

# LE CAS DES RECHERCHES SUR LE VIRUS H5N1

## BIOTERRORISME ET PRINCIPE DE PRECAUTION

LUCIE ORIOL<sup>1</sup>

Les attaques à l'anthrax ayant suivi les attentats du 11 septembre aux États-Unis ont mis en avant d'autres formes de terrorisme, [Osterholm M. et Relman D., 2012] qui implique que les auteurs vont jusqu'à mettre leur vie en danger pour atteindre leurs objectifs. Face à cette menace, la peur de la population pour la recherche scientifique, basée sur une incompréhension des outils utilisés, est accrue par la publicisation des risques terroristes liées à des microorganismes, lorsque ceux-ci sont présentés en termes inflammatoires ou sensationnalistes. Le public, mal informé, développe alors un sentiment de méfiance ou de peur vis à vis de la recherche scientifique [Bouvier N., 2012] Herfst<sup>2</sup> souligne ainsi la nécessité de rapporter de façon responsable les résultats pour instaurer un dialogue avec le public afin de réduire l'anxiété parmi la population, accroître la sensibilisation à l'importance de ce travail, rassurer que ce type de travail peut être fait en toute sécurité. [Herfst S. et al., 2012 - II] Le cas des recherches sur une souche de virus grippal aviaire, mortelle chez l'homme rendue transmissible entre mammifères par des chercheurs en virologie afin d'améliorer son étude, est pertinent au regard des dangers supposés du bioterrorisme. Ce détournement des résultats de ces recherches a, en effet, provoqué un débat parmi la communauté scientifique. Les risques d'entreprendre des travaux scientifiques doivent-ils prendre le pas sur les bienfaits potentiels de cette recherche ? Quels processus institutionnels ou sociétaux devraient être en place pour rendre ces décisions ? [Matchett K. et al., 2013] Dans le but d'apporter une réponse à cette question, nous verrons tout d'abord la portée que peuvent avoir ces travaux, puis nous nous pencherons sur le cas des « *dual use research of concern* » et nous finirons sur les processus de régulation qui peuvent et qui devraient être mis en place pour répondre aux problèmes posés par ce type de recherche.

---

<sup>1</sup> Etudiante à Sup'Biotech dans le cycle Expertise, Lucie Oriol a participé, au sein du pôle SHS de Sup'Biotech, à l'organisation et à la présentation d'un séminaire pour les Biotech 4 le 18 juin 2014, donc cet article est tiré.

<sup>2</sup> SANDER HERFST - Researcher in Virology at Erasmus Medical Center

## 1. PORTEE DES TRAVAUX CONDUIT SUR LE VIRUS H5N1, ENTRE BENEFICES ET RISQUES

Les recherches conduites sur le virus H5N1 font suite aux recommandations de l'OMS et de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses en termes de recherche. Les chercheurs voient leurs espoirs fondés sur les découvertes qui ont été faites sur le virus de la grippe espagnole<sup>3</sup> mais cette recherche pose un certains nombres de questions en termes de risque si les résultats sont divulgués.

### a. Des recherches controversées sur un virus dangereux

Si la souche hautement pathogène du virus grippal aviaire H5N1 est morbide et mortel chez l'homme, elle n'est pas transmissible aujourd'hui par voie aérienne entre humains. Afin d'étudier la possible transmission entre mammifères et la capacité de mutation de ce virus, les chercheurs du Département de virologie du centre médical Erasmus à Rotterdam, l'ont rendu transmissible entre furets ainsi que détaillé dans un article du journal *Science*<sup>4</sup> [Herfst S. et al., 2012]. Une deuxième équipe, de l'université du Wisconsin, est parvenue à des résultats similaires publiés dans *Nature* [Imai M. et al., 2012]. Comme le souligne Bouvier<sup>5</sup> : « *These viruses were genetically modified, specifically and intentionally, to enhance their ability to transmit by air between ferrets, a commonly used animal model for influenza virus transmission studies.*»<sup>6</sup> [Bouvier N., 2012]

Les virus de sous-type H5 circulent parmi les volailles depuis plus de 50 ans. Certains peuvent se transmettre entre mammifères comme les porcs. Bien que le virus soit capable de muter et les contacts entre l'homme et les réservoirs animaux soient réguliers, aucune souche capable de causer une maladie soutenue chez l'homme n'a émergé. Chez l'homme, seuls les virus de types H1, H2 et H3 ont circulé durant les cent dernières années, d'où l'hypothèse que les autres sous types ne peuvent probablement pas facilement devenir des pathogènes humains importants [Palese P. et Wang T., 2012] et par conséquent que le sous-type H5 n'a peut-être pas la capacité à se transmettre entre hommes.

---

<sup>3</sup> Voir annexe pour des précisions sur le virus de la grippe.

<sup>4</sup> Les techniques utilisées dans l'article de *Science* sont la mutagénèse dirigée et des passages subséquents entre furets. La souche est ultimement devenue transmissible par voie aérienne entre furets. Pour cela, seules 4 substitutions d'acides aminés dans l'hémagglutinine (protéine de liaison sur le récepteur de l'hôte) et une dans la polymérase 2 (protéine appartenant au complexe enzymatique de polymérisation) ont suffi à le rendre transmissible par voie aérienne.

<sup>5</sup> NICOLE M. BOUVIER - Assistant professor in Medicine, Infectious Diseases and Microbiology at Mount Sinai School of Medicine.

<sup>6</sup> « Ces virus ont été génétiquement modifiés, spécifiquement et intentionnellement pour augmenter leur capacité à se transmettre par voie aérienne entre furets, un modèle animal communément utilisé pour les études de transmission du virus de la grippe. » (Traduit par l'auteur)

Webster<sup>7</sup> souligne que ces recherches ont démontré que les souches H5N1 peuvent potentiellement muter pour devenir transmissibles entre furets. Dans les formes transmissibles produites en laboratoire, les chercheurs ont identifié des attributs spécifiques de la protéine hémagglutinine et de sa stabilité, tels que les acides aminés situés en position 222 et 224. En outre, ils ont montré l'importance de la glycosylation et observé qu'il existe de multiples voies par lesquelles une souche peut devenir transmissible entre furets. Brent<sup>8</sup> observe que les chercheurs ont publiquement annoncé, et cela dès 2004, leur intention d'étudier sur des furets la transmissibilité d'un virus H5N1. [Matchett K. et al., 2013] L'hypothèse de cette recherche étant que la facilité avec laquelle le virus a été rendu transmissible entre furets représente un indicateur du risque relatif posé par le virus H5N1 pour la santé publique. [Matchett K. et al., 2013]

La capacité à être transmise par voie aérienne de cette souche entre mammifères sans passage par un hôte intermédiaire constitue un risque de pandémie grippale et la notion de mortalité est centrale dans la controverse autour des infections humaines de types H5.

La poursuite de ces recherches ainsi que la publication des méthodes et des résultats de ces travaux est au cœur d'une polémique sur les risques inhérents aux travaux de laboratoire. Un des problèmes liés à ces recherches et à la publication des résultats est leur potentielle utilisation à des fins de bioterrorisme. Pourtant, en 2006, l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses a appelé les chercheurs à étudier : comment les virus de la grippe circulent entre différentes populations animales et les pressions évolutives qui conduisent à l'émergence de nouveaux sous-types, avec un accent sur la découverte des facteurs permettant la transmission d'un sous-type pour les humains. De même, en 2009, l'OMS a recommandé que les chercheurs se penchent sur la pathogénicité, l'infectiosité et transmissibilité des virus de la grippe. Comme le souligne Herfst, plus un virus est dangereux, plus son étude semble cruciale : *«We agree with Peter Palese that the more danger a pathogen poses, the more important it is to study it.»*<sup>9</sup> [Herfst S. et al., 2012 - II] Le «Report of the Blue Ribbon Panel on Influenza Research» [National institute of allergy and infectious disease, 2006] indique que plus d'informations sur les facteurs viraux affectant la transmission et contribuant à l'émergence

---

<sup>7</sup> **ROBERT G. WEBSTER** - Rose Marie Thomas Chair at St. Jude Faculty, Rose Marie Thomas Chair

<sup>8</sup> **ROGER BRENT** - Member, Division of Basic Sciences and Adjunct Member, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center

<sup>9</sup> « Nous sommes d'accords avec Peter Palese que plus un pathogène est dangereux, plus il est important de l'étudier. » (Traduit par l'auteur)

de virus pandémique sont nécessaires. Selon Palese<sup>10</sup> et Wang<sup>11</sup>, la compréhension de la capacité de H5N1 à muter est essentielle à la préparation pour les pandémies grippales des autres virus grippaux ayant la capacité de devenir suffisamment pathogènes et virulents.

**b. Des espoirs fondés sur les découvertes liées au virus de la grippe espagnole**

Certains espoirs se fondent sur les recherches menées sur le virus de la grippe espagnole (1918), notamment sur la reconstitution du virus, qui a permis d'identifier un certain nombre de facteurs influençant la virulence et la capacité d'adaptation à l'hôte. Plus précisément, il a été découvert des mutations de l'hémagglutinine du virus facilitant la liaison du virus aux cellules des voies aériennes supérieures chez l'homme et l'importance de la réponse inflammatoire de l'hôte dans la virulence de l'agent pathogène. Taubenberger<sup>12</sup> observe également que ces recherches ont conduit à la découverte d'une nouvelle protéine commune à tous les virus de la grippe. Les analyses phylogénétiques ont, en effet, montré que tous les virus saisonniers et pandémiques humains ultérieurs sont des descendants du virus pandémique de 1918. [Matchett K. et al., 2013] En effet, quand un virus sort de la grande diversité du patrimoine génétique aviaire et rencontre un hôte non-aviaire, son évolution est plus linéaire, et donc potentiellement plus prédictible. L'équipe de Taubenberger a néanmoins infirmé son hypothèse d'origine : élucider la manière dont le virus de 1918 s'est adapté à l'homme et avec quelles mutations ne permet pas de comprendre toutes les futures pandémies. Malgré ces résultats, ils ont découvert que certaines des adaptations évolutives de la souche de 1918 n'étaient pas présentes dans celle de la pandémie de 2009. Le virus de la grippe, semble-t-il, crée des solutions de rechange aux mêmes problèmes, [Matchett K. et al., 2013] c'est à dire qu'il a la capacité de muter pour répondre de différentes manières à un même problème.

La maîtrise de l'augmentation des cas de grippe aviaire est passée par la connaissance de l'hémagglutinine qui acquiert parfois une mutation par insertion d'acides aminés basiques au niveau du site de clivage, lui conférant une plus grande virulence. Une fois qu'un virus H5 devient hautement pathogène dans une population de volailles domestiques, 100% des oiseaux infectés meurent. Webster a fait observer que cette connaissance a été utilisée pendant de nombreuses années dans la surveillance et le contrôle des

---

<sup>10</sup> PETER PALESE - Professor & Chair Microbiology, Professor Medicine, Infectious Diseases at Mount Sinai Hospital

<sup>11</sup> TAIA T. WANG - Instructor of Clinical Investigation, Laboratory of Molecular Genetics and Immunology, The Rockefeller University

<sup>12</sup> JEFFERY K. TAUBENBERGER - Chief of the Viral Pathogenesis and Evolution Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health

programmes agricoles, la présence de ces acides aminés signalant que le virus doit être éradiqué. [Matchett K. et al., 2013]

Les défenseurs de cette recherche controversée avancent qu'elle est nécessaire, la compréhension des mutations et de la transmissibilité de H5N1 peut améliorer la surveillance internationale ainsi que la sécurité et la santé publique, par le développement de traitement et de vaccin contre ce type de virus hautement pathogène et hautement transmissible. L'objectif dans le cas de la grippe, pourrait être la création d'un vaccin commun à toutes les souches de grippe et non un vaccin saisonnier comme actuellement. Il n'existe, cependant, aucune mesure objective qui permet d'estimer la probabilité qu'un risque se produise. Comme le souligne Bouvier : « *Where to draw the line between acceptable and unacceptable risk is a subjective assessment, made by individuals with vastly different opinions, values, backgrounds, and beliefs*<sup>13</sup>. » [Bouvier N., 2012] La classification sous le terme « dual use research of concern » peut permettre la régulation de ce type de recherche pour lesquels l'évaluation du risque semble nécessaire bien que impossible, il semble alors nécessaire d'établir l'appartenance du cas H5N1 au DURC.

## 2. LES RECHERCHES SUR H5N1, UN DE CAS DES « DUAL-USE RESEARCH OF CONCERN »

Afin de pouvoir lier les recherches sur le virus H5N1 à un cas de « dual use of research concern » (DURC) c'est à dire de recherche dont les résultats peuvent être utilisés à mauvais escient, il faut s'interroger sur l'impact immédiat et sur la portée de ces travaux de recherches. Aussi le cas des DURC pose la question du risque de bioterrorisme inhérent à la divulgation des méthodes utilisées et des résultats obtenus. Enfin les DURC pose la question de l'application du principe de précaution.

### a. Impact immédiat et portée des travaux conduits sur H5N1

Un « DURC » est défini par le NSABB comme étant une recherche qui peut être susceptible d'apporter des connaissances, des produits ou des technologies pouvant être directement appliqués à mauvais escient et menacer ainsi la santé et la sécurité des populations, des ressources agricoles, de l'environnement ou des infrastructures. Cette définition renvoie à deux principes : l'impact immédiat et la portée de la recherche concernée. [Matchett K. et al., 2013] Ainsi les recherches sur le virus H5N1 peuvent être considérées comme des DURC bien que l'impact immédiat est discutable.

---

<sup>13</sup> « Le seuil entre un risque acceptable et non acceptable est subjectif et défini par des individus aux opinions, valeurs, expériences et croyances très variées. » (Traduit par l'auteur)

À la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, l'attention s'est portée sur les dommages à grande échelle conséquents d'une mauvaise utilisation des sciences du vivant. Le rapport « *Biotechnology Research in an Age of Terrorism*<sup>14</sup> » reconnaît la possibilité d'abus des connaissances issues des sciences du vivant, décrit jusqu'à sept classes d'expériences concernées et reconnaît le besoin de surveillance tout au long du cycle de recherche pour se protéger. Les DURC et leur régulation, soulèvent des questions difficiles concernant la liberté scientifique, la communication des connaissances scientifiques ainsi que l'accès à ces connaissances. [Matchett K. et al., 2013]

La régulation des DURC a été établie pour des sujets d'étude différents (physique nucléaire), à une époque différente où seuls un groupe restreint avait accès aux recherches. Par conséquent, le cas particulier des DURC crée une tension entre les valeurs d'ouverture en sciences établies depuis longtemps et qui sont particulièrement forte en science du vivant et les besoins de la sécurité nationale. [Matchett K. et al., 2013]

Les différentes souches du virus de la grippe diffèrent tant dans leur capacité à causer la maladie (pathogénicité) que dans leur capacité à voyager entre différentes espèces d'hôtes (transmissibilité). [Matchett K. et al., 2013] Ainsi, la souche créée en laboratoire sous la direction de Fouchier<sup>15</sup> a une pathogénicité et une transmissibilité qui lui sont propres et non comparables avec les virus dont cette souche est issue. Selon le National Science Advisory Board for Biosecurity<sup>16</sup> aucune des données présentes dans l'article ne rend immédiatement possible l'usage détourné des découvertes mettant en danger la santé publique ainsi que la sécurité nationale. [Statement of the NSABB, 2012] En effet, la mutation d'une souche telle que présentée dans l'article est difficile à réaliser, requiert du personnel entraîné, des techniques de recherches et des installations de pointe. [Herfst S. et al., 2012 - II] Le passage dans une espèce hôte est la technique la plus utilisée afin d'atténuer un virus et a été utilisée de nombreuses fois avec succès dans le but de développer des vaccins. [Palese P. et Wang T., 2012] Néanmoins, d'après certains scientifiques et bien que la pathogénicité et la virulence de la souche transmissible par voie aérienne de H5N1 chez le furet ne sont pas attestées chez l'homme, une souche de grippe capable de traverser une barrière d'espèce est un motif de préoccupation : « *The pathogenicity of such a strain is often much higher on the other side of the species barrier.*<sup>17</sup>» [Matchett K. et al., 2013] Bien que les

---

<sup>14</sup> Recherches biotechnologiques à l'age du terrorisme (Traduit par l'auteur)

<sup>15</sup> **RON A. M. FOUCHIER** - PhD in Medicine, researcher in virology at Erasmus Medical Center

<sup>16</sup> National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB) - Conseil consultatif national des sciences pour la biosécurité US (Traduit par l'auteur)

<sup>17</sup> « Le pouvoir pathogène d'une telle souche est souvent beaucoup plus élevé de l'autre côté de la barrière interspécies. » (Traduit par l'auteur)

avis scientifiques différent, le NSABB considère que le bioterrorisme n'est pas un motif justifiant la cessation de ces travaux de recherches.

**b. Le principe de précaution doit-il s'appliquer ?**

La mortalité des infections dues au virus H5N1 reste cependant à déterminer. Les chiffres généralement annoncés (50% à 80%) ne prennent en compte ni les cas légers ni les cas asymptomatiques d'où une surévaluation de la mortalité. [Palese P. et Wang T., 2012] Selon Osterholm<sup>18</sup> et Relman<sup>19</sup>, ce cas pose ainsi la question de l'application du principe de précaution. En effet pourquoi les scientifiques devraient-ils prendre le risque de libérer intentionnellement ou non un agent infectieux pouvant conduire à une pandémie ? Quoi qu'il en soit, selon ces deux auteurs, la transmission d'un virus grippal peu virulent soumis à un réassortiment peut résulter en un virus hautement virulent. De nouveau, la question récurrente de la dangerosité du nouveau virus réapparaît, mais elle s'accompagne alors de la question de l'intérêt pour la population. Osterholm et Relman relèvent que le bénéfice de ces recherches pour la santé publique est flou. Néanmoins elles pourraient permettre de mettre à jour une possible voie évolutive (guidée par des manipulations en laboratoire) par laquelle une souche de virus de la grippe peut acquérir un potentiel pandémique. La capacité d'évolution du virus peut aussi être vu comme un rappel au monde qu'un virus A/H5N1 peut un jour être capable de provoquer une pandémie humaine d'ampleur. Osterholm et Relman estiment que la large diffusion des détails de ces études n'améliorera pas directement la surveillance de la maladie ou la disponibilité de contre-mesures dans un avenir proche et pour ces raisons le principe de précaution suppose de faire une erreur qui ne nuit pas plutôt qu'une erreur aux conséquences nuisibles. [Osterholm M. et Relman D., 2012]

Il convient cependant de noter que les virus mutants qui sont devenus transmissibles entre les furets ont perdu leur virulence dans/pour cette espèce. [Matchett K. et al., 2013] Lors de leur déclaration d'arrêt temporaire des recherches, Fouchier et son équipe ont mis en avant un obstacle important dans la prévention des pandémies grippales. Les mécanismes qui rendent le virus transmissible entre humains sont (très) peu connus et par conséquent le risque pandémique potentiel associé aux différents virus de la grippe n'est pas estimable avec certitude. Dans le même document, les chercheurs mettent en avant le besoin de déterminer comment le virus de la grippe est de nature à devenir une menace pandémique chez l'homme pour qu'il

---

<sup>18</sup> MICHAEL T. OSTERHOLM - Director of the Center for Infectious Disease Research and Policy

<sup>19</sup> DAVID A. RELMAN - Thomas C. and Joan M. Merigan Professor in the Departments of Medicine and of Microbiology and Immunology at Stanford University, and Chief of Infectious Diseases at the VA Palo Alto Health Care System in Palo Alto, California.

puisse être contenu avant d'acquérir la capacité à se transmettre d'humain à humain ou de façon que les contre-mesures appropriées puissent être déployées si l'adaptation à l'homme survient. [Fouchier R. et al., 2012]

L'application du principe de précaution pose alors la question de sa régulation.

### 3. LE CAS DE H5N1 ET LA REGULATION DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

La régulation de la recherche scientifique est un processus qui doit d'abord prendre en compte l'importance de l'ouverture et de l'accessibilité des résultats de la recherche, puis définir les acteurs de cette régulation et leur mode de prise de décision afin que la régulation soit fait en amont des recherches et ainsi éviter une situation semblable à celle des recherches sur le virus H5N1.

#### a. Quelle est l'importance de la publication des résultats dans la recherche scientifique ?

Cacher les détails clefs de publications ne sert pas la science ou la santé publique. Par ailleurs, le partage confidentiel des données classées comme DURC est impossible dans un laps de temps pertinent.

[Herfst S. et al., 2012 - II]

Pourtant, une coopération internationale est nécessaire pour les efforts de préparation à des pandémies grippales et est fondée sur le partage des découvertes et informations. Ce partage a souvent permis des avancées scientifiques et a déjà eu lieu pour d'autres découvertes dont l'usage aurait pu être abusif : «*Studies published during the past decade that could have been considered controversial, some were controversial at the time, but all were published in full.*<sup>20</sup>» [Palese P. et Wang T., 2012] Bien que défenseur du principe de précaution dans ce contexte, Osterholm et Relman soulignent eux aussi l'importance de l'étude de H5N1 : «*We posit that the case-fatality rates associated with A/H5N1 virus infection are worrisome and that the potential benefits at present are limited, but we suggest that other important matters deserve treatment here*<sup>21</sup>.»

[Osterholm M. et Relman D., 2012]

Les fuites concernant les méthodes de recherche employées semblent inévitables, néanmoins deux des plus grandes revues scientifiques ont pris la décision de publier des articles revus par les pairs sans les détails des méthodes et des données. Cette opposition entre fuites inévitables et publication partielle est décrite par Bouvier comme : «*a devastating precedent and a pivotal moment for modern science*»<sup>22</sup> [Bouvier N., 2012] et

---

<sup>20</sup> « Des études publiées ces dix dernières années auraient pu être considérées comme controversées, certaines l'étaient à ce moment, mais toutes ont été publiées en entier. » (Traduit par l'auteur)

<sup>21</sup> « Nous postulons que les taux de létalité associés à l'infection par le virus A/H5N1 sont inquiétants et que les avantages potentiels à l'heure actuelle sont limités, mais nous suggérons que d'autres questions importantes méritent un traitement ici » (Traduit par l'auteur)

<sup>22</sup> « Un précédent dévastateur et un moment crucial pour la science moderne. » (Traduit par l'auteur)



qu'elle porte atteinte à l'ouverture et l'accessibilité sur lesquelles l'entreprise scientifique moderne repose. Osterholm et Relman mettent l'accent sur le fait que la décision a été prise par la NSABB à la dernière minute. Il semble nécessaire à l'avenir que des recherches, bien que risquées, pouvant bénéficier à la société, bénéficient d'un programme anticipé permettant un partage responsable et valide des méthodes et des résultats. [Osterholm M. et Relman D., 2012]

Les scientifiques, les financeurs et les gouvernements sont tous engagés dans un cadre éthique qui, pour augmenter la fiabilité des résultats, exige le libre partage des méthodes et des données de sorte que les expériences peuvent être répétées et les données reproduites. L'éthique de l'ouverture n'est pas seulement un idéal abstrait, mais a aussi un but très pratique: « *Science is not an individual experience. It is shared knowledge based on a common understanding of some aspect of the physical or social world. For that reason, the social conventions of science play an important role in establishing the reliability of scientific knowledge. If these conventions are disrupted, the quality of science can suffer.* »<sup>23</sup> [Bouvier N., 2012] Pour les recherches associées aux DURC, deux options seulement sont envisagées : aucune restriction ou la classification des recherches. [Matchett K. et al., 2013]

#### **b. Quelle doit être la place des acteurs de la régulation de la recherche ?**

Selon Osterholm et Relman, les directives de la communauté des sciences de la vie ayant précédé la formation du NSABB fournissent un cadre pertinent pour les délibérations sur la recherche récente du virus A/H5N1. Toujours selon Osterholm et Relman, une discussion est nécessaire au sujet de qui doit être impliqué pour décider quand, comment, où, et si une telle recherche devrait être menée. Cependant, selon eux, cette discussion a été limitée depuis que cette controverse a émergé. [Osterholm M. et Relman D., 2012]

Malgré les principes d'ouverture et d'accessibilité de la recherche scientifique, les scientifiques doivent admettre de n'être jamais débarrassés de la tension bénéfique/risque inhérente à exposer les secrets d'agents infectieux hautement pathogènes et hautement transmissibles. La communauté scientifique doit à la fois défendre ses idéaux d'ouverture et d'accessibilité de la recherche mais aussi admettre que les DURC exigent un niveau élevé de responsabilité et de circonspection dans leurs travaux. [Bouvier N., 2012] La responsabilité, selon Bouvier, n'est cependant pas seulement celle des scientifiques. De même, le rapport « Biotechnology

---

<sup>23</sup> « La science n'est pas une expérience individuelle. Ce sont des connaissances partagées, basées sur une compréhension commune d'un aspect du monde physique ou social. Pour cette raison, les conventions sociales en sciences jouent un rôle important dans l'établissement de la fiabilité des connaissances scientifiques. Si ces conventions étaient interrompues, la qualité de la science pourrait en pâtir. » (Traduit par l'auteur)

Research in an Age of Terrorism<sup>24</sup> » voit dans les éditeurs de journaux scientifiques, plus que dans les gouvernements, les gardiens de la décision de publication. [Matchett K. et al., 2013] Les gouvernements et les agences de financement doivent aussi reconnaître que la recherche sur les agents hautement pathogènes infectieux, hautement transmissibles est critique, nécessaire et potentiellement risquée, et pas particulièrement compatible avec le statu quo de la science académique. Principes et pratiques doivent être développées afin que les meilleurs chercheurs puissent effectuer ce travail sans violer les principes éthiques essentiels ou compromettre le développement de leur carrière. Pour Bouvier, c'est seulement en ayant toutes les parties prenantes dans le débat réunies dans un effort commun de concilier ces contradictions que nous pourrions espérer éviter une situation semblable à l'avenir [Bouvier N., 2012] et être en mesure de décider en amont du partage des recherches concernées.

La décision politique actuelle doit-elle être organisée autour des sciences de la vie en général ou les questions de régulation doivent elles être appliquées au cas par cas ? Selon le Dr. Baltimore<sup>25</sup>, dans de nombreux cas de DURC, les décisions politiques doivent être basées sur une évaluation des risques spécifiques associés à un pathogène spécifique et il semble difficile d'arriver à des principes directeurs généraux.

A quel degré doivent, les scientifiques d'autres disciplines, faire attention à ces délibérations ? Combien de ces problèmes sont pluridisciplinaires ? Les scientifiques de nombreux autres domaines devraient être très attentifs à la controverse autour de H5N1 et aux discussions associées. Des questions similaires sur les DURC sont pertinentes en biologie synthétique, en biologie des systèmes, en ingénierie biologique, chimie, physique et nombreux autres ingénieries [Matchett K. et al., 2013]

Aussi, selon Berkelman<sup>26</sup>, la liberté scientifique et l'intérêt du public entre rarement en conflit mais quand cela arrive, l'intérêt du public doit être privilégié. En effet, elle observe que quand les scientifiques privilégient l'intérêt du public, celui-ci est alors en meilleure position pour offrir confiance et support. [Matchett K. et al., 2013]

---

<sup>24</sup> Recherche biotechnologique à l'ère du terrorisme (Traduit par l'auteur)

<sup>25</sup> **DAVID BALTIMORE** - President Emeritus and Robert Andrews Millikan Professor of Biology, California Institute of Technology, 1975 Nobel Prize in Physiology or Medicine

<sup>26</sup> **RUTH BERKELMAN** - Rollins Professor and Director, Center for Public Health Preparedness and Research at Emory University and the director of the Emory Preparedness and Emergency Response Research Center.

### c. Une autorégulation des chercheurs est-elle possible ?

Le rapport « Biotechnology Research in an Age of Terrorism<sup>27</sup> » souligne l'importance d'une autogestion de la communauté scientifique [Matchett K. et al., 2013] tout comme Besnier [Besnier, 1995] met en avant l'importance d'une régulation des experts par eux-mêmes. Néanmoins, nombreux auteurs envisagent la régulation de la communauté scientifique par un processus de décision collective pluridisciplinaire incluant des représentants du public.

Les auteurs du rapport « Biotechnology Research in an Age of Terrorism<sup>28</sup> » reconnaissent une nécessité de développement de directives fédérales par un processus similaire à celui utilisé pour l'ADN recombinant à Asilomar. Aussi, ils recommandent la création d'un comité national pour la biodéfense dans le but de d'apporter conseils, supervision et direction pour la vérification des recherches concernées. [Matchett K. et al., 2013]

Osterholm et Relman considèrent que ces questions dépassent le NSABB. La décision pour l'opportunité de conduire des recherches en biologie qui portent sur la possibilité d'un risque important pour le public ne devrait pas être faite par des biologistes seuls. Comme le souligne Brent : « *a representative democracy is easier on us all*<sup>29</sup> ». Un groupe international de personnes ayant des compétences scientifiques pertinentes libres de conflits d'intérêts, y compris des experts en matière de biosécurité, doit être activement impliqué dans les décisions concernant les risques et les avantages de la recherche. Pour Osterholm et Relman le public a le droit d'être impliqué dans ce processus de décision dans le cadre du contrat social qui équilibre le privilège de faire de la recherche scientifique dans nos communautés avec le principe de ne pas mettre le public en danger potentiel à travers cette recherche. Cela ne signifie pas que le grand public ait accès à des aspects sensibles de la recherche prévue, cela signifie plutôt que le public devrait avoir un aperçu général des aspects comportant des risques et des avantages supposés de la recherche concernée. À l'échelle mondiale, les auteurs soulignent l'importance d'inclure plus de discussions sur l'éthique dans les débats autour des DURC. [Osterholm M. et Relman D., 2012] Simon Wain-Hobson<sup>30</sup> propose un serment d'Hippocrate pour les scientifiques ainsi que l'ouverture d'un débat où il y aurait, outre des scientifiques, des juristes, des spécialistes de bioéthiques, des représentants de la société civile, la presse [Sciama Y., 2014 - II]

---

<sup>27</sup> Recherche biotechnologique à l'ère du terrorisme (Traduit par l'auteur)

<sup>28</sup> Recherche biotechnologique à l'ère du terrorisme (Traduit par l'auteur)

<sup>29</sup> « Une démocratie représentative est plus facile pour nous tous. » (Traduit par l'auteur)

<sup>30</sup> SIMON WAIN-HOBSON - Researcher at Virology Department Molecular Retrovirology Unit CNRS

Selon Brent, le processus utilisé à Asilomar représente un modèle : le pouvoir de décision est donné à une entité externe sur laquelle font pression (lobby) les personnes dont cette entité régit l'activité. [Matchett K. et al., 2013] Le biochimiste et Prix Nobel Paul Berg, a croisé en 1974 pour la première fois le virus simien cancérigène SV40 avec un virus ayant la capacité d'infecter les bactéries de la flore commensale intestinale humaine. Mais considérant la puissance de ces travaux, il choisit de les interrompre avant d'avoir testé le virus créé sur une bactérie. Il décide d'un moratoire pour ses recherches de génie génétique jusqu'à la conférence d'Asilomar en 1975. Cette conférence, ayant pour but de s'accorder sur une éthique commune, réunit 140 biologistes, juristes et médecins. Avec le concours de l'académie des sciences humaines américaines elle propose des règles de travaux pratiques et des principes comme par exemple l'interdiction de cloner l'ADN des organismes hautement dangereux pour l'homme. Bien que certaines recommandations soient floues, de nombreux biologistes se réfèrent à cette conférence comme étant l'exemple à suivre dans l'autorégulation scientifique. D'autres, comme Agnès Ullman<sup>31</sup>, ancienne pastoriennne, déplorent que, depuis, « *les technologies se sont développées exponentiellement, mais pas la conscience des biologistes* ». [Sciama Y., 2014] De fait, la question reste ouverte et d'autant plus d'actualité que depuis 1975 les techniques se sont de plus en plus sophistiquées.

---

<sup>31</sup> AGNES ULLMANN - Former researcher at Institut Pasteur

Le cas des recherches sur le virus H5N1 conduit à s'interroger sur les risques inhérents à la recherche scientifique. Notamment, ce cas pose la question de savoir si les risques d'entreprendre des travaux scientifiques doivent prendre le pas sur les bienfaits potentiels de cette recherche. Il convient alors de déterminer quels processus institutionnels ou sociétaux devraient être en place pour rendre ces décisions et ainsi apporter une régulation à la recherche scientifique. Les défenseurs des recherches sur H5N1 soutiennent qu'elles sont nécessaires pour la compréhension des mutations et de la transmissibilité de H5N1. Ces travaux pourraient permettre d'améliorer la surveillance internationale ainsi que la sécurité et la santé publique, en permettant le développement de traitement et de vaccin contre ce type de virus hautement pathogène et hautement transmissible. Cependant, la notion de mortalité est centrale dans la controverse autour des infections humaines grippales de types H5 et la capacité de cette souche de virus H5N1 à être transmise directement par voie aérienne entre mammifères constitue un risque supplémentaire de pandémie grippale. La publication des méthodes et des résultats de ces travaux de recherche ainsi que leur poursuite est au cœur de la polémique sur les risques inhérents aux travaux de laboratoire, notamment par leur potentielle utilisation à des fins de bioterrorisme. Assimiler, par leur impact immédiat et leur portée future, des travaux aux « dual use research of concern » (DURC), c'est à dire des recherches dont les résultats peuvent être utilisés à mauvais escient, est une manière de réguler la recherche scientifique en limitant la publication des méthodes et des résultats des travaux concernés. A travers ce cas de recherches sur H5N1, et bien qu'il semble impossible de trancher entre risques et bénéfices associés aux travaux de recherche, une régulation de la recherche scientifique apparaît comme nécessaire. Néanmoins, la diversité des travaux ne permet pas une solution de régulation générale et celle-ci n'est probablement possible qu'au cas par cas, bien que la solution employée à Asilomar semble la plus attrayante.

## REFERENCES

- Besnier J.M., «La bioéthique et ses enjeux. Ethique et argumentation», *Mots* 44, 1995, 110-122
- Bouvier N., 2012, Perspectives « The Science of Security Versus the Security of Science », *Journal of Infectious Diseases* 205, 1632-1635
- Fouchier R. et al., 2012, « Pause on Avian Flu Transmission Research », *Science* 335, 400-402
- Herfst S. et al., 2012, « Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets », *Science* 336, 1534-1541
- Herfst S. et al., 2012, Perspectives « The Future of Research and Publication on Altered H5N1 Viruses », *Journal of Infectious Diseases* 205, 1628-1631
- Hirsch M., 2012, Editorial Commentary « Biosecurity and Censorship: the H5N1 Influenza Controversy », *Journal of Infectious Diseases* 205, 1
- Imai M. et al., 2012, « Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets », *Nature* 486, 420–428
- Matchett K. et al., 2013, collective work « Workshop Summary: Perspectives on Research with H5N1 Avian Influenza », National Research Council and Institute of Medicine, *National Academy Press*
- National institute of allergy and infectious disease, 2006, collective work « Report of the Blue Ribbon Panel »
- Osterholm M. et Relman D., 2012, Perspectives « Creating a Mammalian-Transmissible A/H5N1 Influenza Virus: Social Contracts, Prudence, and Alternative », *Journal of Infectious Diseases* 205, 1636-1638
- Palese P. et Wang T. 2012, « H5N1 influenza viruses: Facts, not fear», *PNAS* 109, 2211-2213
- Sciamia Y., 2014, « Virus mutants - le furets de la discorde », *Le Monde*
- Sciamia Y., 2014, « Le plus gros problème depuis la bombe atomique », *Le Monde*
- Statement of the NSABB, 2012, « Meeting of the National Science Advisory Board for Biosecurity to Review Revised Manuscripts on Transmissibility of A/H5N1 Influenza Virus»
- Yong E., 2012, « 5 questions on H5N1 », *Nature* 486, 456-458

## QUI SONT LES EXPERTS ?

**DAVID BALTIMORE** - President Emeritus and Robert Andrews Millikan Professor of Biology, California Institute of Technology, 1975 Nobel Prize in Physiology or Medicine

**RUTH BERKELMAN** - Rollins Professor and Director, Center for Public Health Preparedness and Research at Emory University and the director of the Emory Preparedness and Emergency Response Research Center.

**NICOLE M. BOUVIER** - Assistant professor in Medicine, Infectious Diseases and Microbiology at Mount Sinai School of Medicine.

**ROGER BRENT** - Member, Division of Basic Sciences and Adjunct Member, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center;

**RON A. M. FOUCHIER** - PhD in Medicine, researcher in virology at Erasmus Medical Center

**SANDER HERFST** - Researcher in Virology at Erasmus Medical Center

**MICHAEL T. OSTERHOLM** - Director of the Center for Infectious Disease Research and Policy

**PETER PALESE** - Professor & Chair Microbiology, Professor Medicine, Infectious Diseases at Mount Sinai Hospital

**DAVID A. RELMAN** - Thomas C. and Joan M. Merigan Professor in the Departments of Medicine and of Microbiology and Immunology at Stanford University, and Chief of Infectious Diseases at the VA Palo Alto Health Care System in Palo Alto, California.

**JEFFERY K. TAUBENBERGER** - Chief of the Viral Pathogenesis and Evolution Section, Laboratory of Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health;

**AGNES ULLMANN** - Former researcher at Institut Pasteur

**SIMON WAIN-HOBSON** - Researcher at Virology Department Molecular Retrovirology Unit CNRS

**TAIA T. WANG** - Instructor of Clinical Investigation, Laboratory of Molecular Genetics and Immunology, The Rockefeller University

**ROBERT G. WEBSTER** - Rose Marie Thomas Chair at St. Jude Faculty  Rose Marie Thomas Chair

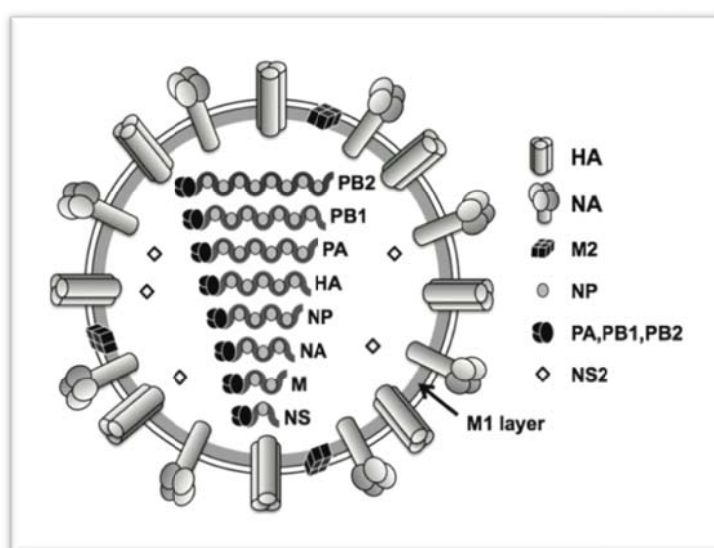
ANNEXE



## LE VIRUS DE LA GRIPPE - RECAPITULATIF

Il existe trois types de virus de la grippe: A, B et C. Les types A et B sont les virus responsables des épidémies de grippe saisonnière. La récurrence des épidémies est liée aux variations génétiques annuelles de ces virus. L'émergence d'un nouveau virus grippal du groupe A présentant une modification génétique majeure peut être à l'origine d'une pandémie grippale.<sup>[CDC, 2013]</sup> En raison de ces variations constantes, depuis un demi-siècle, l'OMS en collaboration avec les laboratoires de référence nationaux, a établi un système de surveillance mondiale des virus grippaux circulants tant chez l'animal que chez l'homme ("Global Influenza Surveillance and Response System").<sup>[CDC, 2011]</sup>

Les virus de types A sont divisés en sous types basés sur deux protéines de surfaces du virus : l'hémagglutinine (HA) assurant la liaison aux récepteurs à l'acide sialique, et la neuraminidase (NA) qui sont, avec le canaux ionique de la matrice 2 (M2), intégrés dans une double couche lipidique. A ce jour 18 sous types d'hémagglutinine et 11 de neuraminidase



ont été identifiées. Les protéines de la matrice 1 sont sous l'enveloppe et interagissent avec les protéines de surface et avec les ribonucléoprotéines (RNPs). Les RNPs consistent en huit brins négatifs d'ARN, leurs nucléoprotéines (NP) associées et le complexe de polymérase hétérotrimérique (PA, PB1 et PB2). La protéine d'export nucléaire NS2 (non-structural protein 2 ou NEP, nuclear export protein) est contenue dans le virion mais pas la protéine NS1.<sup>[Matchett K. et al., 2013]</sup>

Les sous types A sont eux même divisés en différentes souches. Actuellement, les virus de type A qui circulent chez l'homme sont de sous-types H1N1 et H3N2. Au printemps 2009, une nouvelle souche de H1N1 a émergé et a été responsable de la première pandémie grippale depuis 40 ans. Ce virus a presque totalement remplacé le virus H1N1 qui circulait précédemment dans la population humaine.<sup>[CDC, 2013]</sup> Quand un animal, par exemple un porc, est infecté simultanément par différentes souches de grippe adaptées à des

espèces différentes, cet animal peut alors servir de « mixing vessel » dans lequel l'interaction entre les virus, peut conduire à un réassortiment donnant naissance à une nouvelle souche, potentiellement hautement pathogène pour l'homme.<sup>[Matchett K. et al., 2013]</sup> Si cette nouvelle souche est adaptée à l'homme, on se trouve face à un risque de pandémie grippale. Ces modifications génétiques majeures (antigenic shift) par réassortiment sont à distinguer des variations génétiques annuelles régulières de moindre importance liées à des mutations ponctuelles (antigenic drift). <sup>[OMS, 2013]</sup>

#### **GRIPPE ESPAGNOLE 1918**

La grippe espagnole est la pandémie grippale qui a débutée en 1918, à la surprise de tous. Il est estimé que 500 millions de personnes ont été touchées et que 50 à 100 millions d'entre elles en sont mortes.<sup>[OCP]</sup> Les moyens médicaux existants à cette époque (absence d'antiviraux, absence d'antibiotiques pour traiter les surinfections bactériennes, absences de techniques et services hospitaliers de soins intensifs pour traiter les détresses respiratoires aiguës) et la réaction des gouvernements fut inefficace jusqu'à la fin de la pandémie en 1919.<sup>[Holtenius J. et Gillman A., 2014]</sup> La grippe espagnole diffère des pandémies grippales précédentes par la virulence sans précédent de cette souche de sous-type H1N1.<sup>[Matchett K. et al., 2013]</sup> Une de ses caractéristiques unique est sa létalité élevée, particulièrement chez les personnes de vingt à quarante ans.<sup>[OCP]</sup>

#### **GRIPPE SAISONNIERE**

La grippe saisonnière évolue sous forme d'épidémies hivernales dans les régions tempérées du globe et toute l'année dans les régions tropicales, avec des flambées irrégulières. Chaque année on dénombre environ 3 à 5 millions de cas, avec 250 000 à 500 000 décès dans le monde. Dans les pays développés, la plupart des décès surviennent chez les sujets âgés ou ayant des antécédents médicaux. En outre la grippe occasionne absentéisme scolaire et professionnel, diminution de la productivité, surcharge des services hospitaliers. Le moyen le plus efficace de prévenir la grippe est la vaccination, recommandée par l'OMS. Pour le traitement, des antiviraux sont disponibles dans certains pays, ils diminuent les complications et le risque de décès. <sup>[OMS, 2014]</sup>

## REFERENCES

- Centers for Disease Control and prévention, 2011, collective work « How the Flu Virus Can Change: "Drift" and "Shift" », *Site internet des Centers for Disease Control and prevention*, consulté le 10 juin 2014  
<http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
- Centers for Disease Control and prévention, 2013, collective work « Types of Influenza Viruses », *Site internet des Centers for Disease Control and prevention*, consulté le 20 mai 2014  
<http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- Holtenius J. et Gillman A., 2014, « The Spanish flu in Uppsala, clinical and epidemiological impact of the influenza pandemic 1918–1919 on a Swedish county », *Infection Ecology and Epidemiology*, 4, 21528
- Matchett K. et al., 2013, Collective work « Workshop Summary Perspectives on Research with H5N1 Avian Influenza », National Research Council and Institute of Medicine, *National Academy Press*
- Organisation Mondiale de la Santé, 2013, collective work « Global Influenza Surveillance and Response System », *Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé*, consulté le 10 juin 2014  
[http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)
- Organisation Mondiale de la Santé, 2014, collective work « Influenza (Seasonal) Fact sheet N 211 », *Site internet de l'Organisation Mondiale de la Santé*, consulté le 10 juin 2014  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
- « Spanish Influenza in North America, 1918–1919 », *Contagion: Historical Views of Diseases and Epidemics*, *Harvard university library Open Collection Program*, consulté le 20 mai 2014,  
<http://ocp.hul.harvard.edu/contagion/influenza.html>
- Schéma du virus de la grippe : Courtesy of Jeffery K. Taubenberger, NIH. This image is a work of the National Institutes of Health, taken or made during the course of an employee's official duties. As a work of the U.S. federal government, the image is in the public domain.

