

LETTRE DE MISSION 1	1
RAPPORT d'ETAPE	4
LETTRE DE MISSION 2	14
RAPPORT DE MISSION Pr. Didier RAOULT	16
INTRODUCTION	17
ETAT DES LIEUX	25
1. BIOTERRORISME	26
1 - Introduction.....	26
2 - Les voies du bioterrorisme	30
3 - Les agents du bioterrorisme.....	30
3.1 - <i>Le Charbon</i>	31
3.2 - <i>La Variole</i>	32
3.3 - <i>Le Botulisme</i>	32
3.4 - <i>La Tularémie</i>	33
3.5 - <i>La Peste</i>	33
3.6 - <i>Les Autres Agents</i>	34
4 - L'eau.....	34
5 - Risques de bioterrorisme dans le monde agricole.....	34
6 - L'O.M.S.	36
7 - Les menaces actuelles sur le plan alimentaire.....	36
8 - L'INRA	37
9 - Conclusions.....	38
RECOMMANDATIONS	38
2. LES ANTIBIOTIQUES	40
1 - Introduction.....	40
2 - Le contrôle hospitalier.....	42
3 - La recherche clinique	43
4 - Les génériques.....	44
5 - Les recommandations thérapeutiques.....	45
6 - Les conflits d'intérêt.....	46
7 - Les antibiotiques et l'agriculture	47
8 - La surveillance des résistances.....	48
RECOMMANDATIONS	48
3. LES NOUVELLES MALADIES CONTAGIEUSES	50
RECOMMANDATIONS	53
4. LE PARADIGME DE LA VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B	55
RECOMMANDATIONS	60

5. <u>MISSION AUX ETATS UNIS</u>	61
1 - Le CDC	62
2 - Le diagnostic	65
3 - L'intervention.....	66
4 - Le NIH.....	67
RECOMMANDATIONS	73
6 - <u>L'EXPERTISE</u>	74
1 - Introduction.....	74
2 - Définition de l'expert.....	75
3 - Sélection des experts	76
RECOMMANDATIONS	78
7 - <u>DROIT ET SANTE</u>	80
RECOMMANDATIONS	82
<u>REPONSES AUX OBJECTIFS SANTE</u>	83
1 - <u>ORGANISATION HOSPITALIERE DANS LA DEFENSE CONTRE LES MALADIES</u> <u>INFECTIEUSES</u>	84
1 - Etat des lieux.....	84
2 - Stratégie générale.....	86
RECOMMANDATIONS	90
2 - <u>STRUCTURATION MEDICALE DANS LA REPONSE AU BIOTERRORISME</u>	92
1 - Formation des praticiens.....	93
2 - Organisation du secteur hospitalier de soin	93
3 - Les niveaux des laboratoires.....	94
4 - La formation pour les personnels des laboratoires.....	97
5- Problèmes spécifiques à régler pour les laboratoires.....	97
RECOMMANDATIONS	99
3 - <u>STRATEGIE DE PREVENTION DE LA VARIOLE</u>	101
1 - La vaccine.....	101
2 - Les autres vaccins.....	103
3 - Le traitement.....	104
4 - Stratégie de prévention.....	105
RECOMMANDATIONS	107
4 - <u>LES VACCINATIONS</u>	108
1 - Introduction.....	108
2 - Vaccin et Industrie	108
3 - Le problème du remboursement.....	110
4 - Le rapport coût-bénéfice.....	111
5 - Les effets secondaires des vaccins.....	112
6 - La Vaccinogilance.....	114
RECOMMANDATIONS	116

5 - <u>LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE</u>	117
1 - Introduction.....	117
2 - Les éléments de surveillance.....	118
3 - Les structures.....	121
4 - Propositions d'organisation.....	125
RECOMMANDATIONS	128
EN MATIERE DE RECHERCHE	130
1 - <u>LA RECHERCHE EN MICROBIOLOGIE, MALADIES INFECTIEUSES ET BIOTERRORISME</u> <u>EN FRANCE</u>	131
1 - Le financement de la recherche en microbiologie et pathologies infectieuses.....	133
2 - Evaluation scientifique.....	134
3 - La recherche fondamentale et la recherche appliquée.....	135
4 - Les performances de la microbiologie française dans le panorama de la science mondiale.....	137
5 - Recherche en pathologie infectieuse dans les institutions.....	141
6 - La répartition géographique de la recherche dans le domaine microbiologique français	142
7 - Représentation de la performance des chercheurs français en microbiologie basée sur les citations.....	146
8 - Le séquençage en microbiologie.....	148
9 - L'évaluation du potentiel scientifique français par thèmes et par sites	149
10 - La production scientifique dans le domaine du bioterrorisme.....	154
11 - Conclusions.....	157
RECOMMANDATIONS	157
2 - <u>RAPPORT SUR LE P4 FRANCAIS</u>	159
1 - Intérêt pour la France de financer un P4.....	160
2 - Organisation.....	162
2.1. - <i>La sécurité</i>	162
2.2. - <i>L'éducation</i>	162
3 - Les expériences scientifiques.....	163
4 - La gestion.....	164
RECOMMANDATIONS	165
3 - <u>RENFORCER LA RECHERCHE DANS LE DOMAINE DU BIOTERRORISME</u>	166
1 - Les objectifs structuraux	166
2 - Infrastructures.....	167
3 - Les objectifs fonctionnels - Le diagnostic	169
4 - La protéomique.....	170
5 - Développer les outils diagnostiques	170
6 - Objectifs thérapeutiques.....	171
7 - Prévenir par le vaccin ou le renforcement de l'immunité naturelle	172
8 - Organisation.....	172
RECOMMANDATIONS	173
LES INFECTIOPOLES	175
1 - <u>PARIS</u>	176
1 - Le Site Necker - Institut Pasteur	176
2 - Le Site HEGP	177

3 - Les relations Necker-Pasteur.....	177
4 - L'IFR Necker.....	177
Bibliographie Necker	179
Bibliographie Institut Pasteur.....	182
2 - MARSEILLE	199
Bibliographie Marseille.....	204
3 - LYON	213
Bibliographie Lyon.....	220
4 - BORDEAUX	226
Bibliographie Bordeaux.....	233
5 - LILLE	238
Bibliographie Lille.....	242
6 - TOULOUSE	246
Bibliographie Toulouse.....	249
7 - MONTPELLIER	253
Bibliographie Montpellier	258
CONCLUSIONS	262
RECOMMANDATIONS	270
<i>Bioterrorisme</i>	273
<i>Les antibiotiques</i>	273
<i>Nouvelles maladies contagieuses</i>	274
<i>Vaccination hépatite B</i>	275
<i>Mission USA</i>	275
<i>Expertise</i>	275
<i>Droit et santé</i>	276
<i>Organisation hospitalière</i>	276
<i>Structuration médicale</i>	276
<i>Stratégie et Prévention</i>	277
<i>Vaccination</i>	277
<i>Surveillance</i>	278
<i>La recherche</i>	279
<i>P4 français</i>	280
<i>Renforcer l'axe bioterrorisme</i>	280
<i>Infectiopôles</i>	281
LES PERSONNES CONSULTÉES & BIBLIOGRAPHIE	283
Personnes consultées.....	284
Bibliographie	293
ANNEXES	299
Réponses aux Objectifs de Santé	300
Annexe 1	301
Annexe 2	328
Mission aux Etats-Unis.....	332
Annexe 3	333
Annexe 4	347
Rapport sur le P4 français.....	359
Annexe 5	360
Annexe 6	369

Infectiopôles	371
Annexe 7	372

LETTRE DE MISSION 1

République Française

*La Ministre déléguée
à la Recherche et aux Nouvelles Technologies*

*Le Ministre de la Santé,
de la Famille et des Personnes Handicapées*

GB/sg

Paris, le

28 AOUT 2002

Monsieur le Professeur,

Le bio-terrorisme, qui représentait déjà une menace latente pour la population, a manifesté toute sa capacité de nuisance à la suite des dramatiques événements qui se sont déroulés sur le territoire américain à compter du 11 septembre 2001 et qui ont notamment mis en lumière la possibilité d'employer le bacille du charbon comme arme bactériologique.

La lutte contre le bio-terrorisme est une préoccupation majeure des pouvoirs publics qui ont décidé la mise en place au cours des derniers mois, sous l'égide du SGDN, d'une organisation impliquant de nombreux départements ministériels.

Au sein de cette organisation, le ministère chargé de la santé exerce une responsabilité importante dans le cadre de la préparation et de la mise en œuvre du plan Biotox. Celui-ci est destiné à parer l'utilisation dans l'eau ou dans l'air des agents responsables des maladies infectieuses, des micro-organismes pathogènes et des toxines, en renforçant la protection des sites sensibles. La sécurisation des circuits concerne les produits biologiques à risques et l'efficacité des dispositifs de surveillance et d'alerte. Ce plan crée, en outre, des capacités d'intervention en cas de crise, notamment par la mobilisation du système hospitalier et le recours à des mesures d'information et de communication.

La lutte contre le bio-terrorisme se développe également à l'échelle de l'Europe sous l'égide du Comité de sécurité sanitaire créé en 2001 par la Commission. Un réseau sécurisé à fonction d'alerte entre les divers ministères chargés de la santé, la diffusion d'informations croisées sur les stocks de vaccins disponibles et les capacités de production des laboratoires, l'établissement d'une cartographie européenne des laboratoires de référence ou encore la réévaluation de la liste des maladies faisant l'objet d'une surveillance européenne sont au nombre des mesures prises.

Monsieur le Professeur Didier RAOULT
27, boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE

La lutte contre le bio-terrorisme suppose en amont des recherches sur les méthodes de détection précoce, applicables pour les agents infectieux ou les toxines. Les traitements préventifs, reposant sur des vaccins ou d'autres approches, doivent aussi être améliorés pour réduire la vulnérabilité des personnels civils ou militaires particulièrement exposés, voire de l'ensemble d'une population. Enfin les recherches sur les traitements curatifs contre certaines infections ou l'action de certaines toxines doivent être spécifiquement développées. L'ensemble de ces actions, où le ministère de la recherche exerce un rôle important de financement, d'incitation et de coordination repose sur la communauté scientifique des microbiologistes et des toxicologues. Là où cela apparaît nécessaire des enseignements ciblés doivent être mis en place pour enrichir cette communauté de nouvelles compétences.

Toutes les initiatives existant en France et en Europe sont d'une grande complexité et d'une extrême diversité. Dans ce contexte, nous souhaitons engager une réflexion générale au sein de nos départements ministériels portant tant sur les actions en cours que sur celles à venir. C'est pourquoi nous vous demandons d'établir, en étroite concertation avec les Hauts Fonctionnaires de Défense du ministère chargé de la santé et du ministère chargé de la recherche, un état des lieux de l'ensemble des mesures de santé publique et des actions de recherche prévues dans le dispositif français et européen de lutte contre le bio-terrorisme.

Nous vous demandons également d'évaluer les dispositifs de santé publique existant actuellement en matière de prévention et de lutte contre les menaces infectieuses. Vous voudrez bien nous présenter des propositions pour améliorer tant la surveillance épidémiologique que la prise en charge par les laboratoires français et européens des agents responsables des maladies contagieuses non curables. Nous souhaitons enfin que votre réflexion dans ce cadre nous suggère des initiatives concernant la recherche sur les maladies infectieuses et leur enseignement.

Vous rédigerez une note d'étape pour la fin du mois de septembre 2002 et nous ferez parvenir sous 9 mois votre rapport définitif. Les services du ministère chargé de la santé et du ministère chargé de la recherche prêteront leur complet concours à votre mission.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, à notre considération distinguée.



Claudie HAIGNERÉ



Jean-François MATTÉI

RAPPORT D'ETAPE

Marseille, le 03 Septembre 2002

Ministère de la Santé, de la Famille et des
Personnes Handicapées

Monsieur le Ministre François MATTEI

Cabinet du Ministre

8, avenue de Ségur

75007 PARI S

Monsieur le Ministre,

Concernant le **bioterrorisme**, le problème a été clairement identifié autour de la fin des années 80, après l'effondrement des pays communistes et à la suite de la guerre du golfe. Il a été constaté, dès cette époque, que le traité de non-prolifération de 1972 n'avait absolument pas été respecté dans les pays du bloc de l'Est (*un accident lié à la manipulation de la bactérie du charbon dans un laboratoire militaire avait tué une centaine de personnes en Russie et, en 1979, en Irak des silos, contenant des doses considérables de toxines botuliniques et de bactéries du charbon, ont pu être identifiés*). Par ailleurs, on sait que l'URSS a préparé des quantités considérables de virus de la variole et il est possible qu'un certain nombre des lots aient été dispersés. Dans ces conditions, depuis plus de 10 ans, trois risques majeurs ont été identifiés, les toxines botuliques, les spores de charbon et le virus de la variole. A la suite des événements du 11 Septembre 2001, les structures en place ont pu réagir, dans l'urgence, au problème du bioterrorisme mais depuis, **plusieurs problèmes de fond** ont pu être mis en évidence:

- Premièrement, **les infrastructures sont inadaptées** à la manipulation des agents pathogènes. En effet, il n'existe aucun laboratoire de type P3 utilisable pour la culture

des bactéries dangereuses dans 3 des 4 plus grandes villes de France : Paris, Lyon et Lille. Quand les structures existent, comme à Paris, il y a une appropriation des moyens par certains chefs de service (*les professeurs de Virologie interdisent aux bactériologistes de manipuler dans le P3, ce qui n'a pas de fondement scientifique*). Enfin, la seule structure qui ait été construite pour répondre à ce besoin évident a été construite par la Fondation Mérieux, à Lyon, (*qui a construit un P4 sur des fonds entièrement privés*). Dans le même temps, aucun investissement spécifique d'Etat n'a été réalisé. A côté de ce manque d'investissement, on constate une disparition de l'autorité de l'Etat, qui n'a pu mobiliser les moyens existants en priorité dans une situation de guerre. Ceci témoigne d'une absence de hiérarchie des priorités dans les hôpitaux en temps de crise majeure.

- Deuxièmement, le Ministère a fait appel, a pris dans l'urgence un certain nombre de décisions, dont plusieurs paraissent scientifiquement contestables, qui n'ont pas été corrigées depuis. Ainsi, *Brucella* a été rangée au 1^{er} rang parmi les agents de bioterrorisme, ce qui ne paraît pas réaliste d'un point de vue médical et ce qui n'a été retenu par aucune autre nation. Un investissement massif a été fait dans les quinolones pour le traitement du charbon (*alors que le traitement - référence de la maladie est la doxycycline qui est entre 20 et 40 fois moins cher et qu'il n'y a pas plus de chance que la bactérie soit résistante à la doxycycline qu'aux quinolones*). Enfin, les choix d'équipements hospitaliers qui ont été faits, pour une somme totale vraisemblablement proche de 20 millions de francs, sont disproportionnés et inadaptés et ils sont programmés, (*dans des sites dont certains n'ont aucune expérience de biologie moléculaire*), pour traiter jusqu'à 400 prélèvements par jour. Il est bon de rappeler que nous avons eu le recours, à Marseille, pour le traitement de 600 poudres, sur toute la période de crise, à 36 identifications moléculaires, et qu'aux Etats-Unis, sur les écouvillonnages nasaux réalisés à Washington, seulement 6 souches (*obtenues à partir de 4000 prélèvements*) sont fait l'objet d'une identification moléculaire.

La raison de ces choix est en fait liée à des prises de décision basées sur des rumeurs ou sur des expertises contestables et non sur des faits. En effet, le choix des experts, et ceci devrait être un élément essentiel de la réflexion du Ministère (y

compris hors de cette mission) paraissent partiellement aléatoires ou basés sur des réseaux. Il n'y aucune vérification de la compétence des experts. *(Par exemple, j'ai vérifié l'activité pratique et la production scientifique d'un des experts mandatés par la DGS et j'ai pu constater que son activité quotidienne n'était absolument pas en rapport avec la mission qu'on lui avait confiée, et que son activité de recherche consistait en tout et pour tout, depuis 5 ans, en une revue générale dans un journal de niveau modeste. Par ailleurs, certains des experts contactés sont de réels experts tel le Professeur DORMONT).* Cet élément est crucial car il justifie les décisions qui engagent le Ministre. La définition et le choix des experts me semblent devoir faire l'objet d'une nouvelle culture à développer dans ce Ministère où elle n'est pas encore particulièrement développée.

- Troisièmement, il existe une absence complète de coordination entre les différents services et des conflits récurrents, parfois même les différents interlocuteurs des services ne se parlent même pas. Il apparaît aussi que, dans les réunions interministérielles, l'ensemble des services soient représentés ce qui nuit à la cohérence des projets d'ensemble.

Je vous propose plusieurs pistes pour pouvoir faire évoluer la situation d'une manière raisonnable dans ce domaine. Certaines sont des pistes plus générales et certaines comportent des propositions pratiques à mettre en œuvre rapidement:

- Premièrement, il faut créer une culture de l'intérêt général et capitaliser l'expérience passée. Ceci ne peut pas concerner que le bioterrorisme, mais celui-ci a été le révélateur d'un éparpillement des responsabilités et de l'absence de prise de conscience des enjeux. L'expérience mise en place à cette occasion doit être pérennisée, évaluée, remise en forme de manière à pouvoir servir ultérieurement quand le besoin s'en fera sentir. Il importe de réintroduire l'idée qu'il existe des intérêts collectifs qui dépassent les intérêts individuels. A cet égard, l'obligation de soins des sujets contagieux et la mise à la disposition de l'Etat des moyens existants sont une priorité.

- Deuxièmement, il faut renforcer la compétence générale qui, seule, permet de faire face à des situations inattendues, en déterminant :

1- *A priori*, les critères de compétence des experts. Il est extrêmement facile, sur chaque sujet, de faire une interrogation bibliographique sur PubMed ou Medline (en mettant le mot-clé "France") pour identifier rapidement les 10 personnes qui ont la compétence scientifique la plus grande sur le domaine. Par ailleurs, quand les questions sont d'ordre pratique, on peut identifier ceux qui en ont l'expérience réelle. Il est inutile de demander un avis sur la biologie moléculaire à des «experts» qui n'en font pas, ni leur avis sur des techniques de diagnostic quand leur métier n'est pas d'en faire. Ces éléments de base devraient permettre d'assurer le Ministre que les experts sont des experts authentiques. Il est souhaitable de poser des questions très précises par écrit en demandant des réponses par écrit, sans multiplier les réunions consommatrices de temps, d'énergie et souvent très peu productrices d'avis officiels et signés. La synthèse des avis peut être réalisée par un des experts ou un des membres des services de l'Etat. Ceci doit amener à des choix basés sur des faits (des évidences) et diminuer la part accordée aux rumeurs et à l'anxiété.

2 - Il est souhaitable de faire des appels d'offre de recherche appliquée sur le thème du bioterrorisme en se coordonnant avec les Ministères de la Recherche et de la Défense, (*mais aussi probablement en proposant, dès le prochain PHRC, qu'une ligne soit réservée à ce domaine*). Cette stratégie a toujours été extrêmement efficace pour amener les scientifiques à recentrer leur recherche sur un domaine d'intérêt national.

3 - Il faut créer des travaux pratiques, financés par le Ministère, organisés conjointement, par l'Institut Pasteur et le Service Santé des Armées sur l'identification et éventuellement la manipulation des pathogènes très dangereux dont ceux du bioterrorisme et sur la détection des toxines.

4 - Sur le plan de l'enseignement et de la coordination, il est souhaitable de regrouper les équipes en charge localement du bioterrorisme avec l'Hygiène Hospitalière et les Comités de Lutte contre l'Infection Nosocomiale. En effet, ces

équipes regroupent les mêmes intervenants (réanimateurs, infectiologues, microbiologistes) et ceci permettrait d'inclure la biodéfense et le bioterrorisme à l'intérieur des formations pour les médecins hygiénistes. Ainsi, il pourrait être suggéré que, pour les DU d'Hygiène et de Lutte contre l'Infection Nosocomiale (souvent aussi ouverts aux paramédicaux), l'enseignement du bioterrorisme soit inclus. Ceci peut faire l'objet d'une discussion avec la conférence des Doyens de Faculté de Médecine.

5 - Les autres types de diffusion de l'information peuvent se faire à travers des congrès. Il serait utile de coordonner, avec la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, la Société Française de Microbiologie et l'Institut National de Veille Sanitaire, un congrès d'une journée sur le Bioterrorisme, un numéro spécial d'un journal pouvant reprendre les différentes recommandations (Médecine et Maladies Infectieuses ou la Lettre de l'Infectiologue).

6 - Enfin, il faudrait désigner des centres de veille scientifique et technologique pour chacun des dangers identifiés avec la mise en place d'un site internet, régulièrement actualisé, regroupé sur le site du Ministère (*incluant AFSAPS et Institut de Veille Sanitaire*).

- Troisièmement, il faut proposer des modifications structurelles pouvant bénéficier à l'ensemble des problèmes liés aux maladies transmissibles. Il est indispensable de mailler le territoire en infrastructures adéquates. Les premières cibles pourraient être les CHU qui sont structures désignées (*augmentés vraisemblablement de la ville de Toulouse qui présente un potentiel considérable qu'il serait déraisonnable de négliger*). Il serait utile de créer un statut spécifique pour ces CHU associés. Chacun de ces centres devraient donc être équipés **d'un laboratoire de sécurité NSB3** (*ces laboratoires doivent comporter deux entités distinctes pour pouvoir être fonctionnels toute l'année*) et posséder au moins deux chambres d'isolement pour malades contagieux (*avec dans un premier temps, au moins à Paris, Lyon et Marseille, qui sont les trois agglomérations les plus exposées pour des raisons de desserte territoriale et de taille, des chambres mises en dépression de type P3*). Ces sites, de même que l'ensemble des urgences françaises, pourraient être équipés, à faible coût, d'appareils photos

numériques qui permettraient la photographie (*et la télé-transmission*) de photos d'éruption suspectes de variole. Chacun de ces hôpitaux devraient être équipés en chantier de décontamination et ils devraient acquérir des moyens modulaires de transport de malades contagieux. Chacun de ces sites devraient faire l'objet d'une enveloppe budgétaire spécifique et pérenne destinés à faire face à ces situations.

Sur le plan de l'identification des agents chimiques ou biologiques, chacun de ces CHU devraient se soumettre, tous les trois mois, à un contrôle de qualité réalisé sur une analyse de poudre ou de prélèvements suspects. (*Pour des poudres suspectes, il est souhaitable de faire réaliser l'analyse par ces CHU quand il s'agit d'enveloppes ou de colis ouverts auxquels les patients ont été exposés car ceci réalise une veille technique et scientifique indispensable au maintien d'une compétence*).

Il faut revoir les priorités gouvernementales en terme de bioterrorisme. Il est légitime de se poser la question de savoir si le pays peut réellement avoir une approche différente de celle des autres pays, en particulier de celle des Etats-Unis. Le choix actuel de trois niveaux de risque paraît le plus rationnel. Dans ces conditions, la Brucellose passerait au deuxième niveau de danger. En revanche, il serait raisonnable d'inclure, dans les systèmes de déclarations obligatoires, tous les agents de niveau I et II, ce qui nécessitera quelques réajustements.

- Quatrièmement, la coordination est un élément essentiel de ce type de situation. Il faut réaliser celle-ci à l'intérieur même du Ministère en trouvant un élément modérateur susceptible de faire la synthèse entre les points de vue des différents services.

Sur le plan interministériel, il est nécessaire de coordonner, avec les autres ministères, les décisions dans ce domaine :

Avec la recherche, (*en particulier ses aspects plus fondamentaux*), avec l'enseignement supérieur, (*pour intégrer dans le cursus des études médicales, des connaissances nécessaires pour les médecins*) ; avec le Ministère de la Défense pour des raisons évidentes, avec le Ministère de l'Agriculture (*car les données environnementales joueront un rôle important*) ; avec le Ministère de l'Intérieur mais aussi celui des

Affaires Etrangères, celui en charge de l'Europe et celui de la Justice (*par exemple, les possibilités de contraintes légales d'un sujet terroriste ou simplement récalcitrant porteur d'une maladie contagieuse ne sont pas parfaitement claires et il importe de les clarifier avant que la question ne se pose*).

Enfin sur le plan international, il apparaît essentiel de se coordonner avec les Etats-Unis d'une part en terme de choix de vaccin pour diminuer les coûts des études chez l'homme ; d'autre part, en terme de recherche. Enfin, il est souhaitable de se coordonner avec l'Europe, et il importe très rapidement, peut être par le truchement du Ministère de la recherche, de demander que le bioterrorisme fasse partie du programme du 6^{ème} PCRD qui est en cours d'élaboration.

Quelques propositions pratiques rapides

Parmi les propositions dont je pense qu'il faut les mettre en œuvre relativement rapidement :

Je suggère, sur le plan des traitements, la stratégie essentielle mise en place a été de constituer des stocks de quinolones. Ceci n'est pas particulièrement justifié. Il importe de jouer sur les 4 antibiotiques susceptibles d'être efficaces : quinolones, doxycycline, ampiciline et gentamicine. Les quinolones sont celles qui coûtent le plus cher et il n'y a pas de raison, *a priori*, pour qu'elles soient plus efficaces que les autres.

Il importe d'essayer de trouver, dans tous les cas, des anticorps anti-vaccin, peut-être en accord avec le gouvernement américain, pour pouvoir les avoir à disposition pour les premiers vaccinés. (*Il faut vraisemblablement commencer à tester et à réaliser des stocks d'antiviraux, qui sont potentiellement efficaces du types Cifodovir et Rybavirine*).

Pour le circuit du traitement des poudres, dans tous les cas, il faut probablement réaliser un pré-tri par les autorités de façon à ne pas tester l'ensemble des poudres car peu représentent un danger plausible. Les poudres ouvertes seront traitées dans les centres hospitaliers référents, les poudres fermées hors du circuit médical.

Pour le vaccin, il apparaît clair, dans tous les cas, qu'il nous faudra avoir une dose par patient, c'est à dire 60 millions de doses vaccinales. Il n'apparaît pas rationnel, si nous devons développer un vaccin, d'avoir une stratégie purement française. Le coût d'évaluation des nouveaux vaccins est considérable et le choix d'une souche spécifique ou d'une technique spécifique aurait un surcoût que ne justifierait pas la situation. Dans ces conditions, il apparaît réellement légitime de tenter de coordonner nos efforts avec ceux des Etats-Unis. Le choix actuel aux Etats-Unis est de constituer, pour les 2 ans à venir, un stock de vaccination individuelle basée sur la culture cellulaire de la souche «New-York». Ce choix m'apparaît, dans l'état des connaissances, comme étant le plus judicieux. La vaccination des équipes dédiées pouvait se faire avec le vaccin actuel.

Il est souhaitable d'afficher, dès maintenant, pour le PHRC 2003, la recherche sur le bioterrorisme comme un des axes prioritaires.

Il est souhaitable, d'ores et déjà, de confier aux différents CLIN la mission locale de coordination sur le bioterrorisme.

Enfin, il faut réajuster la liste des agents de bioterrorisme de manière à la rendre conforme à la connaissance actuelle médicale et scientifique.

Il faut rendre la déclaration obligatoire des agents primaires ou secondaires potentiels de guerre biologique ou de bioterrorisme et enfin, il faut évaluer les aspects juridiques permettant l'isolement par contrainte de malades présentant des maladies très hautement contagieuses dont la variole.

Je vous remettrai ultérieurement un rapport plus complet et, en particulier, intégrant les autres maladies contagieuses et leur prévention. Les éléments de base de cette réflexion en cours sont la possibilité de développer de véritables pôles (infectiopôles) de compétences dans plusieurs villes du pays, regroupant autour d'un thème d'intérêt public des équipes multi-disciplinaires (épidémiologie, soins, recherche fondamentale, diagnostic) afin de mettre en place de véritables sources d'information et de compétence qui permettront au pays de faire face aux risques infectieux à venir.

J'insisterai sur les mécanismes qui doivent pouvoir permettre d'obtenir des experts, alliant une compétence et une neutralité, qui permettront d'orienter le Ministère vers les décisions les plus cohérentes. Enfin, il faudra étudier les moyens pour relancer une politique vaccinale, qui est actuellement très sous-développée.

Je vous prie de croire, Monsieur le Ministre, en l'assurance de ma haute considération.

Professeur Didier RAOULT

LETTRE DE MISSION 2

REPUBLIQUE FRANCAISE

MINISTERE DE LA SANTE, DE LA
FAMILLE ET DES PERSONNES
HANDICAPEES

MINISTERE DELEGUE A LA RECHERCHE ET
AUX NOUVELLES TECHNOLOGIES

SP/WD/ScopD02014603

- 6 NOV. 2002

Monsieur le Professeur,

Nous vous remercions pour votre courrier du 20 septembre 2002 par lequel vous nous avez transmis un premier rapport d'étape de votre mission sur les maladies infectieuses et le bioterrorisme.

Vos constats sur les faiblesses actuelles de notre préparation à la prise en charge d'une attaque biologique ont tout particulièrement retenu notre attention. Nous partageons votre avis que la lutte contre le bioterrorisme et ses impacts représente une rupture qui requiert un véritable changement de culture. Il nous paraît dans cette perspective particulièrement important que vous approfondissiez deux de vos recommandations afin que nous puissions en analyser toutes les dimensions de leur faisabilité.

D'une part, nous avons besoin de mieux cerner la notion et l'organisation des infectiopôles en liaison avec un nécessaire maillage de laboratoires d'analyse et une adaptation du fonctionnement des établissements hospitaliers.

D'autre part, nous partageons votre avis sur l'impulsion qu'il faut donner à la recherche scientifique dans les différentes disciplines concernées et en articulant bien les différents acteurs impliqués y compris le ministère de la Défense. Il serait important de préciser sans tarder quelles sont les actions concrètes de recherche qui doivent être lancées dès le début de l'année 2003.

D'ores et déjà, certaines de vos recommandations pour le court terme sont en cours de traitement comme par exemple le plan de traitement de la maladie du charbon, la stratégie de vaccination anti-variologique ou les aspects juridiques entourant la survenue des maladies contagieuses.

Nous vous invitons donc à poursuivre votre mission dans les directions ébauchées dans ce rapport d'étape. Nos cabinets et nos administrations continueront de vous apporter le support nécessaire.

En vous remerciant pour votre engagement énergique dans la réalisation de votre mission, nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, à notre considération distinguée.

Jean-François MATTEI



Monsieur le Professeur Didier RAOULT
16, rue de Lorraine
13008 - MARSEILLE

Claudie HAIGNERE



INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. BIOTERRORISME

1 - Introduction

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Liste CDC des principaux agents du bioterrorisme.

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

2 - Les voies du bioterrorisme

Les agents de bioterrorisme peuvent être utilisés par différentes voies :

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

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

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

3 - Les agents du bioterrorisme

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

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

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

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

3.1- Le Charbon

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

3.2 - La Variole

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

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

3.3 - Le Botulisme

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

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

3.4 - La Tularémie

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

3.5 - La Peste

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

3.6 - Les Autres Agents

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

4. L'eau

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

5. Risques de bioterrorisme dans le monde agricole

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

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

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

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

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

6. L'O.M.S.

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

7. Les menaces actuelles sur le plan alimentaire

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

8. L'INRA

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

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

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

9. Conclusions

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

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

Recommandations

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

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

2. LES ANTIBIOTIQUES

1. Introduction

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

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

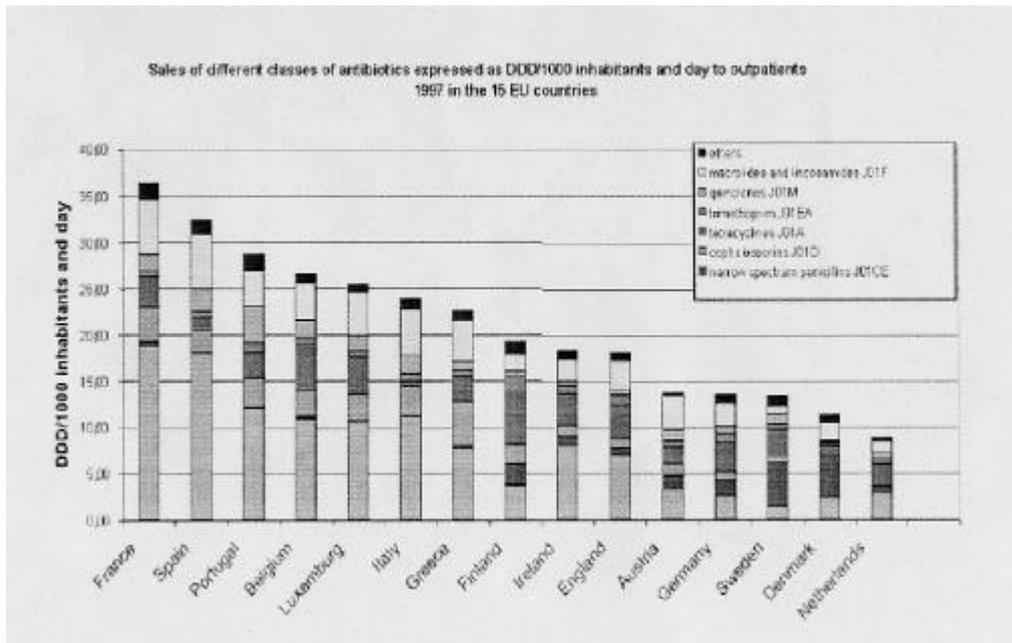


Figure 1: ventes des différentes classes d'antibiotiques, exprimées en dose (DDD)/1000 habitants et par jour aux patients non hospitalisés, en 1997 dans les 15 pays de l'UE.

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

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

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

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

2. Le contrôle hospitalier

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

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

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

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

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

3. La recherche clinique

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

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

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

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

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

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

4. Les génériques

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

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

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

5. Les recommandations thérapeutiques

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

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

6. Les conflits d'intérêt

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

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

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

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

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

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

7. Les antibiotiques et l'agriculture

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

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

8. La surveillance des résistances

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

Recommandations

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

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

3. LES NOUVELLES MALADIES CONTAGIEUSES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

5. MISSION AUX ETATS-UNIS

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

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

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

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

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

1 - Le CDC

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

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

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

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

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

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

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

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

2.- Le diagnostic

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

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

3 - L'intervention

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

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

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

4 - Le NIH

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

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

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

Tableau 1

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

OBJECTIFS STRUCTURAUX

OBJECTIFS FONCTIONNELS

- **Diagnostic**

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

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

- **Thérapeutique**

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

- **Vaccin/Immunité**

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

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

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

Tableau 2

OBJECTIFS SPECIFIQUEMENT FRANÇAIS

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

Trois suggestions ont été faites :

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

6 - L'EXPERTISE

1. Introduction

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

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

2. Définition de l'expert

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

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

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

3. Sélection des experts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations

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

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

7 - Droit et Santé

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

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

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

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

Deux éléments, au moins, sont à envisager :

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

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

Recommandations

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

1 - ORGANISATION HOSPITALIERE DANS LA DEFENSE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

1. Etat des lieux

Pour des raisons multiples, on est frappé, dans le domaine des maladies infectieuses, par **l'absence de plans d'ensemble** concernant une lutte raisonnée. Ainsi, il n'y a eu aucun plan d'aménagement national sur la mise en place de **structures de sécurité** telles les chambres d'isolement ou les laboratoires NSB3 ou NSB2. La mise en place de tels laboratoires s'est faite sur des initiatives personnelles de microbiologistes, ce qui a des effets profondément pervers. Ainsi, le virologue qui a arraché la construction d'un P3 pour pouvoir cultiver le virus HIV, aura-t-il des difficultés à mutualiser avec les autres microbiologistes ce laboratoire qu'il aura parfois cofinancé avec des fonds extérieurs à l'établissement. L'expérience a montré, au moment de l'épisode du bioterrorisme, que la **carte des laboratoires** de sécurité n'était pas faite et que la plupart des établissements n'étaient **pas en conformité avec la loi** pour manipuler quotidiennement les microorganismes pathogènes (dont le bacille tuberculeux), y compris dans les CHU parisiens. Il est à noter que le Centre National de Référence des mycobactéries aux antituberculeux, situé à la Pitié Salpêtrière, ne bénéficie pas d'un P2 (les BK multirésistant devraient être manipulés en P4) et que le Centre de Référence des *Chlamydia* (dont *Chlamydia psittaci*) ne possède pas de P3 ! Ces 2 centres ne peuvent donc pas assurer leur mission officielle. La raison est que ce type d'équipement n'est pas exigé au niveau national mais fait l'objet de plan d'établissement et, que pour le domaine de la microbiologie comme pour d'autres, les décisions sont prises par les forces en présence, la microbiologie n'étant pas fréquemment dans les priorités essentielles.

Le deuxième élément qui montre l'absence de politique d'ensemble est le manque de directives claires sur la **gestion des anti-infectieux**. Aucun contrat d'objectifs n'est fixé avec les établissements en dépit de leur coût (20% des dépenses de médicaments) et de leur influence directe sur la **résistance microbienne**. Il en ressort que, dans la

plupart des cas, il n'existe aucune stratégie du tout. J'ai fait mes études post-doctorales aux Etats-Unis, en 1986, à Bethesda. Il existait d'ores et déjà aux Etats-Unis, dans l'ensemble des hôpitaux, des **listes limitatives d'antibiotiques**, avec des temps de prescription limités, réservées à l'urgence pour les non-spécialistes. Tout traitement coûteux ou exerçant une pression sur l'environnement devait être validé, le lendemain, par un spécialiste des antibiotiques. Ces mesures de contrôle des antibiotiques ont été associées, dans tous les pays qui l'ont mis en place, non seulement à une économie substantielle mais aussi à un contrôle de la résistance aux antibiotiques. La gestion des antibiotiques dépend de la **commission des médicaments** qui a montré son **inefficacité** à contrôler le nombre de médicaments entrant dans les hôpitaux. Les listes sont beaucoup trop larges, la consommation est beaucoup trop grande et n'est pas du tout encadrée.

La lutte contre les **infections nosocomiales**, si elle a progressé, est là aussi un grand point noir du pays. On estime à peu près à 500 000 cas dont 10 000 morts par an la contribution des infections nosocomiales à la santé du pays. Le pays a mis en place des structures : toutefois leurs objectifs ne sont pas clairement établis ni fixés. Les CLIN font souvent l'objet de directions qui sont plus politiques que techniques et parfois dirigés par des gens dont la spécialité n'a strictement rien à voir avec le problème des infections. Il en ressort que sur des éléments extrêmement simples qui font actuellement l'objet de consensus scientifique, aucune position nationale n'a été prise comme l'usage généralisé des solutions **hydro-alcooliques** en remplacement des lavages avec brosse et eau filtrée, stérilisées (ceci génère une économie considérable pour une efficacité renforcée) et sur la **désinfection des mains** avant tout contact avec un patient susceptible d'être infecté. Aucune position de fond n'a été prise sur l'usage et le renouvellement des **blouses** et sur l'absence d'intérêt des **surchaussures** dans la prévention des infections nosocomiales (ce qui permet une économie majeure). En outre, le port de la **bavette** est loin d'être respecté. Ainsi, dans 3 services marseillais, nous avons dû faire face à des épidémies d'infection par des staphylocoques dorés liées au portage nasal de staphylocoques par certains chirurgiens qui refusaient de porter le masque sur le nez, mais le portaient de façon irrationnelle sur les lèvres, sous le nez. Il a

été extrêmement difficile de convaincre les chirurgiens d'une telle nécessité. Il n'a pas été pris de positions de principe sur l'abandon du **rasage** et sur le raccourcissement des **délais d'hospitalisation** pré-opératoires. Tous ces éléments sont les **éléments de base** de lutte contre l'infection nosocomiale et ne font l'objet d'aucune surveillance sur la qualité des soins distribués. Ils constituent pourtant des indicateurs de qualité simples. Enfin, le niveau d'équipements en terme de **chambres d'isolement** est bas, la priorité à donner aux chambres individuelles dans la lutte contre l'infection n'apparaît pas dans les lignes générales des projets dans la lutte contre les infections. Le niveau de priorité dans la lutte contre les **transmissions des infections nosocomiales** chez le nourrisson est faible. La pression est tellement faible dans ce domaine qu'à Marseille les chambres d'isolement pour les bronchiolites ou pour les gastroentérites, pour lesquelles le taux de transmission nosocomiale est important (comme pour celui de l'infection à Rotavirus), ont été fermées en priorité quand les problèmes de personnels, consécutifs à la mise en place des RTT, sont apparus. Les **recommandations d'isolement** devraient figurer dans tous les services d'urgence

Aucune chambre en dépression (hormis à Lyon, en raison de la présence du P4) n'était disponible en France en 2002 pour les patients porteurs de maladies contagieuses non traitables.

Enfin, sur les **politiques de prévention** en particulier vaccinale, les stratégies et les choix en terme de prévention et de vaccination contre la grippe du personnel soignant ne font l'objet d'aucune évaluation par les établissements.

2. Stratégie générale

L'idée générale est de relancer un plan majeur pour faire face aux maladies infectieuses.

Le Ministre pourrait **faire un discours** sur la nécessité de prendre en charge spécifiquement les infections dans le monde hospitalier avec plusieurs aspects :

- 1 - Le drame des infections nosocomiales (10 000 morts par an, 4 fois plus qu'aux Etats-Unis proportionnellement),

2 - Le niveau de prescription des antibiotiques qui est le plus élevé au monde,

3 - Le niveau de résistance aux microorganismes qui est le plus élevé au monde.

La situation ne peut pas durer. Il importe de prendre les mesures nécessaires pour que le pays ne soit pas à la traîne dans le domaine des maladies infectieuses, et en particulier dans les hôpitaux. Les besoins, ici comme ailleurs, peuvent se diviser en 3 chapitres :

- comprendre (favoriser la recherche),
- organiser,
- enseigner.

C'est le domaine de l'**organisation** qui est détaillé ici.

Le Ministre pourrait susciter la **création d'une structure** dans le cadre de la DHOS prenant en charge spécifiquement des problèmes de maladies infectieuses. Elle aurait en charge l'évaluation des besoins d'infrastructures, l'ensemble des **laboratoires** devant être équipés pour travailler dans des conditions de sécurité raisonnables. Le bilan des **chambres seules** pour accueillir les malades contagieux et porteurs de microorganismes multirésistants, éventuellement de chambres en dépression pour les malades extrêmement contagieux, doit aussi être réalisé.

Les **objectifs précis** en terme de **consommation d'antibiotiques** et de **résistance** aux antimicrobiens doivent être obtenus par établissement. Il faut obtenir annuellement la consommation de l'ensemble des antibiotiques par hôpital avec une analyse qui pourrait être faite au niveau des ARH, molécule par molécule, catégorie par catégorie. Ceci devrait faire l'objet d'une analyse au niveau national, en association avec l'InVS, afin de détecter des prescriptions anormales dans les différents sites du pays. Des observatoires de la résistance aux antimicrobiens doivent être créés sur les organismes les plus dangereux (Staphylocoque, Pyocyanique). Annuellement, l'état de la résistance des antimicrobiens devrait aussi parvenir à la DHOS avec les **évaluations des hôpitaux** concernés en terme de résistance.

Il faut créer dans chaque établissement une structure en charge du problème général des infections. Il serait souhaitable de rattacher la **commission des antibiotiques** qui existe déjà à une structure plus spécifiquement dédiée aux maladies infectieuses comportant en outre le CLIN et le responsable bioterrorisme. Il faut intégrer les pharmaciens à cette structure.

Il sera nécessaire de faire des **appels d'offres** par famille de molécules d'activité équivalente renouvelés tous les 3 ans, qui comporteraient le service après vente. Celui-ci devrait inclure des objectifs en terme de volume, en terme d'indication (de respecter l'AMM) et de visite médicale. Si ces objectifs n'étaient pas atteints, la possibilité de rompre le contrat serait indiquée. Il faut faire appliquer ces mesures, y compris de manière coercitive par le truchement des surveillantes, dans les service de soins et dans les blocs.

En matière de prévention des infections nosocomiales, un certain nombre d'objectifs simples très précis doivent être transmis aux hôpitaux et leur application vérifiée par les ARH.

Propositions de 10 commandements en hygiène hospitalière

1. **antisepsie** rapide des mains par friction avec une solution hydro-alcoolique avant tout contact avec un patient (Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings : recommendations of the healthcare infection control practises advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect control and hospital epidemiol. 2002:23-12, supplement, December 2002)
2. **désinfection** des mains par solution hydro-alcoolique avant le port des gants stériles pour la réalisation des actes invasifs y compris les actes chirurgicaux (Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings : recommendations of the healthcare infection control practises advisory committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA hand hygiene task force. Infect control and hospital epidemiol. 2002:23-12, supplement, December 2002)

3. **dépistage du portage nasal** de *Staphylococcus aureus*, en particulier Méthirésistant, et décontamination des patients porteurs par la mupirocine en pré-opératoire (Kalmeijer MD, Coertjens H, van Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery : the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):353-8)
4. **isolement** des patients contagieux **et port de masque** des soignants et des malades en cas de pneumopathie grave
5. **suppression du port des vestes** « passe-couloirs » dans les services d'hospitalisation (Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. Journal Hosp Infect. 2001 48;238-241)
6. **suppression du port des surchaussures** (Humphreys H, Marshall R, Ricketts V, Russell A, Reeves D. Theatre over-shoes do not reduce operating theatre floor bacterial counts. Journal of Hospital Infection. 1991;17:117-123 ; DAUMAL F. De l'inutilité des surchaussures ! Hygiènes. 1994, 14:31-34 ; PARNEIX P. Surchaussures en réanimation (consultations médicales). Concours Médical. 1998/11/28 : 120,40-2896)
7. **maîtrise de la température de l'eau** du réseau hospitalier et températures comprises entre 50 et 55° C aux points d'usage (circulaire DGS/SD7A/SD5C-DHOS/E4 n° 2002/243 du 22/04/2002 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé)
8. **suppression du rasage** pré-opératoire du champ opératoire (Collectif. Guideline for prevention of surgical site infection. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999 ;20 :247-80)
9. **port du masque chirurgical** englobant le nez et la bouche pour la pratique de tous les actes invasifs, y compris les actes chirurgicaux (Berger S, Kramer M, Nagar H, Finkelstein A, Frimmerman A. Effect of surgical mask position on bacterial contamination of the operative field. Journal of Hospital Infection. 1993;23:51-54)

10. formation continue en hygiène de base tous les trois ans pour tous les agents

Des consignes pourraient être données sur l'usage des **solutions alcoolisées** en remplacement des lavabos pour entrer dans les blocs, le passage des mains à l'alcool ou le port de gants avant tout contact avec un malade susceptible d'être infecté (plaie, geste invasif), la gestion des **blouses propres** et à usage unique et enfin les **priorités d'isolement** (infections respiratoires, cutanées, digestives) avec la gestion des épidémies en particulier infantiles. Par ailleurs, la gestion des **délais d'hospitalisation**, avant les interventions programmées, devrait être aussi un objectif majeur. Pour ce faire, le Ministre pourrait mettre en place, rapidement, **un comité d'experts** de 6 personnes pour les mesures à imposer immédiatement (voir annexe). Ceci permettrait de faire déterminer par la DHOS des objectifs précis pour l'ensemble des établissements.

Recommandations

- ❖ Faire un **discours fondateur** sur le sujet afin d'alerter sur la gravité du problème.
- ❖ Créer une **structure** à la DHOS en charge du problème pour faire un état des lieux des établissements (laboratoire NSB3, chambre d'isolement, gestion des antibiotiques, objectifs en terme d'infections nosocomiales, stérilisation).
- ❖ Créer des **observatoires de résistance** sur les organismes les plus importants.
- ❖ Regrouper dans les établissements le **CLIN**, la commission des antibiotiques, la lutte contre le bioterrorisme.
- ❖ Créer une **commission ad hoc** pour définir dans l'urgence des objectifs nationaux à imposer à court et moyen terme, et des indices qualité.
- ❖ Mettre en place les **10 commandements** de la lutte contre les infections nosocomiales.

- ❖ Mettre en place des **contrats d'objectifs** par établissement pour la gestion des patients contagieux, la prévention des infections nosocomiales, la gestion des antibiotiques.

2 - STRUCTURATION MEDICALE DANS LA REPONSE AU BIOTERRORISME

La réponse biomédicale au bioterrorisme fait appel schématiquement à trois types d'actions :

- ◆ **Comprendre** par le développement de la recherche finalisée dans ce domaine.
- ◆ **Organiser** les étapes (cliniques, épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et préventives).
- ◆ **Enseigner** à tous les niveaux à reconnaître, à diagnostiquer, à traiter.

Le problème initial du bioterrorisme est la reconnaissance du **premier cas**. En effet, si une attaque se produit, l'objectif terroriste sera d'en provoquer un grand nombre immédiatement ou de déclencher l'épidémie d'une maladie contagieuse du type de la variole. Dans les deux cas, l'étape essentielle d'une réponse adaptée est l'**identification** et la reconnaissance de l'agent. Cet élément est essentiel dans la perspective d'une structuration de la réponse. En effet, les risques ne vont pas être plus grands dans les structures désignées et c'est l'ensemble du territoire qu'il faut **mailler** avec un renforcement dans les sites où il y a un risque plus important de voir éclore le terrorisme (**aéroport** international, **forte densité** de population). L'expérience aux Etats-Unis a montré que le premier cas de charbon a été diagnostiqué en Floride, alors que les premiers cas étaient attendus à New-York. Le diagnostic a été fait en dehors de tout spécialiste, du fait de la connaissance du médecin qui a pris en charge le patient. Cette leçon doit permettre de comprendre qu'il faut élever le niveau de **connaissance général** de l'ensemble des médecins qui prennent en charge les pneumopathies sévères, les méningo-encéphalites et les éruptions fébriles graves dans le pays (c'est-à-dire l'ensemble des services d'urgences, les SAMU et, éventuellement, les médecins des marins-pompiers et les services de médecins de garde).

1. Formation des praticiens

Il importe de faire parvenir l'information de base à tous les médecins par le truchement de la **presse spécialisée** (Quotidien du Médecin, Impact Médecin, autres). Il faut développer des **sites internet** simples d'accès, créer un site téléchargeable par agenda électronique (Palm-pilot[®]) tel que ceci existe déjà aux Etats-Unis.

Au niveau de l'information générale, le financement par le ministère d'une session dans un **congrès** de maladies infectieuses (avec la SPI LF, la SFM et l'APPIT) ou d'un congrès dédié à ce domaine, en associant l'InVS, les infectiologues, les urgentistes et les microbiologistes.

L'InVS associé au service de santé des armées pourrait prendre en charge des **formations** sur la reconnaissance clinique et sur la gestion des malades extrêmement contagieux pour les urgentistes. Nous avons eu l'occasion récemment à Marseille d'avoir un patient suspect de fièvre hémorragique et nous avons pu constater l'absence complète de professionnalisme dans la gestion de tels patients extrêmement contagieux (variole, fièvre hémorragique) nécessitant la multiplication des **exercices**. Il faut généraliser les exercices afin de préparer, avant un état de crise, les différentes équipes. Ce type d'exercice est réalisé depuis maintenant 4 ans aux Etats-Unis. Il est extraordinairement utile en terme d'expérience et permet de modifier les attitudes inappropriées. La gestion de ces malades pose d'énormes problèmes, en particulier le traitement des prélèvements sanguins, la gestion des radiographies qui peuvent rapidement entraîner un affolement complet des services hospitaliers. Lyon paraît bien placé pour initier ce travail. Une étude de **modélisation** pourrait y être financée.

2. Organisation du secteur hospitalier de soin

La gestion dans les services d'hospitalisation se pose. Il n'est pas raisonnable de considérer que seuls quelques centres seront susceptibles de prendre ces patients en charge. L'expérience, aux Etats-Unis, montre que cette stratégie n'est pas applicable car l'ensemble du système hospitalier est rapidement concerné. C'est la raison pour laquelle je propose comme dans mon rapport d'étape que soient rapidement transformées **les structures de CLIN**, qu'elles soient élargies au problème général,

CLIN + Bioterrorisme, et d'inclure la gestion des anti-infectieux. Ces structures sont les seules qui existent dans tous les établissements qui regroupent l'essentiel des partenaires médicaux intéressés (réanimation, infectiologues, laboratoires). Il suffira d'y rajouter les centres de pharmacovigilance et les biochimistes pour que soit intégrés les besoins d'identification de toxines. Ces structures peuvent immédiatement être **opérationnelles** si un arrêté est pris et ceci permet d'identifier immédiatement dans chaque établissement de soin un interlocuteur par qui faire transiter l'information.

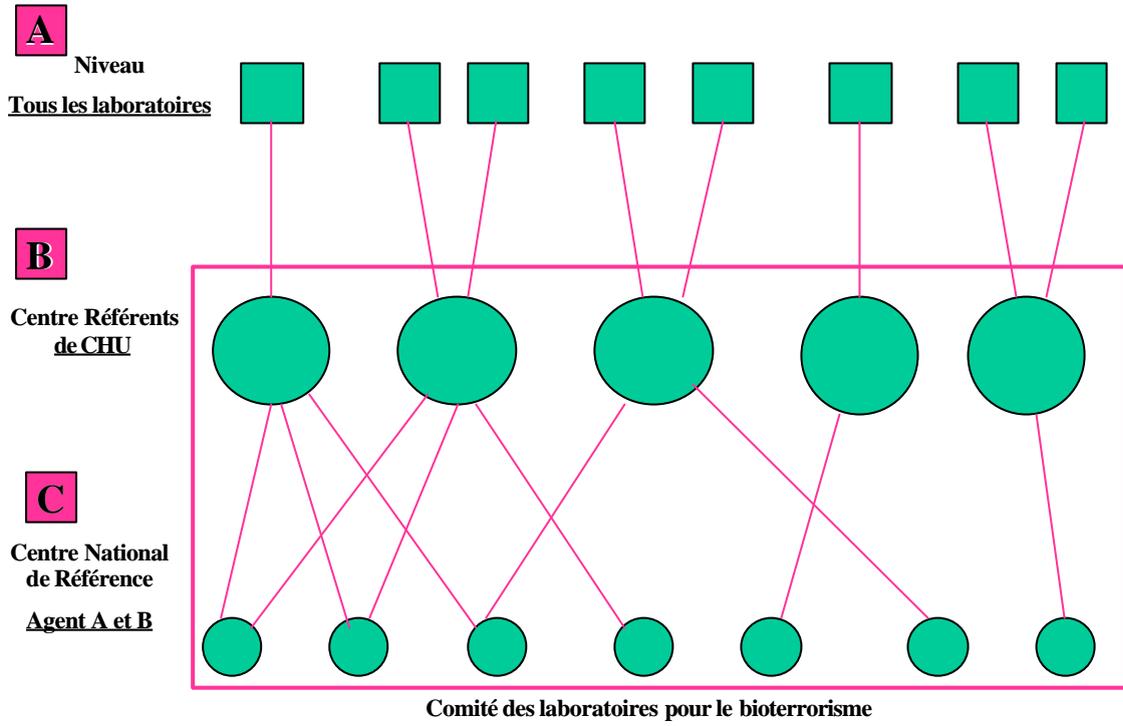
La création récente de **300 postes** destinés à être des **référénts** pour l'antibiothérapie va dans ce sens. Ils devraient être rattachés à cette nouvelle entité. A cet égard, il est utile de prévoir de créer quelques **postes universitaires** fléchés pour ce domaine afin d'assurer la partie formation et recherche devant accompagner cette opération. Par ailleurs, la combinaison des trois fonctions permettra rapidement d'intégrer le domaine du bioterrorisme à la formation d'hygiène qui devrait être nécessaire pour pouvoir diriger un CLIN.

Au niveau structurel, il faut d'abord mettre en place des chambres seules, ensuite des chambres d'isolement en dépression dans les Centres de Référence, en commençant par les centres à plus haut risque, comme Marseille et Paris, qui en sont pour l'instant dépourvus pour ensuite, l'étendre à l'ensemble des Centres Référénts (voir le chapitre maladies contagieuses).

3. Les niveaux des laboratoires

Le diagnostic peut se faire dans les laboratoires référénts mais il y a un risque notable que, le diagnostic clinique n'ayant pas été suspecté, le premier laboratoire en charge soit un laboratoire non référént. Ceci souligne aussi la nécessité d'un **maillage complet** du territoire avec l'ensemble des **laboratoires de biologie** afin de faire repérer ce qui est susceptible de faire l'objet d'une analyse plus poussée (figure 1). Sans un tel maillage, il y a un risque considérable de passer à côté du premier diagnostic et de retarder la prise en charge nationale.

Figure 1
Schéma laboratoires pour le bioterrorisme



Les laboratoires référents ont été désignés par **région militaire** qui correspond à une entité administrative. En réalité, il est probablement plus logique d'installer les laboratoires référents dans les **grandes agglomérations** urbaines et donc d'ajouter les villes de Toulouse et Montpellier aux laboratoires déjà existants et peut-être Grenoble et Nice. Par ailleurs, l'identification de laboratoires référents doit aussi permettre de stimuler la connaissance et la recherche dans le domaine des agents du bioterrorisme. A cet égard, la plupart du **traitement des poudres** (poudres ouvertes) devrait se faire à l'intérieur de CHU référents afin de pérenniser le contact de ces laboratoires avec la recherche et le diagnostic dans ce domaine. Ceci est particulièrement nécessaire en cas d'urgence ou d'arrivée massive de prélèvements. L'expérience a montré que les CHU volontaires géraient mieux et plus rapidement les prélèvements en situation de crise que les structures dont le métier n'est pas l'urgence. Il est notable qu'une seule erreur ait été faite et ceci au centre du Bouchet. Ces laboratoires référents doivent pouvoir bénéficier d'un ensemble d'équipements permettant la réalisation des examens nécessaires. Ceci comporte un **double P3** pouvant fonctionner toute l'année. L'identification d'équipes susceptibles de fonctionner en astreinte si ceci est rendu nécessaire par une situation de crise, la capacité d'isoler et de faire un diagnostic moléculaire sur les principaux agents pathogènes ; ceci doit faire l'objet d'une **convention** entre le ministère de la Santé et les laboratoires pour créer une UF spécifique, se donner les moyens d'infrastructure nécessaire à cette activité et prévoir le coût du fonctionnement (personnel, réactifs et consommables). Ceci peut être évalué à 250 000 €/an (voir annexe). La recherche de la sensibilité aux anti-infectieux doit aussi pouvoir être réalisée dans les centres référents par des techniques d'évaluation phénotypique ou moléculaire.

Un niveau plus spécifique est constitué par les **Centres Nationaux de Référence** par microorganisme, qui peuvent être en charge de l'identification au niveau de la souche afin de permettre de déterminer la source de la contamination. Il faut identifier des centres potentiels pour les microorganismes orphelins et faire un appel d'offres accompagné d'une enveloppe financière conséquente (Variole, Tularémie, *Burkholderia*). La dotation financière des CHR en charge doit être adaptée aux enjeux.

En 2002, la **DGS** a fait un effort spectaculaire à cet égard qu'il faut maintenir et développer.

Il faut créer un **Comité National**, d'une douzaine de personnes, doté d'un financement, incluant les laboratoires nationaux de référence des germes en cause (A et B) et les spécialistes identifiés par leurs publications (voir le chapitre recherche). Cette structure doit proposer des conduites à tenir pour le traitement de chaque prélèvement, les réactifs et les matériels à utiliser et les consignes précises dont la teneur doit être disponible.

4. La formation pour les personnels des laboratoires

Dans un premier temps, il faut créer un site internet reprenant très précisément la procédure pour le traitement de chacun des prélèvements pour le diagnostic : poudres, prélèvements sanguins, prélèvements respiratoires, prélèvements de liquide céphalo-rachidien, prélèvements de vésicules cutanées. Il faut rapidement organiser des **travaux pratiques** pour ces différents organismes en associant l'Institut Pasteur et le Service de Santé des Armées. Ceci doit permettre de former à la détection dans l'identification phénotypique et moléculaire et à la détection des résistances aux antibiotiques. Il faut réaliser **des exercices** en envoyant tous les 3 mois des poudres ou des prélèvements d'origine humaine simulant les prélèvements suspects afin de créer un entraînement des partenaires sur ce domaine. Enfin, en amont, il faut organiser une recherche appliquée afin de simplifier les techniques de diagnostic et les rendre plus rapides.

5. Problèmes spécifiques à régler pour les laboratoires

Il convient de rapidement mettre en place les conditions de détection des agents pathogènes. Je propose que le **groupe mis en place** par la Direction Générale de la Santé réfléchisse sur la mise en place d'un choix **d'amorces moléculaires** pour réaliser les PCR permettant de faire un **diagnostic** de l'espèce microbienne en cause pour **l'ensemble** des agents de rang A et B du CDC. Il s'agit de valider l'ensemble des amorces existant dans la littérature et éventuellement de financer des travaux complémentaires

pour proposer des amorces alternatives. L'ensemble de ces données doit pouvoir être collecté et mis à disposition sur un site de la DGS.

Par ailleurs, il faut mettre au point des diagnostics de **typage** moléculaire basés sur la séquence pour identifier la souche et tracer son origine. Pour chacun des microorganismes suspects, il est important d'évaluer les différentes possibilités de séquence basées sur les zones répétées, les zones intergéniques ou sur des gènes variables, qui permettraient la mise en place rapide d'outils moléculaires d'identification au niveau de la souche.

Pour les techniques **d'immunodétection**, il faut faire le bilan de ce qui existe comme anticorps polyclonaux ou monoclonaux permettant la détection et l'identification des pathogènes connus. Un article récent vient de montrer l'utilité d'un tel test dans le diagnostic de la Peste avec la collaboration d'Elisabeth Carniel de l'Institut Pasteur. La mise en place d'un tel outil pour la détection dans les prélèvements sur les colonies suspectes ou dans les poudres aurait un intérêt majeur. La DGS devrait s'enquérir auprès de chacun des spécialistes de l'existence d'anticorps disponibles et du coût éventuel de fabrication de tels anticorps pour les mettre à la disposition du pays.

Sur le **plan sérologique**, le bilan des techniques existant pour chacun des pathogènes, la distribution des réactifs, l'expérience de chacun des centres, éventuellement la mise en place de collections de prélèvements pour pouvoir tester les nouvelles techniques sérologiques, doivent être organisés.

Il existe un travail de fonds à faire sur les différentes **poudres** et leur composition pour évaluer la sensibilité de techniques alternatives à la culture. Ceci comporte **la PCR** mais aussi la **coloration de spores** pour la bactérie du charbon ou **l'immunodétection**. Ceci est à valider avec différents types de poudres utilisables ou de simulacres, tels que farine, poudre de savon ou plâtre. La mise au point de ces techniques permettrait un gain de temps substantiel dans la réponse.

Il faut rapidement mettre au point des méthodes de **décontamination** pour les prélèvements suspects de Variole et de fièvre hémorragique. Il existe des possibilités actuelles pour dégrader les virus sans altérer les immunoglobulines afin de permettre un **diagnostic sérologique** et d'autres permettant la dégradation des protéines tout en

maintenant le potentiel en DNA ou en RNA pour pouvoir faire du diagnostic par **PCR**. Ceci est essentiel afin de pouvoir traiter ces prélèvements ailleurs que dans des centres équipés pour faire la décontamination par voie radioactive. Ceci est un élément essentiel afin de délocaliser le diagnostic des fièvres hémorragiques.

La DGS doit collecter, dans le cadre du diagnostic moléculaire, les éléments permettant de donner des **contrôles positifs** afin d'évaluer les capacités diagnostiques avec les outils fournis aux différents laboratoires. La DGS doit organiser avec l'AFFSAPS le **contrôle de qualité** en envoyant des poudres factices pour les laboratoires référents dans ce domaine et des prélèvements humains factices pour l'ensemble des laboratoires référents. A terme, ceci doit être généralisé à l'ensemble des laboratoires diagnostiques.

Au total la gestion de ce dossier est extrêmement complexe et nécessite une coordination de la médecine privée et publique, ambulatoire et hospitalière, avec des éléments de l'armée. Il est très hautement souhaitable qu'un **coordinateur** ayant autorité sur l'ensemble des structures soit nommé par le ministre de la santé.

Recommandations

- ❖ Développer l'**information** (congrès, presse, site internet).
- ❖ Pratiquer des **exercices** (contrôle de qualité, modélisation des risques de contagion).
- ❖ **Regrouper** CLIN, bioterrorisme, gestion des antibiotiques avec les médecins référents et développer une formation universitaire commune.
- ❖ **Contractualiser les pôles référents** en incluant la gestion des poudres ayant déterminé des expositions humaines dans le cadre d'une convention et avec la création d'une UF spécifique.
- ❖ **Ajouter** Toulouse, Montpellier et Necker aux **Centres Référents Biotox**.
- ❖ Identifier et, si besoin, créer des **Centres Nationaux de Référence** pour tous les agents pathogènes de classe A et B en y affectant spécifiquement un budget décent.

- ❖ Créer un **Comité National** compétent pour la gestion pratique des risques biologiques (sous l'égide de l'InVS ou de la DGS).
- ❖ Nommer au ministère de la santé un **coordinateur** unique ayant autorité sur l'ensemble des services.
- ❖ Créer des travaux pratiques en biologie pour le bioterrorisme.

Coût

- ❖ Pôle référent x 10 (250 KE/an)..... + 2,5 M€
- ❖ Centres nationaux de référence bioterrorisme..... + 2 M€
- ❖ Programme information.....+ 200 K€
- ❖ Formation biologistes..... + 100 K€
(I .Pasteur + DGA)
- ❖ Comité national de lutte contre le bioterrorisme..... + 5M€

3 - STRATEGIE DE PREVENTION DE LA VARIOLE

1. La vaccine

La vaccination contre la variole a été la première à faire l'objet d'une stratégie **d'encerclement**, dans une situation dans laquelle une partie de la population était déjà immunisée. Cette stratégie consistait, à chaque fois qu'un nouveau cas de variole était notifié, à vacciner très largement autour des cas observés. Cette stratégie a eu un grand succès dans l'éradication des derniers cas de variole, en particulier en Afrique noire. Cette efficacité, comparée à l'augmentation du niveau général de protection, a récemment été remise en cause. Ceci fut l'objet d'un débat national agité aux Etats-Unis, compte tenu des conséquences sur la stratégie vaccinale à venir que cela implique.

Peu de données sont disponibles concernant la **durée de protection** conférée par la vaccination. Une infection naturelle confère une protection à vie probablement secondaire à la synthèse d'anticorps neutralisants. Après une épidémie de variole en Europe, la mortalité était de 52% chez les sujets non vaccinés contre 1,4% chez les sujets vaccinés au cours des 10 dernières années et s'élevait à 11,4% chez les sujets vaccinés depuis plus de 20 ans. Parce que ces études ont été réalisées alors que la connaissance de l'immunité cellulaire était dans ses premiers pas, aucune donnée sur la persistance des réponses CD4 et CD8 n'est disponible.

Cependant, la constatation d'une protection conférée par une vaccination réalisée dans les 4 jours suivant l'exposition suggère un rôle de l'immunité cellulaire. Le vaccin peut donc être administré avec efficacité aux patients **après** qu'ils ont été en contact avec des sujets atteints de variole. Dans ces conditions, théoriquement, la stratégie d'encerclement vaccinal basée sur une situation d'attente, en ne vaccinant pas la population et en étant à même de très rapidement mettre à disposition des doses vaccinales, serait efficace. En réalité, différents problèmes sont soulevés :

- D'une part, l'identification de cas de variole peut être **tardive**, ce qui fait que pendant la période d'incubation, de nouveaux patients risquent d'être infectés, en

particulier ceux qui seront au premier plan, c'est-à-dire le corps soignant, les brancardiers, les pompiers, etc....

- Par ailleurs, si plusieurs cas de variole se déclenchent, des phénomènes de **panique** risquent de se développer et la capacité à vacciner dans la sérénité des milliers de personnes risque de poser de véritables problèmes d'organisation.

Différentes études de modélisation ont été réalisées. L'une réalisée sous forme de téléfilm, a eu un grand succès médiatique aux Etats-Unis et s'appelle «Dark Winter». D'autres ont été publiées dont une récemment dans Science. Toutes les études concluent que le nombre de cas mortels au bout d'une épidémie déclenchée par un groupe terroriste sera très nettement diminué, quel que soit le cas de figure, si l'état vaccinal de la population est plus élevé.

Il existe un autre grand débat, peu développé en France et qui a fait rage aux Etats-Unis, sur le **droit individuel**, libéral, de choisir d'être vacciné si on le souhaite. En effet, le risque d'épidémie de variole n'est pas chiffrable et si un individu souhaite se prémunir de l'infection à ses risques et périls, il devrait pouvoir le faire.

La plupart des problèmes posés par ces différents choix viennent de la **toxicité** incontestable du vaccin. En effet, pour un million de vaccinations, on observerait entre 3 et 12 encéphalites post-vaccinales, 10 à 40 eczémas vaccinaux et une vaccine progressive. Les trois maladies étant mortelles, on peut estimer qu'entre 13 et 50 personnes mourraient par million d'individus vaccinés. Il est à noter que les trois quarts de ces complications sont susceptibles d'être **traitées par des immunoglobulines** anti-vaccinales. Enfin, d'autres infections non mortelles sont susceptibles d'être observées : des inoculations secondaires qui sont observées dans 25 à 500 cas par million, une vaccine généralisée dans 25 à 40 cas par million et un érythème multiforme dans 165 cas par million. **La revaccination est beaucoup moins risquée** et comprend peu d'effets secondaires. La mise en place d'une vaccination nécessitera donc une réflexion et une action pour obtenir des immunoglobulines humaines anti-vaccine (prélevées chez les premiers vaccinés) afin de traiter les complications. Ces accidents sont ceux observés avec les vaccins traditionnels. Enfin, la **transmission interhumaine de vaccine** est faible

mais existe et risque d'entraîner la contamination de sujets non volontaires et à risque de forme grave (porteur d'eczéma).

2. Les autres vaccins

D'autres vaccins antivarioloux sont proposés mais ne sont pas immédiatement disponibles.

Des vaccins sur **culture cellulaire** (dits de deuxième génération) utilisent les mêmes souches; ce sont des vaccins vivants et ils sont susceptibles d'avoir les mêmes types de complications mais ils sont préparés d'une manière plus moderne, plus propre et devraient donc remplacer les vaccins actuels. Ces vaccins peuvent être disponibles très rapidement et, aux Etats-Unis, un stock de vaccins de cette génération a été commandé et est en cours de fabrication.

D'autres vaccins, qui sont susceptibles d'avoir moins d'effets secondaires, se développent avec des perspectives d'utilisation différée dans le temps :

Il existe 2 **vaccins vivants, mutants**, incapables de se développer chez l'homme, qui ont déjà été expérimentés. Le **MVA** (Modified Vaccina Ankara) a été développé, il y a 40 ans, en Allemagne. Cent vingt mille personnes ont reçu ce vaccin sans effets indésirables sérieux. Ce virus est incapable de se répliquer dans les cellules humaines. Toutefois, à l'heure actuelle, on ne connaît pas son efficacité en terme de protection. Des travaux sont en cours pour évaluer son efficacité dont les résultats préliminaires devraient être obtenus par le NIH aux Etats-Unis, dans le courant 2003. Ces études pourraient permettre de montrer son utilité soit comme vaccin soit comme pré-vaccin. Cette pré-vaccination, permettant une vaccination ultérieure par le virus complet, sauvage, pourrait mettre à l'abri des complications les plus sévères de la vaccine. Un deuxième virus défectif, le **LC 16 m8**, a été développé au Japon par le Chiba Research Institute. Il a été testé chez 50 000 enfants sans effets secondaires. Il est toutefois considéré comme étant un moins bon candidat parce qu'il produit une forme abortive du virus, ne comporte pas le dernier stade du virus et est probablement incapable d'induire la sécrétion des anticorps les plus efficaces.

Par ailleurs, deux nouveaux types de vaccins pourraient être utilisés dans l'avenir après plusieurs années d'études. **Un vaccin associé à un répresseur** qui permet l'activité du virus seulement en présence d'un antibiotique (la Tétracycline) est étudié. L'arrêt de la Tétracycline, en cas de problème secondaire au vaccin, permet d'arrêter immédiatement la multiplication vaccinale. **Des vaccins mutants** obtenus au laboratoire en manipulant les gènes virulents sont en cours d'étude. L'idée est d'obtenir des vaccins qui n'ont pas de tropisme cérébral, ce qui ôterait la plus grande partie des effets secondaires dangereux du vaccin.

3. Le traitement

Il n'existe pas de traitement actuellement efficace de la variole. Le NIH et le département de défense aux Etats-Unis soutiennent l'évaluation expérimentale de composés antiviraux sur des modèles murins avec les virus de la vaccine ou cowpox. Les résultats des deux programmes sont enfin évalués et indépendamment confirmés par une approche croisée. Les composés efficaces dans les modèles murins sont ensuite prioritairement évalués dans un modèle primate avec le virus monkeypox. Le développement de tels programmes nécessite d'attirer dans le champ des investigateurs expérimentés et tout cela requiert un support financier robuste en terme d'infrastructure d'accueil, de réactifs et de programme de formation.

L'Europe a accumulé dans ce domaine un retard considérable.

En collaboration avec les Départements de la Défense, le NIH a déjà testé plus de 500 composés contre le virus de la variole et des virus apparentés. Ces composés ont été sélectionnés à partir des catégories suivantes : antiviraux en développement clinique pour d'autres virus, composés reconnus efficaces à partir de données expérimentales, nouveaux composés (nouvelles formulations chimiques), composés approuvés par la FDA dans des indications non antivirales. Plusieurs dérivés du Cidofovir ont prouvé leur efficacité sur les virus de la vaccine et sur le cowpox. Des tests expérimentaux sur le singe infecté par le virus de la variole sont en cours au CDC. Les premiers essais sont décevants.

4. Stratégie de prévention

Sur le plan international, après un très long débat, l'administration américaine a pris position. La décision a été prise de vacciner dans un premier temps tous les acteurs qui risquent d'être immédiatement en cause, en particulier **le personnel soignant et l'armée**, dont les équipes qui risquent d'être au premier plan. Secondairement, il est envisagé de vacciner tous les corps d'intervention incluant les pompiers et la police. Au total, **11 millions de personnes** seront vaccinées. Enfin, le vaccin serait mis à **la disposition du public** après information, quand un individu souhaitera véritablement se faire vacciner à ses risques et périls. De mon point de vue, il est nécessaire et urgent de lancer un tel débat en France.

La proposition allemande de protection comporte **3 niveaux d'alerte** en fonction du risque évalué de variole.

Le premier niveau qui est mis en place en l'absence de tout cas de variole comprend la vaccination dans les équipes zonales du personnel médical. Dans le cas de diagnostic de variole en dehors du pays, la phase 2 se met en place, qui consiste à vacciner massivement les professionnels de santé et le personnel d'intervention, incluant la police, les pompiers, l'armée et les personnels travaillant dans l'énergie et dans le traitement des eaux, ainsi que les membres du gouvernement.

Enfin, la troisième phase correspond à l'existence de cas de variole signalés en Allemagne où une vaccination massive est proposée à la population. Il y a peu de commentaire sur cette dernière phase que tout le monde approuve, c'est la première phase qui fait l'objet du plus grand nombre de débats, du fait que le risque est tellement difficile à évaluer que les effets secondaires liés au vaccin sont difficilement acceptés.

Pour la France, dans l'état actuel, il existe un stock de vaccins suffisant pour couvrir la population, sous réserve d'être dilué. Il est constitué de vaccin de première génération. Pour pouvoir utiliser ces vaccins, des aiguilles bifurquées, spécifiques à l'injection vaccinale devraient être achetées début de l'année 2003. Il apparaît légitime d'obtenir un **vaccin actualisé** en utilisant celui **obtenu en culture cellulaire** (2^{ème} génération). Les vaccins de troisième génération sont une possibilité à plus long terme et devront probablement être l'objet d'une coopération internationale dans le cadre du G8.

Un large débat devrait s'ouvrir en France sur ce sujet. La maturité du public dans ces choix stratégiques ne se développera que par l'expérience. Je propose que le sujet soit évoqué par la presse et qu'un site internet soit ouvert pour ce débat. A ce stade, les recommandations doivent tenir compte de la possibilité d'une ouverture du vaccin à la population volontaire. Pour ce faire, il est indispensable d'envisager d'avoir au pire des **conditionnements adaptés** (dans des volumes plus faibles), au mieux des conditionnements individuels. Le conditionnement actuel du vaccin contre la variole est réalisé par ampoule de 100 doses, ce qui est peu compatible avec la vaccination individuelle volontaire. La mise en place de la vaccination nécessite d'organiser rapidement la **collecte d'immunoglobulines** chez les vaccinés pour constituer un stock nécessaire pour la vaccination de masse. Ces immunoglobulines devront être stockées pour faire face à une telle opportunité.

Si le pays décidait de passer une commande de vaccin sur culture cellulaire, il serait utile d'entrer en contact avec l'OMS ou dans le cadre du G8 afin de **stocker les doses de vaccins anciens**, pour pouvoir éventuellement les mettre à la disposition de pays qui ne sont pas susceptibles de s'offrir les nouveaux vaccins. Dans ces conditions, le gaspillage de doses vaccinales disparaîtrait, puisque celles-ci auraient la possibilité d'être réutilisées.

Enfin, il apparaît indispensable, quels que soient les événements qui viendront émailler l'avenir, de **sanctuariser** des stocks considérables de vaccin et d'immunoglobulines pour pouvoir faire face à l'avenir, dans 20, 30 ou 40 ans, à l'émergence d'une épidémie de variole. En effet, personne ne pourra être définitivement rassuré sur la disparition de toutes les ampoules de virus de la variole ayant été manipulées et il faut constituer définitivement des stocks nous mettant à l'abri de ce risque tant que des médicaments efficaces n'auront pas été trouvées.

Recommandations

- ❖ Commander sur 3 ans, **60 millions de doses** dont une partie en conditionnement individuel sur culture cellulaire.
- ❖ Vacciner les **personnels soignants des équipes dédiées** en prévoyant une indemnisation des accidents en commençant par les primovaccinés (plus de 30 ans) .
- ❖ Prélever du **sérum** chez les vaccinés pour constituer des stocks d'immunoglobulines anti-vaccinales.
- ❖ Diffuser un **large débat public** sur les intérêts et les inconvénients de la vaccination.
- ❖ **Entraîner des équipes sur tous les sites** pour les préparer à un besoin de vaccination massif.
- ❖ **Sanctuariser** définitivement les stocks de vaccins (anciens et nouveaux).
- ❖ Créer un **CNR variole-vaccine** (pour étudier les effets indésirables, la réponse immune).

4 - LES VACCINATIONS

1. Introduction

La vaccination a joué dans le courant du 20^{ème} siècle un rôle considérable. Toutefois, on ne perçoit d'enthousiasme pour celle-ci que chez les spécialistes de maladies infectieuses et les pédiatres. Il est possible de schématiser l'intérêt des vaccins en 3 aspects :

Premièrement, le **bénéfice individuel** : le patient, qui décide de se faire vacciner contre le tétanos, se protège mais ne protège pas la société. Le choix des vaccins à bénéfice individuel devrait pouvoir être libre puisqu'il ne concerne que celui qui se fait vacciner.

Le deuxième aspect porte sur les maladies contagieuses. Pour celles-ci, la proportion de la population vaccinée est un des éléments qui permet d'en **éviter la diffusion**. Dans ce cas-là, le bénéfice est individuel, égoïste (le patient n'est plus infecté) mais aussi collectif, altruiste et, en fonction du risque épidémique, l'obligation peut être nécessaire.

Enfin, il existe des maladies contagieuses dont le réservoir est strictement humain qui peuvent faire l'objet d'un programme d'éradication dans la population humaine mondiale (variolo, rougeole, poliomyélite). L'obligation vaccinale permet de rendre service au vacciné (parfois le bénéfice est faible pour des maladies devenues rares), à la population actuelle et à la **population future**. Dans ce cadre-là, l'évaluation du rapport coût/bénéfice est donc plus complexe.

Un exemple frappant de la faible couverture vaccinale vis-à-vis des maladies contagieuses est illustré par l'apparition d'une épidémie de rougeole à Marseille (plus de 30 cas, épidémie en cours) et d'une incidence de plus de 100 cas par an d'hépatite B.

2. Vaccin et Industrie

Compte tenu de sa situation très particulière, **l'économie de marché** joue peu en faveur des vaccins et ainsi le dynamisme de l'industrie dans ce domaine est faible car les règles habituelles ne s'y appliquent pas. Le marché des vaccins est modeste. On estime à

6,5 milliards d'euros le potentiel de vente, dans le monde, des vaccins. Ceci représente 2% du marché pharmaceutique global correspondant à l'équivalent des ventes d'une seule médication anti-ulcéreuse telle que le Mopral. Par ailleurs, les prescriptions de vaccins sont extrêmement dépendantes des décisions politiques. Le marché n'est pas naturel, c'est un **marché de commandes** organisé soit par les instances internationales pour les pays pauvres, soit par chaque gouvernement pour les pays les plus riches.

Enfin, il existe un problème de fond avec les vaccins, c'est qu'une grande partie de la population étant vaccinée, la chance (statistique) d'observer des manifestations inexplicables au décours d'une vaccination est extrêmement importante. Ceci signifie qu'à chaque fois qu'une coïncidence sera notée, il existe un risque d'imputer au vaccin un effet nocif avant qu'un travail scientifique ne démontre l'absence de liens entre vaccin et effet délétère, les compagnies pharmaceutiques produisant le vaccin seront alors attaquées et éventuellement condamnées.

Par ailleurs les vaccins comportent, dans un certain nombre de cas, des réactions délétères qui, prises en compte dans une étude coût/bénéfice, ont un **bilan positif pour la société mais pas pour l'individu**. Quoiqu'il en soit, la conséquence, c'est que l'état actuel de l'industrie du vaccin est mauvais. En effet, aux Etats-Unis depuis 1967, le nombre de firmes produisant des vaccins est passé de 37 à 10, la situation étant comparable dans le reste du monde où 3 acteurs majeurs persistent.

Par ailleurs, d'énormes problèmes de Santé Publique tels que la tuberculose ou le paludisme ne font pas l'objet de recherches approfondies dans le domaine du vaccin par ces mêmes compagnies du fait de leur faible rentabilité. Il est notable que le soutien du financement des vaccins a été réalisé depuis 1980 par une association de l'OMS et de l'UNICEF (EPI) afin de généraliser les vaccins de base pour les pays les plus pauvres ; ce financement a été accéléré dans le cadre du GAVI (Global Alliance for Vaccine and Immunization) et la fondation Bill Gates (qui a contribué pour 750 millions de dollars en 2000). Au total, en dehors de ces investissements internationaux et caritatifs, la rentabilité de la recherche et de la production de vaccins est très faible. Se pose donc une véritable question, soulevée dans les débats internationaux, qui est de redonner une rentabilité aux politiques vaccinales. Pour se faire, plusieurs pistes ont été évoquées :

- Le remboursement complet des vaccins dont on a démontré l'utilité dans les pays les plus riches,
- L'implantation de réglementations réciproques pour l'Europe, le Japon et les Etats-Unis afin de faire diminuer les coûts et de gagner du temps pour la commercialisation (ceci permettrait de gagner 20% du coût de développement),
- Eventuellement, d'étendre la durée des brevets pour les vaccins,
- Enfin la mise en place d'un fond de remboursement des aléas vaccinaux, gérés par les Etats, quand il n'y a pas de faute.

3. Le problème du remboursement

Le remboursement des vaccinations pose le problème de définir ce qui doit être remboursé et s'il est licite d'autoriser la publicité sur les produits remboursés.

Certains vaccins ne sont pas remboursés. Ceci n'est pas basé sur leur absence d'efficacité mais sur le fait que leur intérêt n'est pas généralisé pour la population. C'est le cas, par exemple, du vaccin contre l'hépatite A, du vaccin contre le méningocoque (en dehors des situations épidémiques) et le vaccin contre la grippe (en dehors des populations cibles). Ceci est lié au fait que la prévention est mal financée par la CNAM (malgré le remboursement actuel de beaucoup de médicaments prescrits à titre préventif, dont nombre de traitements à visée cardio-vasculaire). Par ailleurs, les vaccins (de même que les médicaments) prescrits en prévention pour la pathologie des voyages ne sont pas pris en charge. Ce point pose problème, ces déplacements ne sont d'ailleurs pas le fait de riches touristes, mais aussi de populations migrantes retournant dans leur pays d'origine (en particulier en Afrique du Nord) qui risquent de contracter des pathologies telle que l'hépatite A dont le coût individuel et social n'est pas négligeable ou la méningite à méningocoque (pour les pèlerins de la Mecque). Par ailleurs, la vaccination contre la grippe, dont l'efficacité est raisonnablement démontrée, n'est remboursée que pour des populations dites à risques. Elle n'est pas remboursée pour les professions de santé alors qu'elle constitue un élément essentiel de l'interruption de la chaîne de transmission. Le CDC, aux Etats-Unis, la recommande chez

tous les patients âgés de plus de 50 ans ainsi que chez tous ceux qui ont des activités de soins ou liées aux personnes qui risquent d'attraper la grippe (maisons de retraite). Il devrait y avoir donc une réflexion de fond sur le remboursement des vaccinations efficaces dans des populations ciblées qui souhaitent être vaccinées, car il n'y a pas de justification à ne pas intégrer ceci dans le remboursement par la CNAM. En effet, il s'agit là de principes actifs dont l'efficacité est démontrée, ce qui rentre dans la perspective actuelle du Ministère de rembourser les médicaments dont l'activité a été démontrée.

Le remboursement doit être encadré dans sa prescription ou faire l'objet d'un accord avec l'industrie afin de ne pas promouvoir la vaccination en dehors des groupes à risques. Il apparaît raisonnable de mettre en place un cadre sur la publicité des vaccins remboursés. En effet, lorsqu'ils sont remboursés et quand leur indication est limitée, il n'est pas justifié de laisser les industriels des vaccins assurer une promotion dépassant le cadre de ce qui a été considéré comme étant raisonnable. Ce point a posé problème dans le passé car, sur le plan européen, on ne peut pas interdire la publicité sur un vaccin remboursé et il est clair que les campagnes publicitaires des années 1995 et 1996 sur l'hépatite B ont largement dépassé leur cible puisque, dans le courant de l'année 1995, 23 millions de doses de vaccin ont été prescrites. Cet accord remboursement/publicité avec l'industrie du vaccin devrait pouvoir permettre de clarifier les choses.

4. Le rapport coût-bénéfice

La multiplication des commissions et comités *ad hoc* ne permet pas de donner une perspective d'ensemble dans les politiques de prévention, y compris vaccinales. La pression médiatique peut amener à renforcer la prévention dans un domaine si l'évaluation compétitive coût/bénéfice n'est pas faite : les décisions seront alors décousues, impulsives et inefficaces. Les sujets médiatisés font l'objet de dépenses disproportionnées. Ainsi, dans le cadre de l'hépatite C, le dépistage par PCR dans les prélèvements sanguins a coûté plusieurs millions d'euros pour identifier 2 cas (dont un eût été éliminé du fait de l'augmentation de ses transaminases hépatiques). Une demande identique va être faite pour le virus de l'hépatite B. Ici encore, aucune

hiérarchie rationnelle dans les dépenses n'a été faite pour évaluer le coût de prévention de chaque mesure en comprenant les bénéfices escomptés. Il faut créer une direction à la DGS de l'évaluation des coûts des politiques de prévention ou créer un observatoire des coûts de la prévention.

5. Les effets secondaires des vaccins

Il est incontestable que les vaccins du 19^{ème} siècle ont comporté de nombreuses complications qui les rendaient, en grande partie, impropres à une utilisation actuelle avec nos critères. En particulier, ces vaccins vivants (le vaccin contre la rage et le vaccin contre la variole) comportaient des manifestations neurologiques, liées à leur tropisme particulier pour le système nerveux, et pour le virus de la poliomyélite, à leur culture sur le tissu nerveux lui-même. Ces vaccins ont ainsi laissé une réputation de risque d'atteintes neurologiques post-vaccinales.

Par ailleurs, de nombreuses maladies neurologiques sont actuellement inexplicables dont la sclérose en plaques. Ces maladies neurologiques chroniques sont très mal acceptées et l'absence d'explication claire entraîne une frustration à la fois des médecins et des malades. La sclérose en plaques est une des maladies sur laquelle le plus grand nombre de fausses étiologies a été rapporté. Plusieurs dizaines de germes différents ont été incriminés et l'étude de la Sclérose en Plaques a généré le premier cas de fraude connu et identifié dans la recherche médicale (l'investigatrice avait inoculé un virus dans les LCR prélevés chez les patients) et a justifié une quantité de publications qui n'ont jamais été confirmées. L'étiologie des scléroses en plaques étant inconnue, tout ne reste qu'au stade d'hypothèses, dans lesquelles des agents infectieux joueraient un rôle, directement ou indirectement, par le biais d'une réponse immunitaire inappropriée. Ces deux éléments : la mauvaise réputation des vaccins sur le plan neurologique (liée à des éléments parfaitement compris) et l'absence d'explications de syndromes neurologiques ou psychiatriques complexes (autisme, syndrome de Guillain Barré, encéphalopathie) font que, de façon récurrente, un lien est évoqué entre vaccination et manifestations neurologiques chroniques. Ceci a compris, en 1976, l'implication, ensuite démentie, de la vaccination contre la grippe dans le syndrome de

Guillain Barré. Depuis 1993, avec des hauts et des bas, l'implication du vaccin ROR dans la genèse de l'autisme, celle contre la toxine diphtérique dans la mort subite du nouveau-né et l'épilepsie, celle contre la poliomyélite dans la paralysie poliomyélitique, d'infection au virus Simien SV40, du SIDA, et celle contre le charbon du syndrome de la guerre du Golfe (lui-même hypothétique) ont été évoquées. Dans les années 1980, l'implication de la vaccination contre la coqueluche dans des manifestations neurologiques inexplicables a été évoquée. Ce lien supposé (dans le cadre d'une histoire proche de celle de l'hépatite B et de la sclérose en plaques en France) a amené un arrêt de la vaccination contre la coqueluche en Grande-Bretagne, qui a été suivi d'une explosion de plus de 100 000 cas de coqueluche, avec plusieurs morts chez des nourrissons, avant de démontrer qu'il n'y avait eu aucun lien (à ma connaissance, ni les responsables de la publication hasardeuse ayant initié ce processus, ni les responsables politiques de la décision n'ont été poursuivis). Depuis, l'histoire de l'hépatite B a été déclenchée en France (voir le chapitre sur l'hépatite B). Enfin, les vaccins ont été accusés dans les années 1995-1996 d'être responsables du diabète puis, en France, d'une nouvelle maladie, la myofasciite à macrophages ; aucune de ces associations n'a pour l'instant été vérifiée.

Enfin, dernier en date, le vaccin contre la maladie de Lyme, qui avait été commercialisé dans la zone la plus endémique pour cette maladie, au Nord Est des Etats-Unis, a été retiré du marché par la compagnie qui le produisait, car des rumeurs prétendant qu'il était responsable de cas de fatigue chronique, comparables à ceux provoqués par la maladie de Lyme elle-même (phénomène lui-même contesté par les scientifiques) ont commencé à circuler. De manière intéressante, le laboratoire a estimé qu'il ne gagnait pas suffisamment d'argent pour pouvoir prendre le risque de perdre un procès sur un syndrome ne reposant sur rien d'objectif et a retiré le vaccin du marché. Cet événement, datant de 2001, montre jusqu'à quel point l'absence de contrôle des allégations sur la dangerosité des vaccins peut jouer un rôle dramatique dans la prévention vaccinale. En effet, ce vaccin n'est plus disponible y compris pour les patients qui souhaitent prendre eux-mêmes leur responsabilité vis-à-vis de ce risque quand celui de la maladie est réel et majeur dans certaines zones aux Etats-Unis (incidence annuelle de 1%). A côté de ces fausses imputations, d'autres ont été confirmées. Ainsi la

vaccination contre la fièvre jaune a entraîné des défaillances multiviscérales liées à la multiplication de ce virus qui est injecté sous forme vivante et qui, dans de rares cas, est susceptible de donner une pathologie proche de la maladie elle-même. Dans ce cas, les évidences sont incontestables. Par ailleurs, des invaginations intestinales ont été associées à la vaccination contre les Rotavirus d'une façon statistiquement indiscutable, ce qui a entraîné l'arrêt de la vaccination.

6. La Vaccinovigilance

Actuellement, en France, il n'existe pas de structure dédiée à la vaccinovigilance. Le traitement des dossiers est fait par l'AFSSAPS, comme pour tous les autres médicaments. Il n'y a pas de relation établie sur les dossiers concernant le vaccin entre la Direction Générale de la Santé, le Centre Technique des Vaccinations, l'Institut National de Veille Sanitaire, l'AFSSAPS et les différents industriels. Il n'existe pas de système de déclaration des accidents vaccinaux, ni de structures institutionnelles d'informations sur la possibilité d'accidents vaccinaux. Si on compare ce qui se fait dans les autres pays développés, en Europe, deux pays ont une structure dédiée (l'Allemagne et les Pays Bas) et il existe aux Etats-Unis une structure dédiée, rattachée au CDC qui s'appelle le VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting Systems). Cette absence d'organisation de la vaccinovigilance pose des problèmes dans la situation actuelle. Il est clair que les exigences de sécurité augmentant et l'impossibilité qu'il y aura à convaincre une partie de la population de l'intérêt globalement positif des vaccins risquent d'entraîner de plus en plus d'allégations de responsabilité de vaccins dans des syndromes divers. Enfin, la preuve de l'innocuité d'un produit (risque zéro) ne peut jamais être apportée. Dans ces conditions, il est absolument indispensable de structurer la vaccinovigilance.

Parmi les éléments de réflexion qui pourraient aider à mettre en place une vaccinovigilance, on pourrait envisager qu'une **structure de l'AFSSAPS** soit dédiée à la surveillance vaccinale (une des pistes pourrait être l'AFSSAPS de Lyon). Un **Centre National de Références des Vaccinations** pourrait être mis en place.

Enfin, je suggère d'utiliser les **Centres de Pharmacovigilance ou les Centres Anti-Poisons** existant actuellement pour leur faire jouer le même rôle vis-à-vis des vaccins. Dans les sites dans lesquels les Centres Anti-Poisons fonctionnent associés aux Centres de Pharmacovigilance, il existe une permanence téléphonique qui permet de répondre aux questions et d'enregistrer les accidents potentiels, avec une réponse faite le lendemain, à froid, après consultation de la bibliographie. La collecte de l'ensemble de ces données, réalisée au niveau national, pourrait réellement mettre en place une structure de vaccinovigilance qui permettrait de gérer le problème. En effet, l'organisation et la structuration de la vaccinovigilance avec l'évaluation de l'incidence des maladies couvertes par les vaccins sont la seule réponse réaliste, pragmatique et professionnelle à la question des rapports coût/ bénéfice de la vaccination.

La **surveillance des maladies** couvertes par la vaccination est un élément essentiel de la politique de Santé Publique de même que la surveillance du taux de couverture vaccinale. Actuellement, un grand nombre de maladies contagieuses susceptibles d'être prévenues par la vaccination et représentant un problème de Santé Publique ne sont pas déclarées en France. Je propose que toutes les maladies contagieuses susceptibles d'être prévenues par la vaccination deviennent à déclaration obligatoire.

Par ailleurs, **la surveillance du niveau de protection** vaccinale du pays n'est absolument pas étudiée par l'Etat. En effet, des travaux existants sont réalisés en partie par une équipe regroupée sous le nom «d'Observatoire National de la Vaccination des Adultes» qui est financé par l'industrie pharmaceutique. Il n'est pas raisonnable de faire financer par l'industrie pharmaceutique des études concernant l'état de la Santé Publique dans le pays et ce financement devrait être assuré par l'Etat. En effet, il serait trop facile, ultérieurement, d'entacher la recommandation des spécialistes du vaccin, qui auront été contraints de trouver des financements privés pour faire le travail non réalisé par l'Etat, d'être en collusion avec l'industrie du médicament. Cette fonction de surveillance doit être mise en place et financée par l'Etat.

La mise en place d'une politique vaccinale, par ailleurs, doit pouvoir s'appuyer sur les médecins généralistes. En effet, le conseil vaccinal n'est pas pris en charge. Je

suggère qu'une **consultation annuelle de prévention**, en particulier sur les vaccins, soit remboursée par patient. Ceci s'accompagnerait, en profitant de l'ensemble des programmes d'informatisation existant dans les cabinets des médecins généralistes, de l'édition d'une feuille recommandant, pour la situation particulière du patient, les vaccinations adaptées. Il serait relativement aisé de faire financer la réalisation d'un programme informatique (peut-être par l'InVs) des vaccinations, par lequel en introduisant l'âge, le sexe (et éventuellement des données plus particulières associées à un risque spécifique) les conseils vaccinaux seraient suggérés, une fois par an. Le nouveau programme pourrait être téléchargé sur agenda électronique (Palm Pilot ou autre). Ceci permettrait d'avoir une mise à jour réaliste des rappels de vaccins et de faire évoluer la politique vaccinale au fur et à mesure de la progression de la connaissance.

Recommandations

- ❖ **Rembourser** tous les vaccins dont l'utilité est démontrée.
- ❖ Implanter des **régulations réciproques** entre pays du G8 pour limiter les coûts de développement.
- ❖ Mise en place d'un **fond national d'indemnisation** des aléas vaccinaux.
- ❖ Développer **l'information** (média, écoles, études spécialisées) sur les vaccins.
- ❖ Créer un **Centre National des Vaccinations** chargé de surveiller ce niveau vaccinal et d'informer le public.
- ❖ Créer des centres de **vaccinovigilance** collectant les effets réels ou supposés des vaccins.
- ❖ Spécialiser l'antenne **AFFSAPS** de Lyon dans les vaccins.
- ❖ Créer un **pôle vaccin** dans l'infectiopoïe lyonnais.
- ❖ Surveiller par **DO** les maladies protégées par les vaccins.
- ❖ Créer une **consultation annuelle** de prévention vaccinale personnalisée.
- ❖ Créer un observatoire des **coûts de la prévention**.

5 - LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

1. Introduction

La France ne possédait pas une tradition de surveillance particulièrement développée. Depuis les années 1990 s'est mise progressivement en place une structure centralisée, à Saint-Maurice, qui regroupe les efforts du pays. Il est incontestable qu'à cet égard des progrès spectaculaires ont été enregistrés. Cette structure, qui est devenue l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), a maintenant une **lisibilité**. Elle a établi des contacts en créant des réseaux médicaux et a pris place dans **l'Union Européenne** d'une manière satisfaisante. Cette structure a maintenant pris en charge le **Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire** qui donne des informations tout à fait significatives et qui est passé ces dernières années, d'une simple feuille transmettant le nombre cas de maladies déclarées dans le pays, à un journal d'information sur les risques épidémiologiques. Par ailleurs, un effort a été fait dans le cadre du journal **Euro-Surveillance** avec les autres pays européens. Pour des raisons spécifiques, l'InVS s'est installé à St Maurice, à distance de toute structure hospitalière ou diagnostique, ce qui peut avoir des avantages et des inconvénients. Quoiqu'il en soit, cette installation dans un site distant, n'a pas empêché un **développement** raisonnable de cette structure qui rend maintenant service en Santé Publique.

La production scientifique de l'InVS n'est toutefois pas à la hauteur des enjeux. Il faut développer une culture de la publication en épidémiologie à l'InVS. Celle-ci est indispensable afin de maintenir un niveau de compétence minimale. En effet, seule la confrontation internationale des expériences permet de maintenir un niveau satisfaisant. La publication internationale des résultats et des travaux doit être un des objectifs à suivre par l'InVS. Il est à noter que l'IGAS avait contesté cette politique de publication. Il paraît essentiel que l'Etat mette dans les missions de l'InVS la diffusion internationale de travaux et de surveillance (par exemple pour 20% de son activité).

2. Les éléments de surveillance

La **déclaration obligatoire** est le premier élément de surveillance qui a été mis en place dans les pays pour avoir une information, en particulier, sur les maladies contagieuses. Cette déclaration obligatoire est, petit à petit, devenue obsolète du fait que les grandes maladies infectieuses pour lesquelles elle avait été mise en place ont progressivement disparu. Toutefois, elle continue à être un dispositif essentiel des structures. Elle est peut-être même d'usage plus facile actuellement, du fait que la plupart des diagnostics sont confirmés au laboratoire et que le nombre d'interlocuteurs est donc devenu beaucoup plus faible. Il est essentiel de réinvestir à nouveau le domaine de la déclaration obligatoire. Il faut noter, par exemple, que dans d'autres pays dont les Etats-Unis, la déclaration obligatoire était aussi peu respectée mais qu'elle a bénéficié d'une réactualisation significative. Elle peut être limitée à des informations minimales (état civil et diagnostic) et transmise par l'internet. Les premiers domaines sur lesquels la déclaration obligatoire doit être mise en place portent sur les **agents du bioterrorisme**. Tous les agents de bioterrorisme du groupe A et B du CDC devraient être à déclaration obligatoire. Par ailleurs, l'ensemble des maladies qui sont susceptibles **d'être prévenues par la vaccination**, et pour laquelle la vaccination est recommandée, devraient être déclarées. En effet, seules ces informations permettront de détecter des cas d'infections ou d'intoxications liées à des agents du bioterrorisme et, d'autre part, permettront d'évaluer la politique de l'Etat, en termes de risque et de bénéfice, pour les vaccins. Cette mesure est prioritaire.

Les **réseaux** ont été développés de manière tout à fait spectaculaire par l'InVS, en direction des médecins généralistes avec succès, en particulier dans le cadre des infections respiratoires ou dans celui des maladies sexuellement transmissibles. Ces structures ont l'intérêt de permettre d'intéresser le corps médical dans son ensemble à la prise en charge des infections contagieuses. Il ne serait pas inutile d'obtenir une évaluation du coût de la mise en place de tels réseaux, afin d'évaluer le rapport coût/bénéfice.

La **déclaration obligatoire par syndrome** est une spécificité nouvelle qui a commencé à être mise en place en France et qui a subi un grand développement aux

Etats-Unis. Des réflexions de fond doivent être faites sur ce problème. On pourrait envisager, par exemple, de rendre obligatoire la déclaration de toutes les méningoencéphalites car elles sont toutes hospitalisées, celle des pneumopathies sévères communautaires avec détresse respiratoire, celle des éruptions fébriles graves ou celle des morts après choc d'origine apparemment infectieuse. Ces éléments sont indispensables dans la surveillance. Ce sont eux qui ont permis, par exemple, de repérer aux Etats-Unis l'épidémie nouvelle de méningite à virus West Nile. Ces déclarations par syndrome pourraient éventuellement être connectées dans le cadre des infectiopôles à un thème particulier, comme par exemple, les pneumonies à Lyon.

La mortalité est aussi un élément important de surveillance qu'il est indispensable de mettre en place avec ses causes, qui pourrait se faire au mieux dans l'InVS. En effet, la comparaison de la mortalité par tranches d'âge et de sexe dans les différents sites permet de repérer des **phénomènes anormaux**. C'est ainsi que, par exemple, la maladie des légionnaires a été découverte aux Etats-Unis. Tout phénomène anormal, en terme de mortalité, pourrait ainsi être repéré immédiatement et faire l'objet d'une investigation de la part de l'InVS. Ce type de rôle ne peut être joué qu'au niveau national et devrait être une priorité au niveau de l'InVS.

La pharmacosurveillance est aussi à mettre en place. Elle consiste à surveiller sur un certain nombre de molécules d'usage limité leur prescription dans les différents sites (antiviraux, antifongiques). Ceci a permis de repérer le début de l'épidémie de SIDA aux Etats-Unis par la consommation de Lomidine. Les surconsommations, dont l'origine peut être multiple, peuvent être liées à l'apparition d'une nouvelle maladie ou à une surprescription irrationnelle. Dans tous les cas, c'est un élément de surveillance essentiel. Là encore, du fait de besoins comparatifs, en cinétique en temps réel, le travail ne peut être fait qu'au niveau national.

La collecte des données en terme de **vaccinovigilance** doit être aussi faite au niveau national, même si le traitement des données peut se faire en rapport avec un centre.

Au total, la détection de **phénomènes anormaux** est un élément essentiel de la surveillance, qu'il s'agisse de syndrome, de mort ou de consommation d'antibiotiques.

Cette surveillance ne peut être réalisée que de façon comparative dans le temps et dans l'espace et doit donc bénéficier, d'une part de moyens informatiques considérables et, d'autre part d'une surveillance nationale. Incontestablement, l'InVS devrait être en charge de cet aspect (tableau 1).

Tableau 1 : Structures de surveillance

<u>Définition</u>	<u>Situation actuelle</u>
Réseaux	Existants
Déclaration - obligation/malade	Créer la DO, agents bioterrorisme A et B Maladie où le vaccin est obligatoire ou recommandé
Surveillance d'événements anormaux	A mettre en place
Mortalité	
Pharmacovigilance	
DO/syndrome	
CNR (Centres Nationaux de Référence)	Réserver la définition aux maladies à organismes identifiés Revoir la dotation financière Créer des centres sur les agents de bioterrorisme non couverts
CRP	Créer les Centres de Référence par Pathologies, rebaptiser ceux qui existent, en créer dans les infectiopôles
Observatoire des résistances	A mettre en place
Centre de référence des vaccinations	A mettre en place

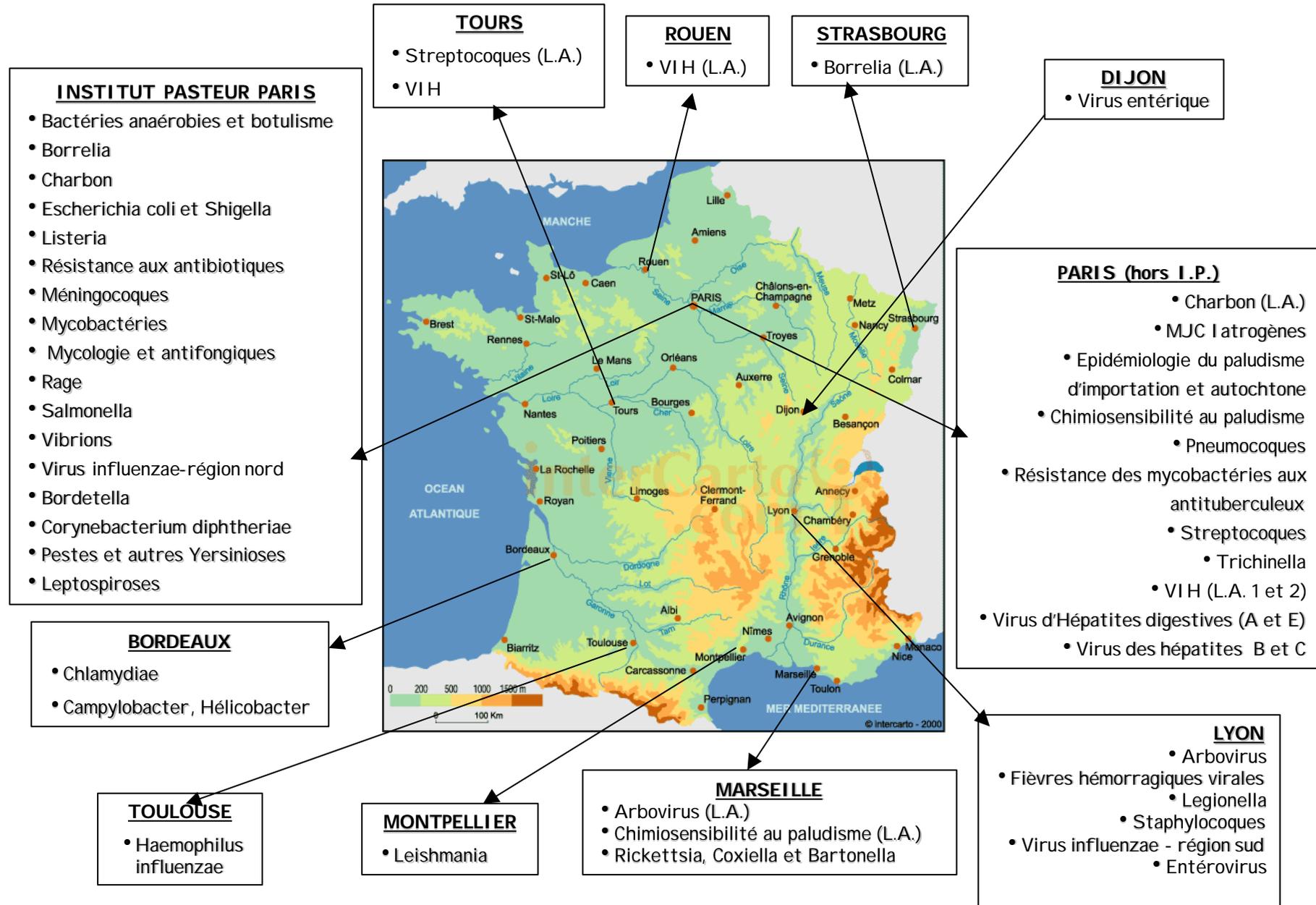
3. Les structures

L'**Institut National de Veille Sanitaire** a vocation de coordonner l'ensemble des données, de surveiller le territoire et, dans un certain nombre de cas, d'intervenir. Toutefois, il n'a pas vocation à gérer l'ensemble des problèmes épidémiologiques et, en particulier, il faut certainement avoir une réflexion dans les domaines où il est nécessaire d'allier une expertise diagnostique et épidémiologique, car ils doivent probablement être externalisés. En effet, les compétences épidémiologiques générales sont indispensables en terme d'intervention et de surveillance ; toutefois, dans un certain nombre de cas, elles sont associées à des compétences spécifiques qui sont réalisées au mieux dans les Centres Nationaux de Références ou les futurs infectiopôles.

Les **CIRE** représentent une délocalisation de l'INVS. Pour l'instant, elles ont été peu développées. Leurs moyens sont en train d'augmenter de manière significative et leur connexion avec les autres acteurs locaux est restée faible. Il serait utile d'envisager, à chaque fois que c'est possible, que les CIRE soient physiquement situées dans les infectiopôles, que leur action soit thématifiée et que leurs moyens soient augmentés de manière significative. En effet, à l'intérieur des ces infectiopôles, regroupant l'ensemble des compétences, le rôle de l'Etat en matière épidémiologique pourrait devenir tout à fait significatif.

Les **Centres Nationaux de Référence** sont essentiellement des centres de diagnostic par microorganisme. Il faudrait d'ailleurs probablement réserver ce sigle à cette situation précise, afin de ne pas entraîner de confusion. Ces centres nationaux constituent une force du pays, car ils maillent le territoire dans des domaines variés, qui permettent de donner un éventail de compétences important. Par ailleurs, ils n'avaient pas, jusqu'à un passé récent, bénéficié d'un **financement à la hauteur des enjeux** (Figure1).

Centres Nationaux de Références



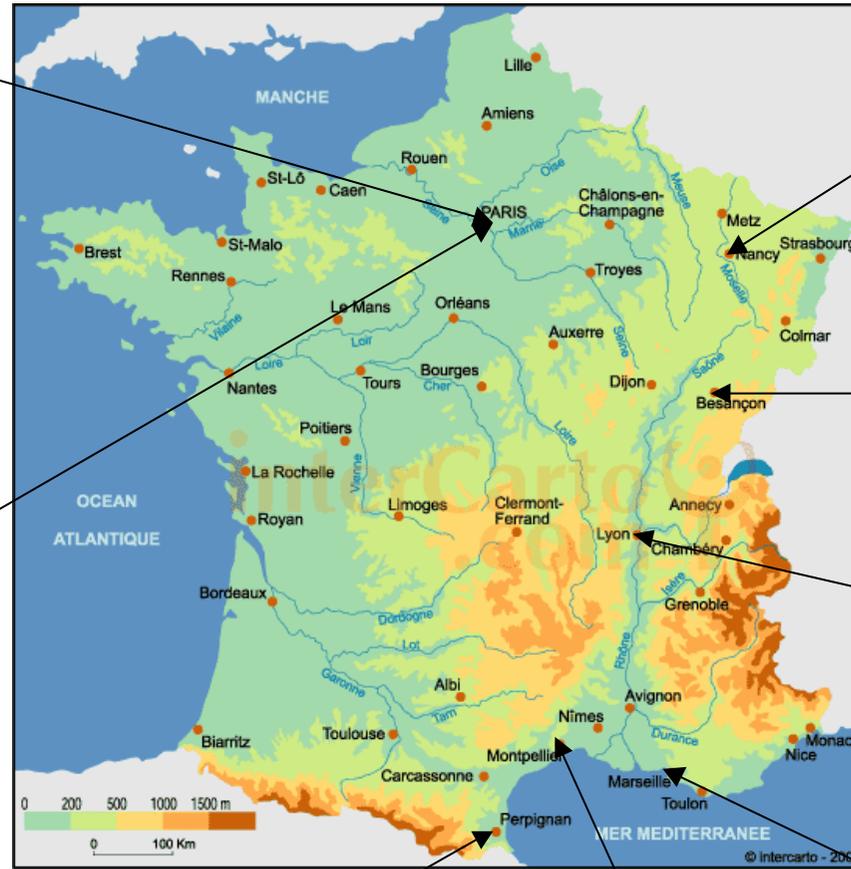
En effet, le financement des Centres Nationaux a essentiellement été assuré par les CHU, quand il s'agit de centres extérieurs à l'Institut Pasteur ou par le truchement d'une association avec l'Institut Pasteur. Le financement des Centres Nationaux de Référence vient d'être très significativement amélioré, grâce à l'intervention de la DGS ces deux dernières années. Il est à noter que, si le financement général des Centres Nationaux de Référence à l'Institut Pasteur a maintenant atteint un niveau raisonnable, celui de la plupart des centres situés à l'extérieur de l'Institut Pasteur reste encore à un niveau très bas, avec des disparités que l'on s'explique mal. Il serait intéressant de faire une **véritable évaluation des besoins** et de donner une dotation spécifique, rationalisée pour chacun de ces centres. Il serait utile que, pour chacun de ces centres, une fiche annuelle des résultats des investigations soit publiée ou affichée sur le site INVS afin de diffuser les résultats du travail de chacun de ces centres.

Il existe 20 centres collaborateurs OMS ayant un rapport avec les maladies infectieuses. Paris, Lyon et Marseille ont une lisibilité à cet égard (Figure 2).

Centres collaborateurs OMS

- Institut Pasteur**
- Rage
 - Epidémiologie de la leptospirose
 - Yersinia
 - Salmonellae
 - Listeriose d'origine alimentaire
 - Virus de la grippe et autres virus respiratoires
 - Poliomyélite

- Paris et Région parisienne**
- Surveillance de la tuberculose en Europe (INVS)
 - Epidémiologie et réponse aux maladies émergentes
 - Maladies transmissibles par voie sexuelle



- 54**
- Recherche et management en matière de lutte contre les zoonoses
 - Micro-organismes des eaux usées

- Prévention et traitement de l'Echinococcose humaine
- Besançon**

- Légionelloses
 - Virus
 - Fièvres hémorragiques
- Lyon**

- Rickettsioses et autres bactéries transmises par les arthropodes
 - Méningocoques
- Marseille**

- Relation Mollusques-Schistosomes et lutte biologique
- Perpignan**

- Evaluation de nouveaux insecticides destinés à la lutte contre les vecteurs
- Montpellier**

4. Proposition d'organisation

L'InVS a toute légitimité pour coordonner et organiser la surveillance au niveau national. Sa coordination avec l'Institut Mérieux dans la formation de jeunes épidémiologistes joue un rôle structurant très important qu'elle doit conserver. Il est important d'introduire, comme marqueur d'activité de l'InVS, les **publications scientifiques** dans les journaux de meilleur niveau sur le plan épidémiologique et sur le plan des maladies transmissibles. Il ne serait pas déraisonnable de constituer un **journal internet** sur le site de l'InVS permettant de diffuser en français des mises au point sur les différents domaines des maladies transmissibles. Ce site pourrait servir d'alerte quand un nouvel agent pathogène apparaît ; une petite équipe pourrait assurer une surveillance de la littérature et constituer un pôle tout à fait essentiel de **diffusion de l'information**. En effet, si l'on compare aux stratégies du CDC, un des éléments majeurs de sa réussite est la diffusion de l'information, qui est un élément qui devrait être renforcé significativement au niveau de l'InVS.

Le maillage du territoire peut se faire avec des entités de niveaux différents. D'une part, les CIRE devraient être développés et les personnels affectés devraient être en nombre plus significatif. Divers centres nationaux peuvent disséminer sur le territoire, les Centres Nationaux de Référence par microorganisme ou par maladie spécifique sont déjà bien développés, à l'exception toutefois d'un certain nombre de microorganismes pour lequel la lisibilité n'est pas suffisante, telle que la Tularémie ou la Brucellose pour l'instant. Des moyens spécifiques devraient être affectés pour pouvoir développer une compétence dans ce domaine dans le pays.

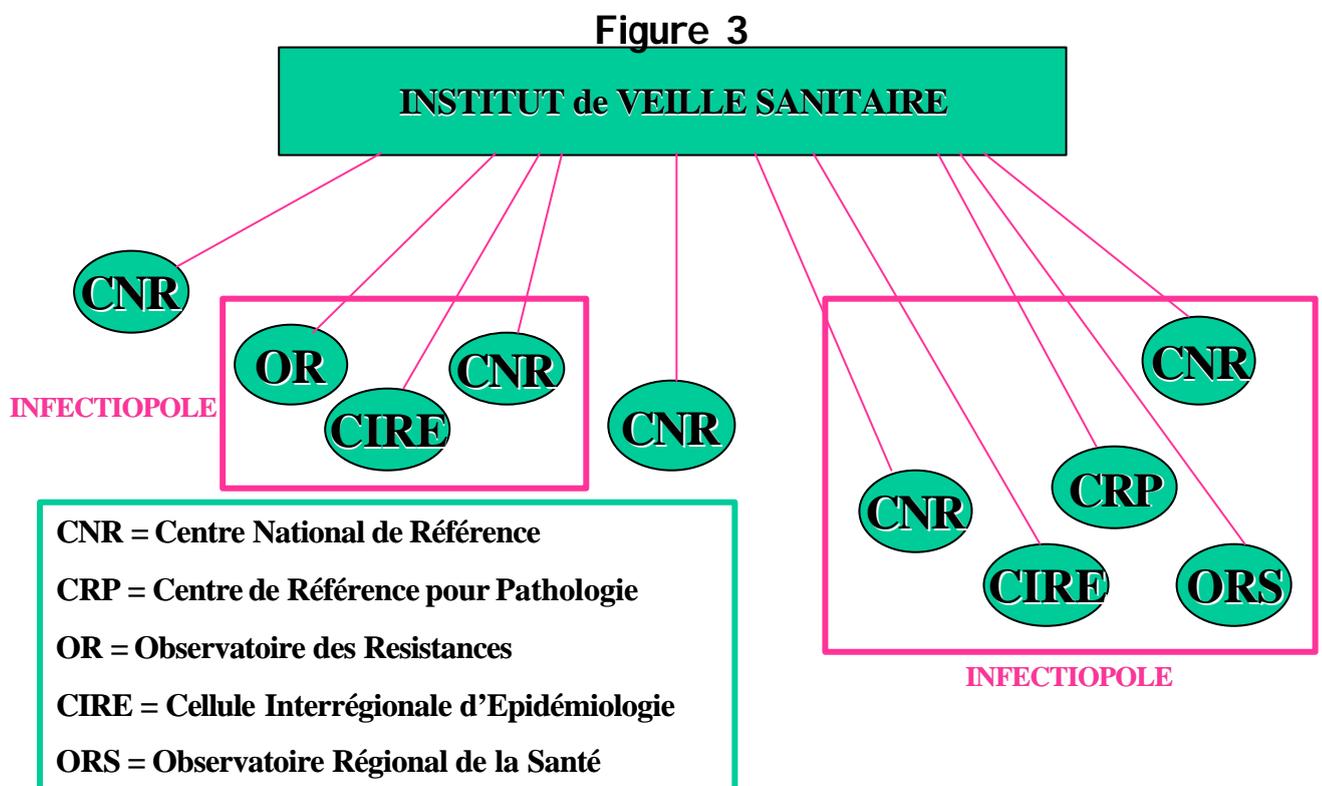
Pour les Centres Nationaux de Référence, il serait utile que, dans le cadre du conseil scientifique de l'InVS soit mise à l'ordre du jour une réflexion sur les besoins stratégiques du pays afin de ne pas créer de centres *ad hoc* du fait d'un besoin ponctuel ou de l'énergie d'un chercheur particulier. Ainsi, peut se poser la question de la légitimité d'un Centre National de Références sur les Trichinoses et de l'absence de Centre National de Référence sur les Mycoplasmes. Il serait utile de rapidement refaire un bilan, après l'identification des forces en présence, afin de mettre en place des

centres de référence sur chacun des agents de bioterrorisme. Le travail sur *Burkholderia* pourrait probablement se réaliser sur la ville de Toulouse ; pour la Tularémie l'équipe de Marseille pourrait probablement reprendre les choses. Il faut aider le Centre National de Référence de *Chlamydia* à Bordeaux à mettre en place une stratégie comprenant *Chlamydia psittaci*, qui n'est pas même cultivée actuellement. Enfin, il faut probablement discuter avec nos collègues de l'armée pour mettre en place un véritable travail sur la **variole** dans le cadre du P4 lyonnais. Le rôle des Centres Nationaux de Référence est de donner une aide de diagnostic à l'identification, éventuellement à la sensibilité aux antibiotiques de microorganismes dont l'étude ne peut pas être réalisée par les laboratoires hospitaliers.

A côté de ces Centres Nationaux de Référence, des **Centres de Référence par Pathologie** devraient être développés, certains existent déjà et pourraient être débaptisés. Les Centres de Référence par Pathologie sont plus spécifiquement des centres collectant des données épidémiologiques et devraient développer des sites d'information à la fois pour le public, la presse et pour les médecins. Ils seraient susceptibles d'être utilisés devant des épidémies de syndromes concernant leurs responsabilités. Ainsi, pourraient se développer des Centres de Recherche par Pathologies sur les MST, les pneumonies, les méningoencéphalites, les fièvres au retour des tropiques, etc... L'existence de ces centres ne peut être justifiée que par l'existence dans l'environnement immédiat de compétences diagnostiques variées à un niveau critique suffisant pour pouvoir étudier toute une palette de microorganismes et maintenir une veille scientifique de niveau suffisant.

Par ailleurs, les **Observatoires de Résistance** aux antimicrobiens doivent se développer. Deux approches sont susceptibles d'y être utilisées, la surveillance épidémiologique et l'évaluation sophistiquée de la résistance aux microorganismes, en particulier par des techniques moléculaires ou des techniques de cultures inhabituelles. Une liste pourrait être établie de pathogènes sur laquelle le problème apparaît particulièrement important, qui comprend *Mycobacterium tuberculosis*, HIV, hépatite B, hépatite C, staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*.

Dans le cadre des infectiopôles, la réunion de **plusieurs de ces entités**, éventuellement associées aux ORS, permettrait la constitution d'une masse critique constituant une force **d'intervention épidémiologique**. Il serait utile d'envisager à cet égard une association aux observatoires régionaux de santé.



En conclusion, l'Institut de Veille Sanitaire a commencé à jouer un rôle important dans la surveillance qu'il faudra renforcer. Il est le seul institut susceptible de coordonner les efforts épidémiologiques au niveau national et devrait renforcer son action dans le domaine de l'information et de sa diffusion. La délocalisation d'une partie des services et la création de nouveaux pôles de référence nationaux devrait permettre de faire reposer sur l'ensemble du territoire la surveillance épidémiologique dans le domaine des maladies infectieuses.

Recommandations

- ❖ L'InVS doit investir massivement dans l'information et l'éducation,
- ❖ Il faut développer le potentiel de l'InVS sur place,
- ❖ Il est indispensable d'y mettre en place une surveillance sur la mortalité, une déclaration par syndromes et sur la consommation de molécules à activité anti-infectieuse (pharmacovigilance) afin de détecter les événements anormaux,
- ❖ Il faut délocaliser des équipes de l'InVS dans le cadre de la création des infectiopôles sur des thèmes donnés afin de développer une expertise et une compétence dans les infectiopôles qui aura un intérêt national,
- ❖ Il faut rendre obligatoire la déclaration des infections causées par les agents A et B de bioterrorisme et par les agents prévenus par la vaccination,
- ❖ Il faut distinguer 3 niveaux de références :
 - des centres nationaux par microorganismes
 - des observatoires de résistances
 - des centres de référence par pathologie,
- ❖ Il est souhaitable de mettre à plat l'ensemble des besoins réels avant le prochain appel d'offre (2005) ; (créer un centre mycoplasme),
- ❖ Il faut financer de façon raisonnable les Centres de Références,
- ❖ Il faut regrouper dans les infectiopôles, quand ils existent, Centres de Référence, CI RE et ORS.

- ❖ Il faut rationaliser les implantations des Centres de Références avec le potentiel de recherche et les centres collaborateurs OMS.
- ❖ Il faut demander dans les activités des centres épidémiologiques de l'Etat (dont l'InVS) la production d'articles scientifiques sur les thèmes publiés dans des revues internationales.