nos scientifiques, en orientant de nouvelles équipes internationales vers des recherches partagées que nous parviendrons à bâtir, dans ce domaine comme dans d'autres, une Europe au service de ses concitoyens, de leur santé et de leur sécurité alimentaire.

C'est dire l'importance stratégique de vos travaux pour faire progresser la connaissance scientifique et la mettre au service de chacun.



Madame la Secrétaire perpétuelle,  
Messieurs les Secrétaires perpétuels,  
Messieurs les Présidents,  
Mesdames, Messieurs,

C'est avec intérêt que je participe, comme d'autres ministres du Gouvernement, à ce colloque consacré aux encéphalopathies spongiformes transmissibles. Je remercie de son invitation Nicole LE DOUARIN, la Secrétaire perpétuelle de l'Académie des Sciences. Je tiens également à saluer François GROS, Secrétaire perpétuel honoraire de cette Académie, et Peter LACHMANN, Président de l'Académie britannique des sciences médicales, auxquels revient l'initiative de ces rencontres régulières entre vos deux institutions. Les travaux qui vous réunissent traitent d'une pathologie qui suscite l'inquiétude chez nos concitoyens, frappe le monde agricole et nourrit le débat public. Vous êtes des savants, je suis un homme politique. Nous savons tous désormais que la distinction classique de Max WEBER, qui renvoie " le savant " à l'éthique de conviction et " le politique " à l'éthique de responsabilité, doit être nuancée. Vous avez des responsabilités, il me semble que j'ai des convictions, mais il reste logique, puisque ces deux archétypes existent, que je centre mon propos sur la question de la responsabilité.

## La responsabilité appelle, en matière de santé publique, la mise en œuvre du principe de précaution.

Le principe de précaution a été originellement dégagé à propos des questions de protection de l'environnement.

# A l'occasion de Monsieur Lionel JOSPIN, Premier ministre, devant l'Académie des sciences, à l'occasion du colloque " Encéphalopathies spongiformes transmissibles. Etat actuel des connaissances "

Institut de France, le 15 mars 2001

encourus dans les deux cas : atteinte irrémédiable au patrimoine naturel et aux droits des générations futures dans l'un, disparition de vies humaines dans l'autre. La " maladie de la vache folle ", source d'inquiétude pour les consommateurs et de désarroi pour toute une filière professionnelle, constitue d'abord -à travers la maladie de Creutzfeldt-Jakob nouveau variant qui lui est liée- une question de santé publique.

**Appliquer le principe de précaution, c'est d'abord intégrer la notion d'incertitude dans le processus de décision.** Il ne s'agit pas seulement d'éradiquer un risque lorsque celui-ci est avéré, il faut aussi envisager des risques hypothé-

compte ces risques hypothétiques, c'est la gravité et l'irréversibilité du dommage que leur occurrence produirait. Il faut ainsi suivre l'injonction du philosophe Hans JONAS de reformuler l'impératif catégorique kantien pour agir, je le cite, " de façon que les effets de la décision ne soient pas destructeurs pour la possibilité future de la vie ".

**Appliquer le principe de précaution nécessite de se fonder sur une évaluation scientifique du risque.** L'expertise scientifique n'est pas infail- lible, mais elle est indispensable. Elle permet d'appréhender, en fonction des connaissances disponibles à un moment donné, la réalité d'un risque envisagé.

l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. En 2001, nous parachèverons ce dispositif en installant l'Agence française de sécurité sanitaire environnementale. En produisant des avis systématiquement rendus publics, ces instances alimentent le processus de décision du pouvoir politique; mais leurs experts sont indépendants de celui-ci. Je veux rendre hommage à ces chercheurs qui, en informant les pouvoirs publics et, au-delà, tous nos concitoyens, jouent un rôle irremplaçable dans la définition et dans la mise en œuvre de notre sécurité sanitaire.

**Appliquer le principe de précaution, enfin, implique que la décision soit prise par le politique.**

Si le politique doit se fonder, pour préparer sa décision, sur l'analyse du scientifique, il est le seul à devoir décider. Il ne doit pas chercher à se retrancher derrière le scientifique, et celui-ci ne saurait se substituer à lui. Seuls ceux qui sont responsables devant le peuple sont en situation de faire les choix dont dépend la sécurité sanitaire des citoyens.

Mesdames, Messieurs,

Tels sont les principes qui ont guidé et continuent de guider le Gouvernement dans ce qu'il est convenu d'appeler " la crise de la vache folle ".

## Nous avons mis en œuvre une politique de précaution.

**Cette politique a une priorité : la santé publique.** Surveillance et dépistage de la maladie, retrait de la chaîne alimentaire des tissus potentiellement infectés,



M. L. Jospin Premier ministre entouré de M<sup>me</sup> N. Le Douarin, Secrétaire perpétuelle de l'Académie des sciences, de M. J. Glavany ministre de l'Agriculture, de M. B. Kouchner ministre délégué à la Santé et du Pr. E.E. Baulieu, Vice Président de l'Académie des sciences.

Puis son application s'est rapidement étendue à la santé publique, au point que celle-ci constitue aujourd'hui un terrain privilégié de sa mise en œuvre. Ce passage d'un domaine à l'autre tient sans doute au caractère irréversible et à la gravité extrême des dommages

tiques. Ainsi, de multiples incertitudes ont marqué, et pour certaines continuent de marquer, la crise de la vache folle : le passage de la barrière d'espèce, le mode de contamination, l'évaluation des risques d'atteinte de la population humaine. Mais ce qui conduit le décideur à prendre en

L'expertise doit être transparente et publique; les experts ont besoin d'indépendance et des moyens que celle-ci exige. C'est dans cet esprit que mon gouvernement a créé l'Institut de veille sanitaire, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et

suspension de l'utilisation des farines animales : toutes les mesures prises ont pour objectif la réduction du risque pesant sur la population. A travers ces mesures, et toutes celles prises depuis plus de trois ans et demi à propos de l'ESB ou d'autres crises sanitaires, le

Gouvernement traduit en actes sa conviction profonde : la protection de la santé publique est une responsabilité première de l'Etat.

**Cette politique de précaution doit être régulièrement réévaluée** pour tenir compte de l'avancée des connaissances scientifiques. Les décisions du Gouvernement s'appuient donc sur des avis révisés aussi souvent que nécessaire par les Agences de sécurité sanitaire. Les mesures prises contre l'ESB en sont un exemple : c'est au fur et à mesure des avancées de la recherche que nous avons dressé la liste des matériaux à risque spécifié. De même, si le risque transfusionnel lié aux maladies à prions reste hypothétique, nous avons pris des mesures successives visant à le minimiser plus encore. Le risque lié aux produits de santé est lui aussi régulièrement réévalué.

Les risques liés aux actes médicaux et chirurgicaux sont aussi à prendre en compte, en raison de la présence du prion pathologique dans les tissus périphériques des patients atteints de maladie de Creutzfeldt-Jakob nouveau variant. Une circulaire relative à la prévention du risque de transmission du prion pathologique est actuellement diffusée à l'ensemble des établissements de soins. Un effort particulier portera sur l'utilisation du matériel à usage unique tandis qu'un système d'assurance de qualité, dans le domaine de la stérilisation, doté d'un financement global de près d'un milliard de francs, permettra d'en améliorer la qualité.

Mesdames, Messieurs,

Au-delà de la crise liée à l'ESB, nous devons prendre la mesure d'importantes évolutions.

## Nous vivons désormais dans une société du risque.

**Les sociétés occidentales découvrent une nouvelle nature du risque.** Les avancées scientifiques et technologiques ne sont ni univoques ni linéaires : à l'effacement de risques anciens peut

répondre l'apparition de nouveaux risques. Liés au caractère hautement industrialisé de nos sociétés, à l'émergence de ce que Martin HEIDEGGER a appelé la "technoscience", ces risques ont en outre changé d'échelle : hier circonscrits au niveau local et mesurés au temps d'une vie, ils s'étendent aujourd'hui à la planète elle-même et aux générations futures.

**La place occupée par le risque dans nos sociétés est une question politique.** Ma conviction est simple : le "risque zéro" est illusoire, mais le risque non évalué et subi est inacceptable. Nous devons construire une société du risque maîtrisé, c'est-à-dire une société qui, certes, sait qu'il existe une part irréductible de risque -la part propre à la vie même-, mais une société qui se donne les moyens de circonscire les risques et de les ramener précisément à cette part irréductible, qui protège ses membres et, en particulier, les plus faibles d'entre eux. La maîtrise du risque participe aussi de la recherche de la justice et de la solidarité.

**Politique, cette question l'est également car elle concerne la relation entre le citoyen et l'Etat.** Cette relation change selon le type de risque en présence. Il y a d'une part le risque assumé, celui que l'individu peut choisir d'encourir, en toute connaissance de cause. Il y a d'autre part les risques imposés à tous et contre lesquels l'Etat doit lutter, dans la mesure de ses moyens. Dans le premier cas, c'est la tension entre liberté et responsabilité individuelles qui est en jeu, l'Etat n'ayant là qu'un rôle subsidiaire. Dans le second cas, l'Etat a la responsabilité première de protéger la vie du citoyen ; la santé publique est une responsabilité régalienne. Pour l'exercer, l'Etat peut être conduit à interdire certains actes ou certains comportements, et donc à limiter la liberté individuelle. Cette perspective est fidèle au contrat, défini jadis par Thomas HOBBS, selon lequel l'individu échange avec l'Etat une part de sa liberté contre un surcroît de sécurité.

Pour répondre aux enjeux qui sont liés à cette société du risque, il nous faut faire vivre trois priorités.

**La première est de favoriser le débat public.** Ce débat est une donnée essentielle pour la maîtrise du risque. C'est par le débat, en sollicitant et en écoutant les avis de tous, et pas seulement ceux des "spécialistes", que l'on peut et que l'on doit éclairer les décisions à prendre. Le Gouvernement a fait ce choix. Il informe les Français des acquis et des avancées de la recherche. Il leur fait part, aussi, et c'est là un point essen-

tiel, des incertitudes qui subsistent. Certes -et nous l'avons encore constaté récemment-, une politique de précaution, en révélant un risque jusque-là latent, en le rendant soudainement visible, peut parfois susciter des angoisses collectives. Il n'en reste pas moins que ce partage de l'information disponible s'impose comme un choix éthique. Celui-ci nous invite à développer une pédagogie du risque, c'est-à-dire à expliquer et à clarifier, de façon responsable, ce qui doit l'être. C'est pourquoi je souhaite que les échanges scientifiques -comme ceux que vous organisez- se multiplient et servent de références à des communications accessibles au plus grand nombre. C'est ainsi que peut émerger une "démocratie du risque", dans laquelle la diffusion de l'information et le débat public permettent l'appropriation collective du risque.

Ainsi, pour ce qui concerne la maladie de Creutzfeldt-Jakob en particulier, une autre circulaire est actuellement diffusée, qui prévoit l'information des professionnels de santé, la création d'un centre national chargé d'assurer l'information sur les filières de soins, une prise en charge spécifique des patients, ainsi que des mesures d'accompagnement de leurs familles. Le réseau de surveillance épidémiologique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, mis en place en 1992, a été renforcé l'an dernier. Ses données sont maintenant disponibles pour tous sur Internet.

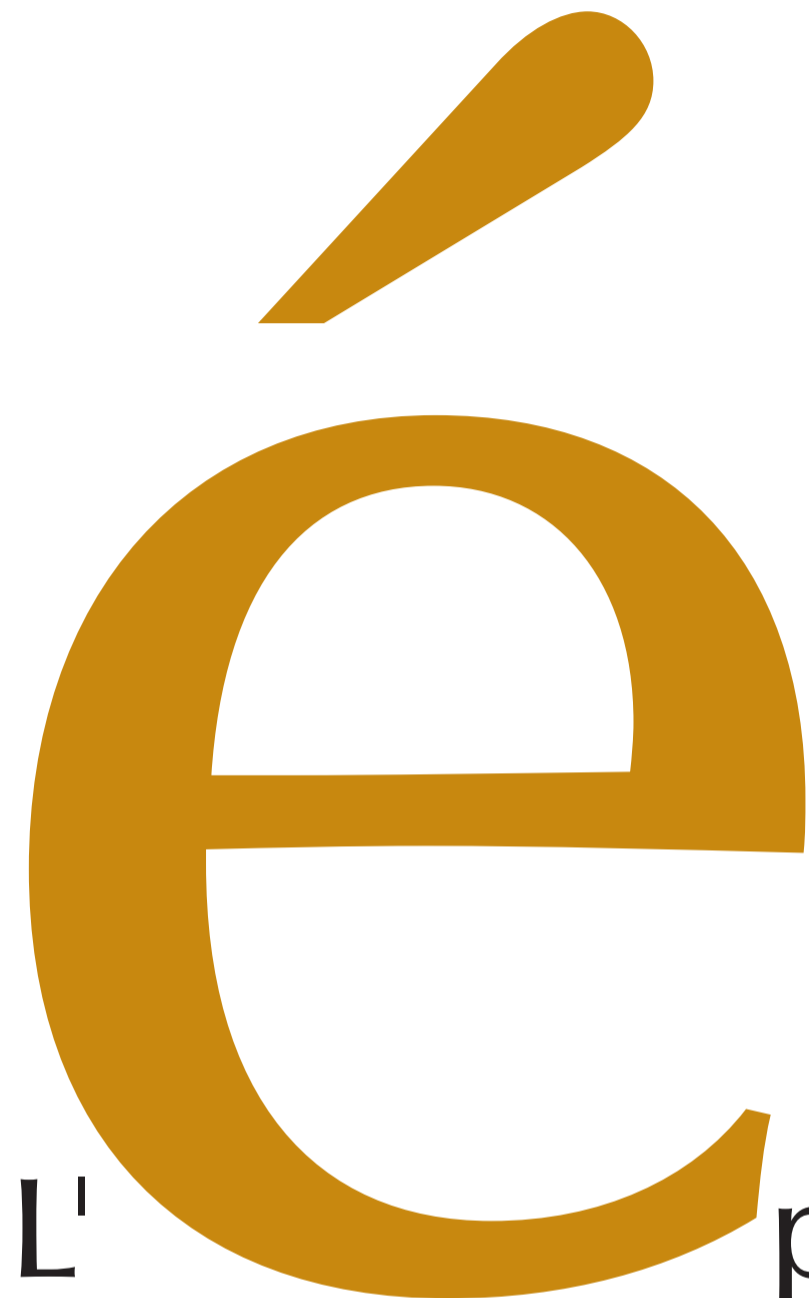
**La deuxième priorité consiste à encourager la recherche.** C'est la recherche qui permet de faire avancer les connaissances scientifiques, d'évaluer la gravité des risques encourus et de définir les réponses possibles. Celle-ci doit concerner tous les domaines, y compris les sciences sociales ; je souhaite notamment que s'approfondissent les réflexions sur l'analyse et la gestion du risque, ainsi que sur le rôle et le statut de l'expert. C'est en particulier le cas pour les maladies à prions. Parce que la recherche sur ces maladies nécessite du temps, les travaux entrepris doivent bénéficier d'un soutien durable. C'est ainsi qu'a été créé un groupement d'intérêt scientifique "prions". Les établissements publics de recherche sont les intermédiaires entre ce groupement d'intérêt scientifique et les laboratoires de recherche ; les sommes allouées à ces laboratoires leur parviendront rapidement et intégralement. Tous les domaines de la recherche sont soutenus : depuis la recherche fondamentale jusqu'à la mise au point de tests, en passant par les procédés de sécurisation des produits. Enfin, il convient de

veiller au développement harmonieux des installations de sécurité dans le cadre d'un maillage équilibré sur le territoire national.

**La troisième priorité consiste à organiser une coopération entre les chercheurs des différents pays.** Au sein de l'Union, les Européens ont appris à traiter des problèmes partagés en leur apportant des réponses d'autant plus efficaces qu'elles sont communes. Cette démarche doit valoir particulièrement pour la santé publique, puisque les menaces sanitaires franchissent aisément les frontières. Nous devons donc évaluer ensemble ces risques. Nous y parviendrons d'autant mieux que la recherche sera conduite en coopération. C'est déjà le cas entre de nombreuses équipes de nos deux pays. Je m'en réjouis. Les programmes européens BIOMED et FAIR constituent un cadre de choix où peuvent se développer des collaborations sur des sujets aussi divers que le typage des souris transgéniques, l'analyse des prions ou les tests diagnostiques. Ces échanges concernent aussi les experts, ceux du Comité consultatif britannique sur l'ESB et ceux du Comité français présidé par le professeur Dominique DORMONT. Enfin, je souhaite que nos deux pays joignent leurs efforts, avec nos autres partenaires, pour que le sixième Programme Cadre de Recherche et Développement accorde une large place aux technologies du vivant.

Mesdames, Messieurs,

Votre colloque témoigne, pour ce qui concerne les encéphalopathies transmissibles, de la qualité de la recherche dont a besoin la sécurité sanitaire de nos concitoyens. Cette année, vous vous retrouverez à nouveau pour évoquer ensemble des sujets eux aussi essentiels. Qu'il s'agisse du vieillissement ou du lignage cellulaire à visée thérapeutique, vous marquerez, une nouvelle fois, votre intérêt pour l'évolution de nos sociétés. Vous contribuerez ainsi à affirmer pleinement la place du "savant" au sein de la Cité.



# L'Épidémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France

## Questions à Annick Alperovitch<sup>1</sup>

Par Jean-Didier Vincent

**A quel moment et pourquoi vous êtes-vous intéressée à cette affection neurologique rare, l'encéphalopathie spongiforme, connue sous le nom de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) ?**

C'est un projet de recherche qui remonte à 1990. À cette date, on ne disposait en France que d'une étude réalisée en 1970 par Françoise Cathala. Mon but était d'analyser les facteurs de risque, notamment une éventuelle susceptibilité génétique. Le contexte, sans être aussi brûlant qu'aujourd'hui, était susceptible d'attirer l'attention : d'une part, le déve-

loppement depuis 1985 en Grande-Bretagne d'une épizootie d'encéphalopathie spongiforme transmissible chez les bovins, d'autre part, la possibilité d'une rupture de la barrière d'espèce et d'un passage de l'affection de l'animal à l'homme. Nous avons donc besoin de données épidémiologiques solides pour détecter éventuellement un signal pouvant annoncer un début d'épidémie

<sup>1</sup> Directeur de recherche INSERM, Directeur de l'Unité "Recherches épidémiologiques en neurologie et psychopathologie"

humaine. Finalement, la surveillance chez l'homme a été mise en place en France quatre ans avant l'apparition du variant de la MCJ. Un réseau européen s'est installé parallèlement.

**Il semble toutefois que jusqu'en 1996 ce soit les responsables du Ministère de l'Agriculture qui aient géré la crise et qu'il y ait eu un manque de coordination avec les spécialistes de santé publique.**

Il est exact que lors de la description en Angleterre du nouveau variant, les spécialistes de la pathologie animale ont conservé des doutes sur l'origine bovine possible de la MCJ.

**Lorsque vous avez commencé vos travaux sur la MCJ, vous disposiez de données anciennes sur une maladie connue depuis 1920 et vous n'étiez pas à la recherche d'une contamination d'origine animale.**

Il s'agissait d'une enquête épidémiologique classique portant sur la profession, les habitudes alimentaires, les antécédents, etc., mais sans un intérêt particulier sur la contamination bovine.

**Quels éléments sont ressortis de l'étude ?**

On dispose de données sur plusieurs centaines de cas avec des

**L'agriculture semble donc un facteur de risque. Celui-ci est-il lié à un contagion possible : contact avec les animaux par exemple ?**

C'est plutôt dans l'élevage, mais une grande partie des données est antérieure à l'épidémie bovine.

**L'augmentation de l'affection des dix dernières années n'est-elle pas liée aux nouveaux modes d'agriculture ?**

Non. L'incidence accrue depuis 1992 est probablement liée à un biais de surveillance et à la modification des critères de diagnostic.

**Quand on découvre aujourd'hui une MCJ chez un malade, suspecte-t-on immédiatement le variant de la maladie ?**

C'est un peu compliqué. Le variant peut survenir à tout âge, mais on le suspecte avant tout chez les patients jeunes. On fait alors une recherche immunologique de la protéine-prion dans les amygdales où elle ne se rencontre pas dans les formes sporadiques. Chez les personnes âgées, une telle recherche n'est pas justifiée et seule l'autopsie pourra conclure éventuellement à un variant. En France, on a trois cas de variant. Deux sont décédés et le troisième présente un test de l'amygdale positif.

critères bien standardisés. C'est une maladie qui reste rare (70 à 80 cas en France par an). L'âge moyen d'apparition se situe autour de 65 ans, la durée de l'évolution est très courte, 6 mois entre le premier symptôme et le décès et, fait suffisamment rare pour qu'on le souligne, la fréquence est la même dans les deux sexes. Les observations épidémiologiques suggèrent que la maladie est plus fréquente chez des personnes ayant eu une profession en rapport avec l'agriculture.

**Trois cas pour parler d'épidémie, c'est un peu court !**

Revenons sur les facteurs de risque. Je ne suis pas sûr que les contacts avec les animaux allégués par l'entourage du patient ne soient pas des biais d'interrogatoire. Le seul facteur indiscutable est la susceptibilité génétique.

**Le polymorphisme au niveau du codon 129 du gène qui code la protéine prion normale est retenu comme le facteur de risque majeur. Mais, en l'occurrence, il s'agit d'un polymorphisme normal dans une population.**

En effet, cela n'a rien à voir avec une mutation sur la protéine telle qu'on peut l'observer dans les cas génétiques de la MCJ. Dans la population, 40 % des sujets



sont méthionine-méthionine, 10 % valine-valine et 50 % méthionine-valine. Les personnes homozygotes (méthionine-méthionine ou valine-valine) ont un risque de MCJ sporadique cinq fois plus élevé que celui des hétérozygotes (méthionine-valine). Si l'on compare les deux types homozygotes, le risque de MCJ sporadique des personnes méthionine-méthionine est deux fois plus élevé que celui des personnes valine-valine. Dans la maladie sporadique, 80 % des patients sont homozygotes méthionine-méthionine, mais chez les variants 100 % des patients sont homozygotes méthionine-méthionine.

#### **Existe-t-il des foyers géographiques de l'affection ?**

Les foyers sont liés à la présence de mutations dans la population. Par exemple, la mutation du codon 200 chez les juifs d'origine libyenne en Israël ou en Slovaquie, mais il existe également quelques familles en France.

#### **En France, on observe une sorte d'épidémie iatrogène de la MCJ chez des patients ayant été traités par l'hormone de croissance.**

Sur un millier d'enfants ayant été traités par hormone de croissance extractive entre 1983 et 1985, plus de 80 ont, à ce jour, une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les données indiquent le rôle du polymorphisme du codon 129 du gène de la protéine prion sur la durée d'incubation de la maladie, qui est plus courte chez les homozygotes que chez les hétérozygotes. Elles suggèrent que, contrairement aux résultats observés dans la MCJ sporadique, le risque relatif des personnes valine-valine est supérieur à celui des méthionine-méthionine. Selon le modèle utilisé pour estimer la distribution statistique de la durée d'incubation, le 95<sup>e</sup> percentile de cette distribution varie entre 14 et 16 ans, avec des intervalles de confiance dont la limite supérieure maximale est de 20 ans. Ces valeurs correspondent aux paramètres de la durée d'incubation chez les homozygotes, le nombre de cas hétérozygotes n'étant pas suffisant pour estimer ces paramètres quand cette étude a été réalisée.

#### **Cela rappelle un peu l'épidémie de kuru observée chez des populations cannibales de Nouvelle Guinée.**

La différence est que dans le kuru la transmission s'est faite par voie orale et non par injection.

*En matière de principe de précaution, on ne fait jamais de désescalade. Ce qui est concevable pour un épidémiologiste, est presque impossible pour un politique.*

#### **Pourquoi le nombre de cas est-il si élevé en France ?**

Probablement en raison de précautions insuffisantes, de prélèvements sur des patients décédés du MCJ ou de sujets porteurs sans manifestations cliniques.

#### **Est-ce qu'on a pu en tirer des renseignements ?**

Beaucoup d'informations notamment sur la durée d'incubation très variable. La contamination a eu lieu entre 1984 et 1985, et le premier cas a été signalé en 1989. Depuis, le nombre de nouveaux cas ne décline pas, jusqu'à 80 cas au total sur 800 sujets traités. On peut imaginer l'angoisse qui pèse sur ces jeunes adultes. Bien sûr, il est difficile a posteriori d'apprécier les risques qui ont été pris à l'époque lorsqu'il s'agissait de traiter des enfants présentant un grave handicap.

#### **Venons-en au variant de la MCJ sporadique transmise selon toute probabilité du bovin à l'homme. Peut-on parler en France d'une épidémie avec seulement trois cas révélés qui seraient en proportion de l'épizootie bovine somme toute très faible en France ?**

Je crois qu'on peut dire qu'il y a une petite épidémie en Grande-Bretagne, puisque entre 1995 et aujourd'hui, il y a 95 cas. Le nombre de décès commence à devenir important, et on ne peut dire combien il y aura de cas dans l'avenir. Il est vraisemblable que l'épidémie en Grande-Bretagne va s'amplifier.

#### **Est-on capable de faire des prévisions, dans quelle " fourchette " et en fonction de quels paramètres ?**

Les modèles utilisés en Grande-Bretagne tiennent compte de beaucoup de paramètres : l'évolution de l'épizootie bovine ; une éventuelle susceptibilité liée à l'âge ; les mesures prises d'élimination de certains tissus à plus grande

contagiosité ; la susceptibilité génétique des populations ; l'âge des animaux consommés ; les modes d'élevage. On est moins exposé si on consomme un animal d'un an au lieu de cinq, voire plus s'agissant de vaches laitières.

#### **Est-ce que la dangerosité est liée à la quantité de viande consommée ?**

Plus on mange de viande, plus on risque de consommer un morceau infecté. Ce qu'on ne sait pas, c'est l'effet de petites doses cumulées. Tous ces paramètres devraient permettre d'estimer avec de plus en plus de fiabilité la taille de l'épidémie à venir dans la population.

#### **Ces prévisions sont-elles extrapolables à la France ?**

Dans cette perspective et sous l'hypothèse raisonnable d'une relation étroite entre le niveau d'exposition à l'agent de l'encéphalopathie bovine et le risque de variant de la MCJ chez l'homme, il est important de déterminer le rapport d'exposition entre la France et le Royaume-Uni, en tenant compte des différentes sources d'exposition de la population française.

#### **N'y-a-t-il pas, malgré tout, des spécificités nationales ?**

On peut trouver étonnant, en effet, étant donné l'importance des échanges entre pays, qu'il y ait eu 95 cas en Grande-Bretagne du variant de la MCJ et seulement 4 dans le reste du monde, c'est-à-dire 3 en France et 1 en Irlande. Dans la mesure où l'on a par exemple des données qui indiquent que les Anglais ont exporté 20 % de leur production bovine et que différents pays ont été exposés aussi à l'ESB. En raison enfin de l'importance des échanges de population à travers les voyages, le fait que les autres pays aient été épargnés ne trouve pas d'explication.

#### **On peut se réjouir, mais peut-être est-ce trop tôt ?**

**Epidémiologiste, vous êtes soumis au feu interrogatif croisé du public et des politiques. Que penser du coût exorbitant des mesures mises en place qui frappent peut-être à mort l'élevage bovin et les professions liées à la consommation de viande, alors que dans le même temps, l'état protège la vente de tabac, responsable depuis 1990 de 600 000 décès. Sachant que le risque zéro n'existe pas, êtes-vous en mesure de présenter un bilan estimatif entre le coût des précautions et le niveau de risque ?**

C'est le sens de notre travail. En l'état actuel des données, combien pourrait-il y avoir de cas en France dans les années à venir et les mesures de précaution prises il y a quelques mois sont-elles suffisantes pour que le nombre de cas se maintiennent à un niveau acceptable ? Il est important de se fixer un nombre de cas acceptable. Il faut réfléchir au coût investi pour éviter un cas ; un calcul qui n'est pas facile à faire.

#### **La survie d'un secteur de l'économie et les suicides par exemple qu'elle peut entraîner ne constitue-t-elle pas un risque qu'il faut savoir estimer ?**

On est sûrement pris de court devant cet enchaînement. Il y a un débat public à faire, avant de prendre des décisions politiques. Si on disait au public voilà ce que coûte d'éviter un cas de MCJ, il n'est pas sûr que la réponse majoritaire du public sera favorable à cette dépense. Une des conséquences indirectes de cette crise est de faire prendre conscience à une profession du danger de certains comportements. Il se dit que l'origine du cluster britannique serait liée à des abattages clandestins. Donc la médiatisation au-delà du raisonnable aura, peut-être, comme conséquence positive de limiter ce genre de pratiques. L'autre chose aussi à observer, c'est que l'on est parfois prisonnier de mesures prises dans l'urgence et qu'il est ensuite difficile de reculer, conduisant à mettre la barre un peu plus haut. Par exemple, l'attitude prise en 1996 par la France d'abattre tout le troupeau pour une seule bête malade. Ce qui est contre-productif en matière de dépistage. En matière de principe de précaution, on ne fait jamais de désescalade. Ce qui est concevable pour un épidémiologiste, est presque impossible pour un politique.

**Parmi les agents pathogènes on a découvert d'abord les microbes, ensuite les virus et maintenant les prions. D'où vient ce mot ?**

C'est une abréviation pour "proteinaceous infectious particles". A la différence des virus et des bactéries cet agent infectieux ne dépend pas du tout de l'ADN ou de l'ARN, donc des systèmes d'information génétique. La molécule identifiée sous ce nom, une protéine, dite PrP, est soupçonnée d'être, ou d'être liée à, un vecteur de transmission de maladies graves (Creutzfeldt-Jakob, ESB, etc...), mais je ne sais pas si elle a vraiment cette activité contaminante ! On a des informations assez riches aujourd'hui sur la structure de la forme cellulaire de la protéine prion PrP<sub>c</sub>, (c pour "cellulaire") celle que nous portons tous en nous et qui est ancrée à la surface des neurones. Mais on n'en connaît pas la fonction. Il est essentiel dans l'avenir proche de déterminer la fonction physiologique de la protéine prion dans sa forme naturelle pour l'organisme sain. Jusqu'à présent les informations structurales ont été obtenues uniquement à partir de mesures RMN (résonance magnétique nucléaire). Personne n'a encore déterminé par diffraction des rayons X la structure cristalline d'un prion de mammifères. La RMN donne des indications tridimensionnelles. Elles montrent qu'il y a dans la molécule une partie plutôt statique et bien organisée et une autre de taille comparable, c'est à dire une centaine d'acides aminés, entièrement flexible et dynamique, qui change constamment de forme très rapidement. Comme la protéine se fixe sur les membranes par un "pied", un point de la zone statique, sa "queue" mobile balaie une grande surface. Dans ce processus elle peut entrer en contact avec d'autres et former éventuellement des dimères ou des polymères.

**Qu'est ce qui distingue la protéine normale de sa forme pathogène ?**

Je ne sais pas si la protéine pathogène existe ! Ce que je sais c'est que l'on trouve des agrégats formés par la protéine dans le cerveau des malades. Mais cela ne prouve pas qu'elle soit le porteur de l'infection. Alors que dans l'organisme sain la protéine prion suit un cycle biologique au cours duquel elle est normalement synthétisée, décomposée, expulsée, puis régénérée de nouveau, dans l'organisme malade elle s'accumule dans le cerveau, elle ne s'élimine plus. Le métabolisme ne fonctionne plus. Cela crée des lésions, mais apparemment uniquement dans le cerveau, les amygdales, le thymus, la rate, la moelle épinière. Les dépôts macroscopiques d'agrégats de la protéine se rencontrent uniquement dans le cerveau.

**Est-ce qu'il y a une analogie entre les maladies à prion et celles qui frappent sélectivement le système nerveux comme l'Alzheimer ?**

Dans tous ces cas il y a un désordre dans le métabolisme de peptides ou de protéines. Mais la grande différence est que dans les autres maladies on n'a pas



Kurt Wüthrich

# Approches structurales de la protéine prion

Entretien avec Kurt Wüthrich<sup>1</sup> réalisé par Paul Caro

observé de contagions par consommation des parties corporelles infectées comme c'est le cas par exemple pour la transmission du Kuru par cannibalisme. On peut montrer que l'injection d'un homogénat de cerveau de souris infectée par la tremblante chez une souris saine la contamine. Il s'agit d'un milieu biologiquement complexe ! Dans ces expériences on a réussi à augmenter la concentration de la forme altérée de la protéine prion (PrP<sup>sc</sup>, sp pour "scrapie" dénomination anglaise de la tremblante du mouton). Celle-ci pourrait conduire à la formation des agrégats par polymérisation, c'est là-dessus que se base l'idée de sa toxicité. La protéine PrP<sub>c</sub> est soluble et dégradable par la protéinase K, la PrP<sup>sc</sup> est insoluble et résiste à la dégradation, sa conformation spatiale est différente, sa composition chimique apparemment identique. La présence de la PrP<sup>sc</sup> induirait la transformation d'une fraction des molécules PrP<sub>c</sub> normales en isomères PrP<sup>sc</sup> susceptibles de se polymériser facilement. On n'a jamais pu travailler avec la PrP<sup>sc</sup> pure, donc démontrer qu'elle est seule en cause. Mais Weissmann a montré à Zürich qu'une souris modifiée géni-

quement qui ne peut plus faire la synthèse de la protéine prion PrP<sub>c</sub> ne peut être contaminée...

**Peut-on espérer trouver un test pour déceler les maladies à prions ?**

Il faut des tests pour indiquer si un organisme particulier est atteint, des tests qui se basent sur l'analyse dans le sang ou dans l'urine d'une composante significative des métabolismes impliqués. A partir du moment où on aura un test fiable on arrêtera de tuer des milliers de bovins et la peur reculera. Je suppose que ces maladies étaient sporadiques depuis des milliers d'années. On sait, ce qui est plutôt en faveur de l'hypothèse prion, que la maladie est un risque associé à la transplantation de la cornée dans les yeux, et dans ce cas elle se déclare vite, en un mois, mais par la voie orale il y a une longue période d'incubation.

<sup>1</sup> Professeur à l'École polytechnique fédérale de Zurich, Associé étranger de l'Académie des sciences

# Téléphones portables : un danger

L'effet sanitaire des radiofréquences émises par les téléphones portables et les stations fixes que leur utilisation impose (900 ou 1 800 MHz) est actuellement devenu un objet de préoccupation, compte tenu de leur développement considérable. Dès 1994, des membres du Conseil pour les applications de l'Académie des sciences (CADAS) avaient attiré l'attention sur ce problème, qui était désormais un sujet industriel majeur comme aussi un sujet de société. Etant donné la pauvreté du dossier scientifique, il fallait en somme agir.



par **Pierre Buser**<sup>1</sup>

Un comité s'est alors mis en place autour de Pierre Aigrain, d'André Blanc-Lapierre, du regretté Jean-Louis Funck-Brentano, de Pierre Fillet et de Jacques Jousset-Dubien. Rapidement, une convention a été signée entre l'Association Française des Opérateurs Privés en Télécommunication (AFOPT) d'une part et l'Académie des sciences et le CADAS d'autre part. En mars 1997, un accord fut conclu en vue de faire le point sur les connaissances scientifiques déjà acquises et de déterminer les bases de recherche qu'il serait nécessaire de promouvoir pour étudier les effets, sur la santé, des radiations électromagnétiques non-ionisantes provenant de différentes sources et en particulier celles émises par les téléphones mobiles.

En juillet 1998, il a été convenu de confier à la Fondation de l'Académie pour le Développement des Sciences et de ses Applications (FDSA) et à son Comité permanent des programmes scientifiques, présidé par Pierre Buser, d'organiser une concertation. La décision a été prise d'organiser un colloque, avec pour titre " Communication mobile, effets biologiques ". L'Académie nationale de médecine s'est jointe à l'Académie des sciences sous l'impulsion de notre confrère Charles Pilet, alors son président. Le colloque fut de la sorte placé sous le triple sceau de l'Académie des sciences, du CADAS et de l'Académie nationale de médecine. Un comité s'est mis en place en vue de le préparer, avec Jean Dercourt, Charles Pilet, Pierre Perrier, Pierre Fillet, Yves Farge, Jacques Jousset-Dubien, et Pierre Buser. Claude Legris a assuré avec talent le suivi matériel de cette préparation. Le comité a souhaité que la réunion permette d'analyser et de discuter le plus grand nombre possible des résultats publiés et d'ouvrir des perspectives pour des recherches nouvelles, avec une place aussi large que possible réservée aux débats.

Les exposés ont été répartis entre six sessions, dont les responsables ont joué un rôle déterminant. Ils se sont entourés des intervenants les plus aptes, au plan national et international, à contribuer à un débat productif sur ces sujets. Joe Wiart, ingénieur des télécommunications a ainsi été responsable d'une session sur la Dosimétrie. Alain Bardou et Jean-Louis Coatrieux, directeurs de recherches à l'INSERM de Rennes, ont présidé de leur côté une session sur les Etudes sur l'Homme. Bernard Veyret, directeur de recherche au CNRS, directeur adjoint du laboratoire de physique des interactions onde/matière de l'Université de Bordeaux, a organisé une session sur les Etudes animales et in vitro. Elizabeth Cardis, chef de l'unité " radiation et cancer " de Lyon, fut l'animatrice d'une analyse des Etudes épidémiologiques. Luis Miro, professeur honoraire à la Faculté de médecine de Nîmes et ancien chef de service de biophysique médicale, a dirigé l'examen de l'Evolution du Contexte technique, économique et réglementaire. Enfin, Claude Gilbert,

directeur de recherche au CNRS et responsable du programme sur les risques collectifs et les situations de crise, a pris en charge une session sur la Gestion des éventuelles alertes devant un danger potentiel.

Il a été fait appel à des intervenants venus de divers horizons. Il s'agit de quatre conférenciers français : Michel Callon, Francis Chateauraynaud, René De Sèze et Patrick Lagadec, et de sept conférenciers européens : Jorgen Bach Andersen, Ulf Bergqvist, Kjell Hansson-Mild, Jukka Juutiläinen, Niels Kuster, Zenon Sienkiewicz et Paolo Vecchia. Enfin, deux confrères des Etats-Unis ont participé au Colloque ; ce sont Om P. Gandhi et Joshua E. Muscat. L'ensemble de ces sessions a été suivi d'une Table ronde animée par Yves Farge, Délégué général de la FDSA. Tous les animateurs y ont pris part, ainsi que Pierre Faurre, Membre de notre Académie et PDG de la SAGEM, qui vient hélas de nous quitter, et Jean-Michel Hubert, Président de l'Autorité de Régulation des Télécommunications.

En un bilan rapide du Colloque, on peut retenir les points importants suivants.

La dosimétrie des interactions des ondes radioélectriques avec les personnes et les animaux est essentielle pour évaluer les niveaux de puissance absorbée par les tissus. Cette évaluation est indispensable pour que les études expéri-

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences, Professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie



mentales ou épidémiologiques puissent donner lieu à des conclusions fiables. Le Colloque a fait amplement état des progrès importants qui ont été réalisés dans ce domaine dans les dernières années, et qui permettent d'atteindre actuellement une très bonne précision. Des études ont eu lieu ou sont en cours sur l'homme dans des dizaines de Laboratoires. Elles concernent les manifestations objectives (sommeil, tâches cognitive, etc.) ainsi que des symptômes plus subjectifs (céphalées, fatigue etc.). La plupart des résultats récents sont négatifs, et les quelques effets positifs publiés font l'objet de nouvelles investigations, mettant en œuvre l'actuelle maîtrise de la dosimétrie. Ces études devront être étendues à des sujets sains de différentes classes d'âge et aussi à des sujets atteints de certaines pathologies.

Quant aux observations effectuées sur l'animal et la cellule, le consensus actuel de la communauté scientifique internationale est que pratiquement aucun résultat publié ne porte pour l'heure à conclure qu'il existe des effets sanitaires délétères. A ceci près que certains indices d'actions positives existent, qui mériteront d'être confirmés. Elles concernent la barrière hémato-encéphalique, l'appareil auditif, les capacités d'apprentissage, etc., et de nouvelles études seront nécessaires pour combler les lacunes dans nos connaissances (basées sur des modèles de céphalée, des investigations sur la peau, etc.).

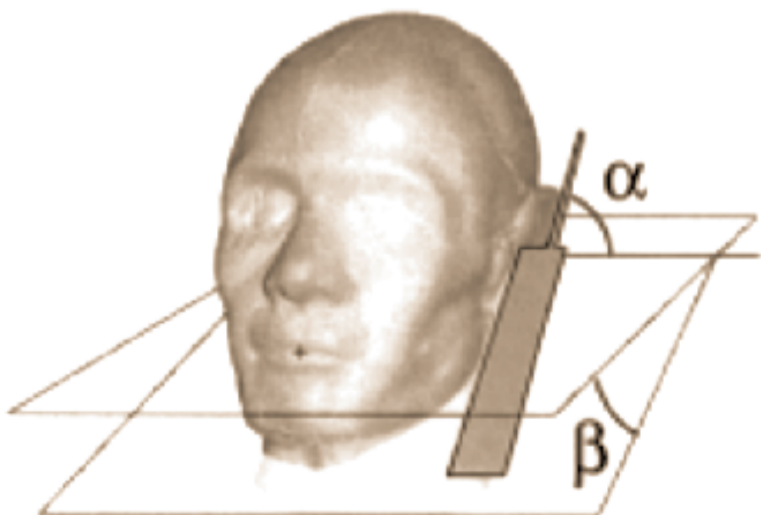
L'information issue des études épidémiologiques reste à l'heure actuelle impuissante à déterminer la présence ou l'absence d'association entre l'exposition aux radiofréquences des téléphones mobiles et les effets cancérogènes. Des études sont en cours pour remédier à cette lacune, dans le cadre d'un programme du Centre international

de recherche sur le cancer (CIRC), dont la responsable est M<sup>me</sup> Cardis. Des indices positifs ont en revanche été obtenus à l'aide d'enquêtes par questionnaire sur l'existence de symptômes subjectifs (céphalées, sensations de chaleur près de l'oreille, etc.).

L'essentiel des présentations et discussions a porté sur les téléphones mobiles et non sur les stations de base, car aucun effet sanitaire n'a réellement jusqu'ici été constaté, compte tenu du bas niveau d'exposition correspondant à ces stations. Il n'en est pas moins vrai que les craintes du public se portent surtout sur ce type d'exposition. Les sociologues ont finement analysé les fondements de ces craintes qu'il convient de toute manière de ne pas négliger.

Le colloque portait essentiellement sur l'exposition aux ondes produites par les téléphones mobiles de type GSM. Avec l'apparition prochaine d'autres générations de dispositifs, une réévaluation des connaissances sur les effets biologiques va être inévitable.

*Ce document a été rédigé à l'occasion du Colloque "Communication mobile-Effets biologiques" qui s'est tenu les 19 et 20 avril 2000. Bien entendu, les données changeront très rapidement et d'autres résultats, d'autres observations s'imposeront sous peu et viendront inévitablement modifier notre regard actuel sur le problème. Les actes de cette réunion ont été publiés (sous la responsabilité de J.-Y. Chapron) dans un volume spécial de la collection de l'Académie des sciences consacrée aux Symposia et Colloques (Editions Tec & Doc).*



## Vers un nouveau programme cadre de recherche et de développement pour l'Europe



par **Alain Poupou**<sup>1</sup>

La proposition de la Commission européenne pour un sixième programme cadre a été adoptée par le collège des commissaires le 21 février dernier. Elle a été officiellement présentée au Conseil européen de Stockholm les 23 et 24 mars et sera adoptée par ce même Conseil en codécision avec le Parlement européen au cours du deuxième semestre 2002. La Commission propose une enveloppe financière de 17 500 millions d'euros. Ceci représente une augmentation de 15 % en euros courants par rapport au programme cadre actuel. Il est cependant stable si on se réfère à l'inflation. En revanche si l'on tient compte de la croissance du PIB (3 %), on peut estimer à ce jour que le budget proposé est en recul par rapport à celui des programmes précédents.

Les grandes orientations sont déjà fixées. Elles font apparaître plusieurs points :

- Une volonté d'aboutir à une meilleure intégration de la recherche européenne grâce à la constitution de réseaux de centres d'excellence et à l'exécution conjointe de programmes nationaux et des projets européens. 70 % du budget total serait ainsi consacré à des domaines thématiques prioritaires tels que : génomique et biotechnologie pour la santé, technologie pour la société de l'information, nanotechnologies, aéronautiques et espace, sûreté alimentaire, développement durable et changement planétaire...

- Une capacité à anticiper les besoins scientifiques et technologiques : 10 % du budget serait destiné à répondre à des besoins nouveaux et à faire face à des développements inattendus des connaissances

- Une meilleure structuration de l'espace européen de la recherche mobiliserait environ 30 % du budget total en s'appuyant sur deux piliers essentiels :

1. l'aide à la mobilité des chercheurs en Europe,
2. le renforcement des infrastructures de recherche existantes ou l'étude de la faisabilité de structures actuellement en projet.

- Une meilleure coordination des activités de recherche menées en Europe ainsi qu'une plus grande cohérence des politiques de recherche et d'innovation bénéficieraient d'un montant de 450 ME. Ainsi, le futur programme cadre européen vise à assurer une meilleure visibilité à la recherche européenne en s'appuyant sur les compétences existantes et en assurant une meilleure coordination entre les programmes nationaux et le programme européen.

Les négociations à venir entre le Parlement et le Conseil européen devront tenir compte non seulement de cet effort de cohérence mais aussi de l'excellence des équipes et des projets.

La reconnaissance de nos domaines de compétences technologiques à visée économique ne devra pas prendre le pas sur celles de nos capacités scientifiques. Un financement suffisant est indispensable mais c'est aussi en assurant une bonne synergie entre science et technologie que nous maintiendrons l'Europe en position de tête dans ses domaines d'excellence.

<sup>1</sup> Professeur à l'Université René Descartes, ancien Député européen, Membre du Conseil économique et social, Membre de l'Académie des technologies

L'alimentation est devenue une des préoccupations majeures des français non pour le plaisir qui lui était traditionnellement associé mais en raison des dangers auxquels elle exposerait la population. Dans ce contexte, quel doit être le rôle des scientifiques ? Guy Paillotin essaie d'apporter une réponse pluridisciplinaire qui tienne compte à la fois de l'attente des citoyens et des enjeux politiques et économiques.

## Peut-on se ressaisir face aux controverses alimentaires ?



par **Guy Paillotin**<sup>1</sup>

L n'y a pas de semaine, voire de jour, où ne surgisse en première page des journaux une nouvelle affaire alimentaire avec son cortège de scandales et de polémiques : vache folle, organismes génétiquement modifiés, listériose, dioxine,... A chacune de ces occasions, les pouvoirs publics, les dirigeants de la filière alimentaire, les scientifiques voire même les journalistes assaillis de questions, n'offrent aux consommateurs que des réponses parcellaires si ce n'est de l'incohérence. Le principe de précaution souvent invoqué de façon incantatoire semble déjà usé avant l'âge. Constatons-le, nous assistons à un échec, sans doute de courte durée, de tous ceux qui décident, qui savent ou qui prescrivent. Comment ne pas s'interroger lorsqu'on en arrive à interdire l'utilisation de farines animales interdites depuis déjà dix ans pour les animaux réellement affectés par l'encéphalite spongiforme, c'est-à-dire les bovins ? Quel crédit donner à l'explication passe-partout de tous nos maux, à savoir les excès du " productivisme ", dont nul n'est capable de fixer précisément le contour ? Quelle dimension éthique donner au débat qui préoccupe nos voisins allemands sur le bien-

fondé d'une exportation de leur viande rouge en Corée du Nord... alors qu'elle circule sur nos marchés ? Que penser du bannissement de la même viande rouge de nos cantines scolaires sans que soient remises en cause les conditions actuelles de passation des marchés publics ? En fait, face à l'émotion, on pare au plus pressé, cas par cas, ou pour être plus précis, cas médiatique par cas médiatique.

Dans ce contexte, le scientifique peut-il jouer un rôle ? Je crois que oui. D'abord parce qu'on lui en fait jouer un à travers l'expertise et qu'il vaut mieux assumer pleinement ses responsabilités que de les subir. Et puis, ce qui peut nous gêner, un peu par pudeur, à savoir, l'omniprésence de l'émotion dans toutes les questions que j'ai évoquées, ne nous est pas si étranger. Dans la recherche, nous le savons bien, l'émotion fait remonter à la surface, du plus profond de nous, du neuf et de l'imprévisible. Mais ce que nous savons aussi, c'est que dans cette récolte offerte par l'intuition, il convient de séparer le bon grain de l'ivraie. Pourquoi ne pas tenter cet exercice dans le cas des " polémiques " alimentaires ?

### Saisir l'attente de nos concitoyens

La situation que nous vivons a ceci de paradoxal, que nos concitoyens attendent beaucoup des scientifiques, mais que ceux-ci, aveuglés peut-être par leur bonne foi et leur bonne conscience, ont du mal à saisir cette attente. Il est vrai qu'en moins d'un demi-siècle notre

société a beaucoup évolué. Très rapidement, elle est passée d'une vie rurale à une vie urbaine ; aujourd'hui son idée de la nature se fonde davantage sur des représentations sociales que sur une dure confrontation à des réalités qui étaient bien souvent aliénantes. Chacun de nous dépend pour ses besoins immédiats d'une longue chaîne d'acteurs où la responsabilité se dilue aisément. Et puis, soulignons-le, l'éducation, si facilement décriée, porte ses fruits. Nos concitoyens sont bien plus avertis de nos " mystères " qu'on ne le croit généralement.

Face à cette évolution, nous avons trop longtemps tenu à une conception, certes généreuse, mais bien classique de nos missions qui nous conduisait à nous extraire du contingent pour transmettre nos savoirs, éclairer les décisions publiques... et aussi prescrire ce qui nous semblait bon pour tous parce qu'établi rigoureusement à l'abri de débats non scientifiques. Nous avons, il faut le dire, pris le risque de passer pour des donneurs de leçon.

La question du stockage profond des déchets nucléaires, mais surtout celle des organismes génétiquement modifiés (OGM) sont venues bousculer ce bel édifice. Il faut reconnaître que dans leur dialogue privilégié, les pouvoirs publics et les scientifiques ont été, dans leur majorité, favorables à l'introduction des OGM dans notre vie quotidienne. Or par leurs actes privés d'achat relayés par la grande distribution, les consommateurs ont refusé cette " prescription " de ceux qui savent. Que des groupes militants essaient, sur cette affaire, d'occuper le devant de la scène ne saurait occulter cette évidence que ce sont bien les

consommateurs qui ont fait obstacle à une large utilisation, au moins en Europe, des OGM.

La plupart des scientifiques ont pris acte de ce refus, mais ils l'ont souvent fait par une sorte d'acceptation fataliste de la part qu'il fallait laisser à l'irrationalité. Or, pourtant est-il si irrationnel de tenir à ses représentations sociales de l'alimentation ; à souhaiter qu'une vache ne soit pas carnivore ; à ne pas confondre un jus de copeaux et un vin élevé en fût de chêne ? Le porc est l'animal le plus proche de nous sur le plan nutritionnel, pour autant mangeons-nous comme des porcs ? Est-il rationnel de nous réduire à des estomacs et de négliger notre cerveau ; faut-il brocarder la recherche de " naturalité " des amateurs de bio ; devons-nous accepter sans inquiétude que les OGM soient utilisés pour optimiser le goût de nos aliments ?

Toutes ces interrogations ont fort heureusement été prises au sérieux, rationnellement pourrait-on dire, par des scientifiques de renom et le comportement des consommateurs fait aujourd'hui l'objet de multiples attentions. On peut cependant regretter que pour certains, il s'agisse plus de cerner les " éléments reproductifs " de l'irrationalité que d'une vraie reconnaissance du bien fondé de ce comportement. Mais enfin la prise de conscience de bien des scientifiques mérite d'être saluée.

Pourtant, le " malentendu " qui semble marquer les relations entre " ceux qui savent " et le reste de la société vient de prendre, avec l'évolution récente de la crise de la vache folle, un tour nouveau

<sup>1</sup> Président honoraire de l'INRA, Président du Conseil général de l'INA-PG, Professeur émérite à l'Université Pierre et Marie Curie

## Répondre à l'attente de nos concitoyens

Il ne suffit pas de percevoir les attentes de la société, il faut aussi y répondre. Avec peut-être un peu de retard sur les événements, les scientifiques s'y emploient notamment à travers l'expertise où ils sont d'ailleurs fort peu payés de retour, moralement s'entend bien entendu. La prise en compte de l'impact social des avancées de la science fait aujourd'hui partie des préoccupations des chercheurs et fort heureusement des plus jeunes d'entre eux. L'approche éthique de l'utilisation des savoirs gagne du terrain dans toutes les structures de recherche.

Pourtant quelque chose fait défaut pour entraîner une réelle mobilisation de la recherche sur les problèmes qui agitent notre société. Il faut se rendre à cette évidence : c'est la curiosité intellectuelle qui sert de moteur à l'activité des chercheurs. Alors je me risque, après bien d'autres, à avancer le thème du développement durable comme un sujet stimulant pour les esprits.

De quoi s'agit-il au juste : de savoir convenablement articuler développement économique, équité sociale et maîtrise des biens publics que constituent l'environnement et la santé.

Présentée de façon aussi générale, la question peut paraître très théorique, aussi voudrais-je la préciser en développant un peu le volet de l'environnement. Les scientifiques savent bien, et là ils ont un devoir de formation vis-à-vis de la société, que notre planète évolue constamment et irréversiblement depuis sa naissance. Ils savent aussi qu'avec l'essor de l'agriculture, de l'industrie, des transports,... l'homme agit de façon très significative et encore une fois irréversiblement sur son environnement. Dès lors, le retour en arrière, l'éternelle quête du paradis terrestre perdu, étant impossible, la question est de savoir si nous laissons les choses aller au rythme des nécessités économiques ou si, après nous être prémunis de maints aléas que nous offrent la nature, nous nous décidons à prendre en charge son développement dans la durée.

et surprenant. En effet les consommateurs, légitimement inquiets pour leur santé, posent cette fois-ci des questions précises, concrètes, objectives auxquelles ne sont apportées que des réponses biaisées. La rationalité semble avoir changé de camp.

Les consommateurs ont compris très tôt que si le nombre de cas de vaches folles augmentait dans notre pays, c'est qu'il y avait eu fraude dans l'utilisation des farines animales. Logiquement ils veulent connaître les mesures qui ont été prises pour que soit mis un terme à ce risque. Ils souhaitent également que toutes les mesures de précaution soient prises dans les abattoirs, dans la passation des marchés publics comme dans le contrôle de la circulation des produits d'origine animale dans l'espace européen.

Curieusement des réponses claires ne sont pas données à ces questions pertinentes alors que les arguments ne manquent pas car, il faut le dire, des mesures ont bel et bien été prises aussi bien pour éradiquer la maladie que subissent les bovins que pour prévenir les risques encourus par les consommateurs. Mais alors pourquoi donc mettre surtout l'accent sur la traçabilité, sur la race des bovins, sur le soutien des marchés ou l'indemnisation des éleveurs ? Ces éléments du débat ne sont certes pas anecdotiques, mais ils ne se situent pas au centre de gravité des préoccupations des consommateurs.

On parle beaucoup de débat public à propos de l'alimentation, ce qui est bien en soi. Mais l'essentiel est de savoir entendre les messages qu'expriment, ne serait-ce que par leurs actes d'achat, l'ensemble de nos concitoyens. Le grand handicap de tous " ceux qui savent " est d'avoir une certaine difficulté à accepter la pertinence des questions de ceux qu'on veut avant tout éduquer. C'est sans doute à ce niveau que se situe le plus grand changement de notre société : à côté du rôle incontestable des décideurs et des experts, une sorte de pensée autonome des citoyens est venue jouer le rôle de tiers... et parfois de trouble-fête.

Pour tout scientifique informé des problèmes que nous rencontrons ou que nous rencontrerons sous peu (approvisionnement en eau, changements de climat, dégradation des sols et de la biodiversité, limitation des ressources renouvelables,...) c'est bien sûr la deuxième hypothèse qui prime.

Mais allons un peu plus loin : depuis déjà quelques décennies, la protection de notre environnement n'est pas absente des préoccupations des scientifiques, des responsables économiques ou des décideurs politiques. Mais ce qui a été vraiment cerné est lié à des responsabilités clairement identifiables (industrie chimique, nucléaire, transport,...). Or ce qui pose aujourd'hui question, ce sont les " responsabilités sans culpabilité " autrement dit, sans identification d'un pollueur précis : c'est notre responsabilité collective qui est en cause, c'est d'ailleurs pour cela qu'on a introduit le principe de précaution, mais son application dans la pratique se heurte encore à l'idée qu'il pourrait servir de paravent à des mises en cause individuelles.

A certains égards, la maîtrise de la santé publique suscite les mêmes problèmes. J'ai bien sûr évoqué la fraude, mais avant 1996, un exportateur ou un importateur de farines animales britanniques ne savait pas qu'il était susceptible de provoquer l'apparition d'un nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Là encore, nous sommes devant une question de responsabilité sans culpabilité.

Pour les scientifiques, les enjeux que nous avons évoqués sont extrêmement stimulants puisqu'il s'agit d'analyser les risques non seulement en termes locaux mais globaux, de saisir comment la gestion de ces risques peut être articulée avec les règles de l'économie de marché et quelles régulations, notamment juridiques, peuvent être imaginées pour assurer leur fiabilité ?

Le seul problème à résoudre est que ces questions ne coïncident pas avec le contour des disciplines reconnues. Il nous reste donc à briser ces frontières pour qu'émergent des recherches originales, passionnantes, en prise avec les interrogations de la société.

## Un nouveau Directeur Général à l'INSERM

par Jean-François BACH <sup>1</sup>

Christian Bréchet a été nommé le 14 février 2001 Directeur général de l'INSERM succédant ainsi à Claude Griscelli. Christian Bréchet est âgé de 49 ans. Il est Professeur de Biologie Cellulaire à la Faculté Necker (Paris V) et Chef du service d'Hépatologie de l'Hôpital Necker. Il dirige une unité INSERM consacrée à la cancérogenèse hépatique et à la virologie moléculaire. Ses travaux sur le virus de l'hépatite B, débutés dans le laboratoire de Pierre Tiollais, puis sur le virus de l'hépatite C lui ont conféré une grande réputation internationale dans ce domaine scientifique et médical de grande actualité. Il a apporté, en particulier, une contribution essentielle à la connaissance des mécanismes de la cancérogenèse hépatique et de la régulation du cycle cellulaire des virus des hépatites. Il a été un des pionniers de l'application des techniques de PCR (polymerase chain reaction) dans la détection du virus de l'hépatite B.

Le choix pour la Direction Générale de l'INSERM d'un médecin ayant une forte assise fondamentale n'est certainement pas innocent. Il témoigne du désir du gouvernement de donner à l'INSERM les meilleures chances dans sa vocation primordiale d'améliorer la santé et la qualité de la médecine en s'appuyant sur une recherche fondamentale de très haut niveau.

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences, Professeur à l'Université René Descartes



## Quel avenir pour les combustibles fossiles ? Quel développement soutenable avec les énergies carbonées ?

par Bernard Tissot<sup>1</sup>

Plus de la moitié des réserves prouvées de pétrole évaluées actuellement à 145 Gt seront consommées entre 2000 et 2020. Même en plafonnant la consommation au niveau de cette dernière date, ces réserves ne permettraient pas d'atteindre 2050 pour le pétrole ; celles de gaz permettraient juste de l'atteindre. Il est alors nécessaire d'envisager à la fois une réduction des consommations et un accroissement des réserves. Ce dernier peut être attendu d'une amélioration du taux de récupération des gisements et de la découverte ou l'exploitation de gisements non conventionnels. L'ensemble suppose un effort considérable de recherche scientifique, en particulier dans les domaines de la géophysique, la géochimie, la géostatistique, la mécanique des fluides en milieu poreux et de la modélisation numérique des bassins sédimentaires. Il en est de même pour les développements technologiques, tels que l'exploitation des gisements en mer profonde, celui des sables bitumeux du Canada et du Venezuela ; enfin la séquestration du gaz carbonique, pour limiter l'effet de serre, est un grand défi pour les décennies à venir.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Correspondant de l'Académie des sciences, Directeur général honoraire de l'Institut français du pétrole

<sup>2</sup> Question d'actualité présentée en séance publique le 29 janvier 2001

## Les liaisons triangulaires changent les perspectives de la chimie

par Norman N. Greenwood<sup>1</sup>

L'un des développements les plus passionnants et prometteurs ayant eu lieu ces dernières décennies en chimie a été la découverte des liaisons triangulaires (3 centres, 2 électrons). De telles liaisons sont souvent associées à une déficience électronique avec pour résultat la formation de nouveaux "clusters" polyédriques. Les hydrures de bore sont des exemples classiques de telles liaisons à 3 centres (ou multicentrées) mais il en existe d'autres impliquant plus de la moitié des éléments du tableau périodique (métalliques ou non), y compris le carbone. L'extraordinaire diversité de ces formes moléculaires surprenantes ainsi que leurs propriétés physico-chimiques inhabituelles ont été examinées.<sup>2</sup>

## Naissance et postérité de l'intégrale de Lebesgue

par Jean-Pierre Kahane<sup>1</sup>

L'intégrale de Lebesgue a profondément marqué le développement des mathématiques au cours du XX<sup>e</sup> siècle, et elle a juste cent ans. A l'initiative de Gustave Choquet, une série de manifestations ponctuent cet anniversaire. Le présent exposé<sup>2</sup> se situe dans ce cadre. Il évoque les Comptes rendus au début du siècle, comme un grand organe international en mathématiques, et la note de Lebesgue du 29 avril 1901 ; puis les jeunes mathématiciens qu'étaient à l'époque Emile Borel, René Baire et Henri Lebesgue, et les "cours Peccot" dans lesquels ils ont développé leurs théories ; puis trois aspects principaux de l'oeuvre de Lebesgue à cette époque : le problème géométrique de la mesure, le calcul des primitives et les séries trigonométriques ; et enfin les grands prolongements au cours du siècle avec l'analyse fonctionnelle, les probabilités, et la floraison de nouvelles notions de mesures et d'intégrales.

## Erreurs génétiques et évolution adaptative des bactéries et des tumeurs

par Miroslav Radman<sup>1</sup>

L'évolution est le résultat de la variabilité génétique, produit de la mutagenèse et recombinaison génétique, et la sélection phénotypique. On peut observer ce mécanisme élémentaire de l'évolution, en temps réel, avec les virus, les bactéries, les gènes d'immunoglobulines et les tumeurs. Le succès évolutif des bactéries est basé sur leur capacité à moduler leur taux de mutation d'après le degré de leur adaptation. Deux classes de gènes sont responsables de la modulation des taux de mutations et des recombinaisons génétiques : (1) les gènes normaux, inductibles par le stress, codant pour les "SOS polymérases" mutagènes et (2) les gènes du maintien de la stabilité génétique dont la perte fonctionnelle provoque une augmentation du taux des mutations (gènes mutateurs) et/ou des recombinaisons génétiques (gènes hyperrec). Ces mécanismes sont conservés des bactéries à l'homme.<sup>2</sup>

## Les clathrates : des hydrates de gaz à un nouveau type de silicium

par Michel Pouchard<sup>1</sup>

Dans une première partie l'auteur s'est attaché à retracer l'historique de ce type de solides, et à en préciser les filiations structurales attendues ; sorte de glace nanoporeuse où les molécules d'eau enferment dans des cavités de taille variable des molécules aussi diverses que des gaz rares, des hydrocarbures ou du dioxyde de carbone, les formes clathrates (I et II) ont également été proposées pour des variétés inusuelles de silice.

La filiation structurale silice-silicium, bien connue dans le cas de la forme cristobalite, s'applique aussi aux divers types clathrate : l'auteur rappelle leur découverte dès 1965, vingt ans avant celle des fullerènes comme la molécule C<sub>60</sub>. Pourtant ces clathrates sont construits à partir des plus petits fullerènes comme le dodécaèdre pentagonal (Si<sub>20</sub>), le tétrakaïdecaèdre (Si<sub>24</sub>) ou l'hexakaïdecaèdre (Si<sub>26</sub>). A la différence des fullerènes carbonés qui sont des entités moléculaires, les fullerènes siliciés se polymérisent spontanément pour donner des réseaux cristallins 3D de haute symétrie.

Dans une seconde partie, l'auteur s'est attaché à préciser l'état électronique des atomes (alcalins) encagés dans ces réseaux clathrates : -pour des raisons géométriques comme pour des raisons électroniques (transition

métal-isolant lorsque l'on vide progressivement et entièrement ces cages), il avait été proposé un état atomique (ns<sup>1</sup>) pour les alcalins,

- des mesures récentes de RMN du <sup>23</sup>Na et de RPE montrent sans ambiguïté la présence de l'électron 3s<sup>1</sup> au voisinage du noyau de sodium.

Les clathrates de silicium et de sodium sont donc bien des clathrates vrais où les interactions atome/matrice sont très faibles. Lorsque la matrice est entièrement vidée de ces atomes encagés, on a ainsi une nouvelle variété de silicium cristallin, différente de la forme diamant thermodynamiquement stable. Cette structure est stable sous pression (jusqu'à 10 Gpa), sa dureté proche de celle de la forme diamant, bien que 15 % environ moins dense.

Les calculs théoriques ab-initio de structure électronique prédisent tous un semi-conducteur à plus large gap (1, 9 eV soit dans le visible) et un caractère se rapprochant fortement d'un gap-direct. Si tel était le cas ce nouveau silicium serait ouvert à tout dispositif d'opto-électronique, y compris des diodes-laser à silicium.

Les formes homologues du germanium intercalées par de gros atomes alcalins ou alcalino-terreux présenteraient en outre de remarquables propriétés thermoélectriques.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professeur à l'Université de Leeds en Angleterre, Membre de la Royal Society

<sup>2</sup> Lors de la Conférence Humphry Davy, organisée dans le cadre d'échanges entre la Royal Society et l'Académie des sciences, le 12 février 2001

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences, Professeur émérite à l'Université Paris-Sud Orsay

<sup>2</sup> Question d'actualité présentée en séance publique le 5 mars 2001

<sup>1</sup> Directeur de recherche CNRS, Lauréat du Prix Richard Lounsbury

<sup>2</sup> Conférence donnée à l'occasion de la remise du Prix Richard Lounsbury, le 15 janvier 2001 à l'Académie des sciences



## Les agents pathogènes des plantes

par Michel Thellier<sup>1</sup>

La première séance associant l'Académie d'agriculture de France à l'Académie des sciences s'est tenue le lundi 5 février 2001, dans la salle des séances de l'Académie des sciences, en présence des Bureaux et de Membres des deux Académies ainsi que d'un nombreux public, sur le thème des "agents pathogènes des plantes : champignons, bactéries, virus, viroïdes". L'importance du sujet traité peut être illustrée par quelques chiffres. Il y a 150 ans, en Irlande, le mildiou de la pomme de terre a été la cause d'une famine dramatique. En France, le mildiou de la vigne, introduit des États-Unis en 1878, aurait anéanti le vignoble sans la découverte de la bouillie bordelaise. La maladie de Panama

affecte la culture du bananier en Amérique centrale. Le feu bactérien a quasiment éliminé la culture du poirier aux États-Unis. La bactérie *Xylella fastidiosa* a décimé la vigne dans les États du sud des USA, et, depuis 1987, elle infecte au Brésil quelque 70 millions d'orangers en causant des pertes estimées à 150 millions de dollars par an. La flavescence dorée de la vigne, transmise par insecte-vecteur, est en ré-émergence dans le sud de la France suite à la viticulture biologique et à la tendance à diminuer les doses d'insecticides (ce qui a favorisé la recrudescence du vecteur). Le virus de la "tristeza" des agrumes, lui aussi transmis par insectes, a entraîné la mort de 40 millions d'orangers en Amérique du sud entre 1930 et 1950 et causé la perte de 15 millions d'arbres en Espagne depuis 1956. Le viroïde du cadang-cadang, en tuant 20 millions d'arbres, a anéanti la production des noix de coco aux Philippines. On peut faire remonter l'histoire de la microbiologie à Antony van Leeuwenhoek qui découvrit en 1677 un monde microscopique invisible à l'œil nu qu'on appela

par la suite les "micro-organismes". Puis on connaît surtout les noms de Louis Pasteur, montrant à partir de 1857 que ces micro-organismes sont responsables des fermentations et prouvant définitivement en 1861 qu'ils ne naissent pas par génération spontanée, et de Robert Koch, associant en 1876 une bactérie spécifique à une maladie chez l'animal et énonçant en 1884 (à la suite de ses travaux sur la tuberculose) les "critères" permettant d'établir l'étiologie d'une maladie infectieuse. Mais il faut savoir aussi que Duhamel du Monceau, appliquant avant la lettre les critères de Koch, avait montré dès 1728 qu'une maladie des plantes, la mort du safran, était due à un champignon, que Du Tillet avait conclu en 1755 au caractère infectieux du fléau qu'était la carie du blé, et que Tozetti, Prévost, Berkeley et de Bary voyaient dans les champignons la cause de diverses maladies des plantes. Ainsi peut-on dire que les champignons des plantes ont été les premiers agents pathogènes reconnus dans l'histoire des sciences. De même, le premier virus découvert (à Saint-Petersbourg en 1892 puis en Hollande en 1898) fut un virus de plante : le virus de la mosaïque du tabac. En revanche, le rôle des bactéries dans les maladies des plantes ne fut reconnu que vers 1900, après une longue controverse entre Fischer en Allemagne et Smith aux États-Unis, et il fallut attendre 1967 pour que soient découvertes, chez les plantes, ces bactéries si particulières que sont les mycoplasmes (lesquels, pourtant, avaient déjà été étudiés par Pasteur, puis cultivés par Nocard et Roux en 1898). Enfin, après les champignons, les bactéries, les mycoplasmes et les virus, qui infectent tant les animaux que les plantes, les viroïdes (molécules d'ARN nues, dix fois plus petites que le plus petit ARN viral connu) furent découverts chez la pomme de terre et les agrumes dans les années 1960

et sont spécifiques des plantes. Pour ce qui est des mécanismes du pouvoir infectieux des champignons et des bactéries, un dialogue moléculaire subtil s'engage entre le micro-organisme et son hôte végétal. La plante attaquée se défend. Elle résiste ou bien succombe à l'envahisseur, selon l'équipement génétique du pathogène en "gènes d'avidité" et celui de la plante en "gènes de résistance" cette reconnaissance "gène pour gène" étant maintenant à la base des méthodes de lutte. Dans le cas des virus, ont été récemment mis en évidence l'intervention de "protéines de mouvement" pour leur transport dans la plante, des réactions de défense de la plante à l'infection, et des effets d'inhibition de ces défenses par le virus. Enfin, les viroïdes continuent à poser problème : comment peuvent-ils se répliquer, comment agissent-ils, y a-t-il un parallèle avec les prions ? Pour conclure, il faut reconnaître que la lutte contre les agents pathogènes des plantes n'est pas sans conséquence sur l'environnement, et qu'elle peut soulever des difficultés liées à la rémanence des produits de traitement, à la pollution des eaux, à l'utilisation de plantes transgéniques et à la dispersion des transgènes, autant de problèmes de société et de problèmes d'éthique à prendre en considération.

### *À lire*

Anatomie et biologie des Rhinogrades, un nouvel ordre de Mammifères de H. Stümpke  
Préface de P.-P. Grassé  
membre de l'Académie.  
Masson, 1962, Dunod, 2000, 85 p.

Par Guy Ourisson  
Cette pochade classique vient d'être réimprimée. Elle distraira ceux qui ne l'avaient pas lue dans l'édition originale, depuis longtemps épuisée. La préface écrite par ce grand zoologiste que fut P.-P. Grassé n'en est pas le moindre attrait.



la lettre n° 1/2001  
de l'Académie des sciences

Publication de l'Académie des Sciences

23, quai de Conti 75006 PARIS  
Tel : 01-44-41-43-68  
Fax : 01-44-41-43-84  
http : www.academie-sciences.fr

Directeur de publication :  
Nicole Le Douarin

Directoire :  
Nicole Le Douarin  
Jean Dercourt

Rédacteur en chef :  
Jean-Didier Vincent

Secrétariat général de rédaction :  
Marie-Christine Brissot

Conception graphique :  
Tatou

Photographies :  
Pages 1, 19, 20 Nicolas Guilbert  
Pages 5, 7, 9, 13, 14, 15, 16 D.R.

Comité de rédaction :  
Jean-François Bach, Roger Balian,  
Jack Blachère, Édouard Brézin,  
Pierre Buser, Paul Caro,  
Jules Hoffmann, Alain Pompidou,  
Eric Spitz, Jean-Christophe Yoccoz

Imprimerie :  
Louis JEAN  
57, avenue d'Embrun  
05003 GAP CEDEX

<sup>1</sup> Membre de l'Académie des sciences,  
Professeur émérite à l'Université de Rouen