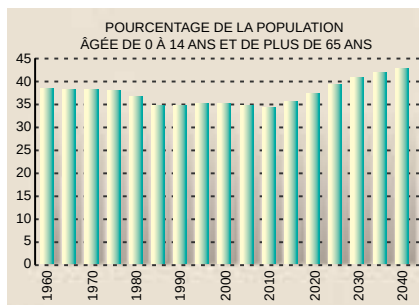




Actifs et inactifs

BERNARD GUERRIEN • SOPHIE JALLAIS

Le vieillissement de la population est en bonne partie compensé par une baisse de la natalité et une augmentation de la productivité.

Dans notre rubrique précédente, nous avons insisté sur le fait que les retraites d'une époque sont à la charge des actifs de la même époque. Pour simplifier la présentation, nous avons assimilé retraités et «inactifs». Or les retraités ne sont qu'une partie des personnes à charge pour la société et il faut prendre aussi en compte d'autres secteurs importants de la population, notamment les enfants et les chômeurs.

Parmi les inactifs, il y a les enfants. Or, une population vieillissante aura, conséquence inéluctable, plus de retraités, mais aussi moins d'enfants. Ainsi, si l'on s'en tient aux seuls enfants de 0 à 14 ans, ceux-ci constituaient 26 pour cent de la population en 1960, alors qu'ils n'en seront que 17 pour cent en 2040. La charge qu'ils constituent devrait s'alléger.

Si les alarmistes concentrent leur attention uniquement sur la part des vieux dans la population totale, un autre indicateur mesure mieux la charge totale que constituent les inactifs : c'est ce que les démographes appellent le «taux de dépendance». C'est la fraction de la population d'âge compris entre 0 et 14 ans ou d'âge supérieur à 65. Ce taux passerait de 38 pour cent en 1960 à 42 pour cent en 2040 : on est donc loin du fardeau insupportable que l'on nous annonce !

Bien sûr, il faudra reconvertir une partie des crèches, écoles, colonies de vacances (pour nos enfants) en maisons de retraite, aide à domicile et soins médicaux (pour «nos vieux»). Cela n'ira pas sans résistances, mais, les actifs d' alors seront conscients qu'eux-mêmes vont, un jour, devenir des retraités ; ils auront intérêt à ce que le système se perpétue.

La croissance du PIB pourra faciliter la tâche : si en 1960 les actifs étaient capables de prendre en charge 38 pour cent de la population totale, on voit mal comment en 2030 ils ne pourraient en faire de même pour 42 pour cent, alors que le PIB aura, très vraisemblablement, été multiplié au moins par 2 (la société étant bien plus riche, essentiellement du fait de l'augmentation de la productivité du travail, aidée par les robots et l'informatique).

ET LE CHÔMAGE, LÀ DEDANS ?

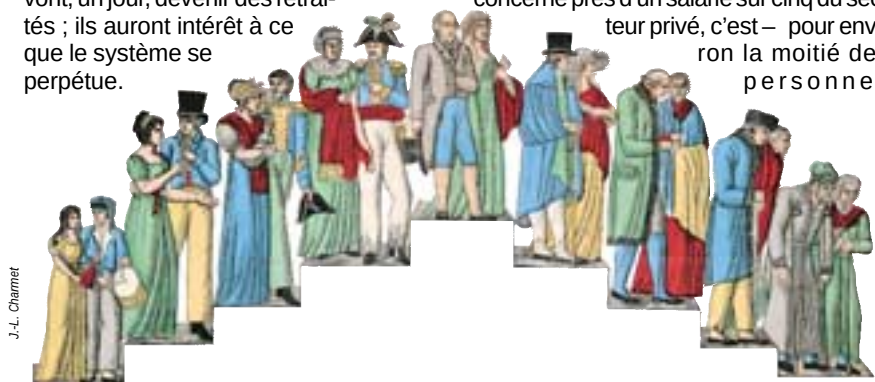
Le PIB de la France a continué de croître, cahin-caha, d'un peu plus de 2 pour cent – en moyenne – pendant les années «de crise», c'est-à-dire depuis le milieu des années 1970, où le chômage s'est accru. Ce qui signifie que la productivité du travail a fortement augmenté. Ainsi, la France est le deuxième exportateur mondial de produits agricoles avec seulement 4,5 pour cent de sa population active employée dans ce secteur, tandis que les capacités de production de produits industriels de tout ordre (à commencer par l'équipement ménager et l'automobile) sont largement excédentaires (d'où une pression à la baisse sur les prix que chacun peut constater – à travers soldes, promotions et rabais). Et tout cela avec plus de deux millions de personnes au chômage ! En fait, la population qui est disposée à travailler davantage est bien plus importante que cela. Ainsi, on observe depuis un certain nombre d'années un développement du travail à temps partiel et du travail précaire. Dans le cas du travail à temps partiel, qui concerne près d'un salarié sur cinq du secteur privé, c'est – pour environ la moitié des personnes

concernées – non pas le résultat d'un choix délibéré, mais la conséquence d'une situation de fait, sans autre alternative. Quant au travail précaire, qui prend la forme de contrats à durée déterminée et du travail par intérim, il a fortement augmenté ces dernières années, pour atteindre 10 pour cent de la population salariée du secteur privé. À cela s'ajoutent ceux qui sont contraints à la préretraite et ceux que l'on appelle les «travailleurs découragés», qui ne cherchent plus de travail.

En regroupant tous ces facteurs, le taux de chômage double pratiquement dans le cas de la France (il passe de 12 pour cent à 23 pour cent) ; ainsi, il existe l'équivalent de 4 millions de personnes qui sont «potentiellement productives», mais qui sont – en ce qui concerne les chômeurs proprement dits – à la charge de celles qui le sont effectivement. Malgré cela, le produit intérieur brut français va croître cette année à un taux compris entre 2 et 3 pour cent !

On peut évidemment considérer que le chômage fait en quelque sorte partie du système, dans la mesure où il fournit un «réservoir» de main-d'œuvre dont disposent les entreprises qui veulent se lancer dans telle ou telle production nouvelle. Mais il est clair que ce réservoir est plus ou moins important selon la demande et les besoins exprimés ; si, avec le vieillissement de la population, ces besoins se font plus sentir – notamment du fait du pouvoir d'achat dont disposera la catégorie la plus âgée de la population –, il y aura toujours le moyen de faire appel aux travailleurs potentiellement actifs disponibles. Les cotisations chômage s'en trouveront allégées d'autant, ce qui facilitera le prélèvement en faveur des retraités.

Il est vrai que le rapport de force sera alors plus favorable aux actifs – et, notamment aux salariés –, puisque plus sollicités. Il se peut que, dans ces conditions, ils exigent un partage plus important du gâteau. Toutefois, comme la taille du gâteau devrait augmenter du fait de la résorption du chômage – même partielle –, la question devrait pouvoir être résolue à l'amiable entre les «générations» vivant au même moment.



J.-L. Charnet



La vache folle : une crise annoncée

BRIGITTE CHAMAK

Au-delà des incertitudes scientifiques, négligences et prééminence des considérations économiques sont au cœur de la crise de la vache folle.

La tremblante du mouton, les farines de viande et d'os contaminées, la vache rendue folle, la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le kuru, la contamination par l'hormone de croissance, le prion : comment tous ces éléments ont-ils participé à l'histoire des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, des maladies mortelles qui touchent le système nerveux central ?

L'histoire de la vache folle est parsemée d'incertitudes scientifiques et de négligences. Alors que scientifiques de spécialités différentes, médecins, vétérinaires, anthropologues, radiobiologistes, biochimistes, biologistes moléculaires et épidémiologistes ont participé à l'élaboration des connaissances, leurs initiatives se sont heurtées à des obstacles d'ordre financier et parfois de nature idéologique. Le manque d'intérêt des pouvoirs publics et des organismes de recherche peu disposés à étudier ce type de maladie considéré comme rare, les négligences répétées, la prééminence des considérations économiques ont constitué un excellent terreau pour le développement de la « crise de la vache folle ».

LE RÔLE DES VÉTÉRINAIRES

La plus ancienne description d'encéphalopathie spongiforme porte sur la tremblante du mouton (ou scrapie) qui sévit en Europe depuis le XVIII^e siècle. Au XIX^e siècle, la maladie envahit l'Australie à la suite de l'importation de moutons mérinos provenant du troupeau du roi George III. Elle se caractérise par des troubles du comportement, tels une hyperexcitabilité, des grincements de dents, parfois une passivité, voire une somnolence excessive ; ensuite surviennent des troubles de la coordination, avec des tremblements de la tête et du cou, des anomalies de la vision, une perte de poids, et un prurit intense. La mort survient après quelques semaines d'évolution.

Dans les années 1930, deux vétérinaires de Toulouse, J. Cuillé (1872-1950) et P.-L. Chelle (1902-1943) montrent que

la tremblante est une maladie transmissible et que la durée d'incubation, très longue, peut atteindre deux ans. Ils évoquent, pour la première fois, la notion de maladie virale à évolution lente. Dès 1937, les lésions anatomo-pathologiques sont bien décrites : le cerveau a l'aspect d'une éponge et présente des « trous », des zones où le tissu cérébral et les neurones ont été détruits. En revanche, l'origine de la maladie est controversée. Deux conceptions s'affrontent : celle d'une origine infectieuse et celle d'une maladie héréditaire. Cette dernière hypothèse prévaut alors.

Dans ce climat d'incertitude, Cuillé et Chelle émettent l'hypothèse originale que, si les tentatives de transmission expérimentale échouent, c'est en raison de la longueur de l'incubation. Après avoir injecté dans les globes oculaires de deux brebis du broyat de moelle épinière ou de cerveau de brebis atteintes de tremblante, ils observent les symptômes de la maladie 15 mois plus tard pour la première brebis et 22 pour la seconde. Ils démontrent ainsi le caractère infectieux de la tremblante, mais le rôle de l'hérédité dans la transmission de la maladie n'est pas élucidé.

En 1938, ils réussissent à transmettre la maladie à une chèvre, montrant que la barrière d'espèce peut être franchie. Jusqu'en 1939, Cuillé et Chelle poursuivent leurs expérimentations sur une quarantaine d'ovins. Pour assurer la diffusion de leur découverte, ils présentent plusieurs communications à l'Académie des sciences, dès 1936, et, en 1938, publient un article dans une revue de langue anglaise, *Veterinary Medicine*. Le départ à la retraite de Cuillé, le déclenchement de la Seconde Guerre mondiale et la mort de Chelle interrompent les recherches. Une épidémie de tremblante, en Écosse, remet à l'ordre du jour les recherches sur cette maladie : sur 18 000 moutons, 1 500 sont infectés, car le vaccin avait été préparé à partir de cerveaux de moutons dont certains étaient atteints de tremblante. En 1954, à l'issue de 15 années de recherches sur cette maladie qui frappe le cheptel islandais, le vétérinaire Björn Sigurdsson, directeur de l'Institut de

pathologie expérimentale de Reykjavik, la qualifie de maladie virale à évolution lente. L'expérience acquise par les vétérinaires islandais allait jouer un rôle notable dans le rapprochement qui serait fait entre les maladies à évolution lente des animaux et celles des hommes.

LE RÔLE DES MÉDECINS

En 1920, Hans-Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) décrit un premier cas d'encéphalopathie humaine sans spongiose. En 1921, Alfons Jakob (1884-1931) en décrit cinq, dont deux avec spongiose. Les controverses relatives aux manifestations neurologiques et psychiatriques de cette maladie se multiplient. Diverses formes cliniques avec dégénérescence de la substance grise et démences préséniles sont décrites ; la maladie prend différents noms. Quelques épidémiologistes tentent de recenser tous les cas enregistrés, mais les confusions sont fréquentes, car la maladie est difficile à caractériser, ce qui a contribué à ralentir l'élaboration des connaissances.

Dans les années 1950, le médecin américain Carleton Gajdusek, qui a une formation de microbiologiste et de virologue, apporte quelques éclaircissements sur une pathologie proche de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : le kuru, une maladie dégénérative subaiguë du système nerveux, dont l'issue est toujours fatale. En 1955, l'officier de santé australien, Vincent Zigas, est intrigué par cette maladie qui frappe les indigènes d'une tribu de Nouvelle-Guinée, les Fores. Prenant conscience de l'importance de l'épidémie, il signale le problème aux autorités australiennes. C. Gajdusek se trouve alors en Nouvelle-Guinée pour étudier la croissance et le développement des enfants, et les maladies dans les groupes isolés de culture primitive ; il contacte V. Zigas. En mars 1957, ils se rendent tous deux dans la région du kuru et observent deux cas. Suspectant une épidémie d'encéphalopathie, ils pensent à une infection virale, et prélèvent du sang et des fragments de cerveau des victimes, les

Articles

A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK

R G Will, J W Ironside, M Zeidler, S N Cousens, K Estibeiro, A Alperovitch, S Poser, M Pocchiari, A Hofman, P G Smith

Summary

Background Epidemiology of Jakob disease (CJD) was identified any changes in the epidemic of bovine spongiform encephalitis.

envoient en Australie dans l'espoir que l'agent infectieux sera isolé, mais en vain. En 1957, ils publient la première description médicale et une étude épidémiologique du kuru. Lors de la présentation de ce travail par C. Gajdusek, William Hadlow, vétérinaire américain qui travaille sur la tremblante du mouton, remarque que les images des cerveaux des Fores atteints de kuru et celles des moutons atteints de tremblante se ressemblent.

Dans une lettre publiée en 1957, dans la revue *The Lancet*, il insiste sur les analogies cliniques et histopathologiques de ces deux maladies. Cette lettre décide C. Gajdusek à rendre visite à W. Hadlow, qui lui conseille de prendre contact avec les vétérinaires islandais. P. Pals-son lui apprend que cette maladie ne se transmet qu'entre espèces très proches, et il lui conseille de faire, à des chimpanzés, des injections intracérébrales de broyat de cerveau de personnes décédées du kuru. Effectivement, après un temps d'incubation prolongé, C. Gajdusek réussit à transmettre le kuru à des chimpanzés.

LE RÔLE DES RADIOBIOLOGISTES

On ignore toujours la nature de l'agent pathogène. C'est à ce stade qu'interviennent les radiobiologistes. Au début des années 1960, le vétérinaire anglais David Haig réussit à transmettre la maladie à des souris après inoculation de cerveau de mouton atteint, mais il ne parvient pas à isoler l'agent pathogène. Tikvah Alper applique alors la méthode de l'irradiation pour mesurer la taille de

2. ANIMAUX DOMESTIQUES dans un paysage de polder, par le peintre animalier hollandais Paulus Potter (1625-1654) avant l'apparition de la scrapie et de la maladie de la vache folle.



1. LES REVUES ANGLO-SAXONES ont publié de nombreux articles sur la maladie de la vache folle : en haut, le premier article (1996) sur les personnes décédées en Grande-Bretagne d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; en bas, un article sur la contamination de chimpanzés à partir de l'agent pathogène humain.

l'agent responsable de la maladie (on déduit la taille de l'agent de la façon dont il est inactivé par les rayonnements ionisants). Les résultats sont surprenants : ce qui était considéré jusqu'à présent comme un virus est beaucoup plus petit qu'aucun des virus connus.

Cette petite taille semble exclure la présence d'acides nucléiques (ADN ou ARN). Pour vérifier que l'agent de la tremblante en est effectivement dépourvu, T. Alper l'irradie avec des rayons ultraviolets dont la longueur d'onde (254 nanomètres) est très proche du pic spécifique de l'absorption des acides nucléiques (ces rayonnements détruisent les virus). Elle constate que l'agent de la tremblante n'est pas détruit par les ultraviolets, même à des doses qui tueraient n'importe

quel virus. Par ailleurs, l'agent infectieux a certaines propriétés chimiques étonnantes : il est insensible aux températures élevées et au formol.

Cherchant à inactiver l'agent de la tremblante par les ultraviolets, T. Alper collabore avec le radiobiologiste français Raymond Latarjet, qui travaille à l'Institut du radium : l'agent de la scrapie n'est détruit ni à 250 nanomètres (le pic d'absorption des acides nucléiques) ni à 280 nanomètres (le pic d'absorption des protéines). En revanche, il l'est à 237 nanomètres (le pic d'absorption des polysaccharides). La nature virale de l'agent pathogène est remise en question.

Cette conclusion peu orthodoxe pour les biologistes moléculaires ne plaît pas à la rédaction de la revue *Nature*, qui



refuse l'article soumis. Toutefois, une lettre indignée des auteurs convainc l'éditeur, qui publie l'article. L'afflux de courrier suscité par cet article ne suffit pas à convaincre les autorités de l'importance de ces travaux. Comme la maladie de la tremblante a peu d'impact économique, le Centre britannique de recherche pour l'agriculture refuse de financer ce type d'études.

LE RÔLE DES ÉPIDÉMIOLOGISTES

CNEVA/Lyon



3. Mouton atteint de la tremblante.

Dans les années 1970, beaucoup considèrent encore les encéphalopathies spongiiformes transmissibles comme des maladies virales. C. Gajdusek montre que l'encéphalopathie transmissible du vison est consécutive à la consommation de viande de moutons atteints de tremblante et que la maladie se transmet de vison à vison par contact, morsures et cannibalisme. En 1972, il publie un article où il met en parallèle le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladies qu'il décrit comme des encéphalopathies spongiiformes subaiguës d'origine virale.

En 1976, le prix Nobel de médecine récompense C. Gajdusek pour 20 années de travaux sur les maladies virales à évolution lente. C. Gajdusek pense que l'encéphalopathie transmissible du vison, le kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont une origine commune : la tremblante du mouton. Pourtant, les enquêtes épidémiologiques ne confirment pas cette hypothèse.

L'étude épidémiologique entreprise antérieurement par V. Zigas et C. Gajdusek en Nouvelle-Guinée avait montré qu'à partir de 1960 le nombre de morts par kuru avait diminué. L'extinction progressive de la maladie semblait coïncider avec celle des pratiques de rites funéraires cannibales interdits par les autorités à partir de 1955. C. Gajdusek avait assisté à un festin cannibale où femmes et enfants mangeaient cervelle et abats de personnes décédées, tandis que les hommes ingéraient les muscles. Reprenant tous les cas de kuru, V. Zigas et C. Gajdusek ont remarqué qu'ils s'étaient tous produits après un festin cannibale. Le caractère familial de la maladie était patent : seuls les membres de la famille étaient conviés à ce genre de cérémonie. Ingérant les organes les plus contaminés, les femmes et les enfants étaient le plus exposés.

Quant à la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qui a fait l'objet, dans les années 1970, de grandes enquêtes épidémiologiques en France, en Grande-Bretagne,

au Japon, au Chili et en Italie, son incidence était de 0,4 à 1 cas par million d'habitants. Les études épidémiologiques françaises ont été menées par Françoise Cathala, neurologue à l'Hôpital de la Salpêtrière, qui collaborait avec C. Gajdusek et ses collègues.

Au début des années 1970, F. Cathala commence à travailler avec Louis Court, médecin militaire, électrophysiologiste et élève de Latarjet : ils mettent en évidence des anomalies électroencéphalographiques qui précèdent l'apparition des signes cliniques. En 1972, elle entreprend une étude épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob, qu'elle poursuit jusqu'en 1982. Elle réalise également, avec Jacqueline Chatelain, une étude épidémiologique sur la tremblante qui ne montre aucun passage de cette maladie du mouton à l'homme.

Les études épidémiologiques chez l'homme révèlent trois modes possibles d'apparition de la maladie de Creutzfeldt-Jakob : les formes apparemment sporadiques, les formes infectieuses et les formes familiales. Ces dernières ne représentent que cinq à six pour cent de la totalité des cas recensés. Certaines personnes ont été contaminées lors d'une intervention chirurgicale : le premier cas, rapporté en 1974, est celui d'une femme de 55 ans qui a reçu une greffe de cornée prélevée sur une personne décédée. L'incubation de la maladie a duré 18 mois, et le décès est survenu huit mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

D'autres cas ont suivi l'administration d'hormone de croissance extraite d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres (certaines provenant de personnes mortes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob). En mai 1984, à San Francisco, un jeune homme de 21 ans se plaint de vertiges et décède six mois plus tard. L'autopsie révèle des lésions cérébrales compatibles avec une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Il avait été traité par l'hormone de croissance entre 1963 et 1977.

En 1984, deux autres cas sont déclarés aux États-Unis, qui décident, le 19 avril 1985, de suspendre l'administration d'hormone de croissance. Quasi simultanément, un cas est rapporté en Grande-Bretagne. Une enquête rétrospective révèle un premier cas en 1979. En 1993, Clarence Gibbs, dans le laboratoire de C. Gajdusek, montre que l'hormone de croissance d'origine humaine peut déclencher une maladie de Creutzfeldt-Jakob : il injecte à des singes-écureuils de l'hormone qui provient de lots américains datant d'avant 1985 et les rend malades.

En France, Annick Alperovitch, à l'Hôpital de la Salpêtrière, entreprend des études épidémiologiques sur les patients traités par l'hormone de croissance. L'enquête publiée en 1989 montre qu'aucun cas suspect n'a pu être identifié chez les 1 698 personnes traitées par l'hormone de croissance entre 1959 et 1985. Les premiers cas sont mis en évidence en 1989, une vingtaine sont recensés en 1993, et 34 en 1995. Aux États-Unis et en Grande-Bretagne, les traitements utilisant l'hormone de croissance sont interrompus ; ils ne seront repris qu'après la mise au point, en 1986, de l'hormone fabriquée par génie génétique. En France, les traitements en cours ne sont pas arrêtés, et ce n'est qu'en 1988 que l'hormone biosynthétique est prescrite.

Dans les années 1980, le manque de précautions dans la sélection des prélèvements d'hypophyses entraîne une contamination des personnes traitées. En 1995, sur les 52 cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob répertoriés dans le monde, 34 sont français.

Le fait que les hypophyses étaient prélevées dans les services de neurologie aurait dû inciter à une prudence extrême, puisque les personnes atteintes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob y sont hospitalisées. Par ailleurs, on savait depuis longtemps que l'agent responsable de ce type de maladie est très résistant. L'organisation française en charge du traitement par l'hormone de croissance impliquait l'association France-Hypophyse, l'Institut Pasteur et la Pharmacie centrale des hôpitaux de l'Assistance publique de Paris. L'enquête menée en 1992 par l'Inspection générale des affaires sociales souligne que la collecte et les prélèvements des hypophyses n'ont pas été faits selon les règles de sécurité. En 1993, plusieurs responsables ont été mis en examen pour homicide involontaire. Cette affaire allait être suivie, en 1996, de la crise internationale liée à l'encéphalopathie spongiiforme bovine.

L'encéphalopathie spongiforme bovine apparaît pour la première fois au Royaume-Uni en novembre 1986. Des examens histologiques du cerveau des animaux atteints révèlent des lésions caractéristiques de la tremblante du mouton. Une enquête épidémiologique montre, en 1988, que les farines d'origine animale incorporées dans la ration alimentaire des ruminants est à l'origine de l'épidémie. En 1980, le mode de fabrication de ces farines avait été modifié, par souci de rentabilité.

LA CRISE DE 1996

Une commission d'étude, présidée par un zoologue d'Oxford, Richard Southwood, est nommée en 1988. Dans ses conclusions, publiées en 1989, cette commission estime peu probable que l'encéphalopathie spongiforme bovine soit transmissible à l'homme, puisque, jusqu'alors, personne n'a décrit de pathologie liée à la consommation de viande d'animaux atteints de la tremblante (à cette occasion, nous avons appris que depuis longtemps nous mangions sans le savoir de la viande en provenance de moutons malades et nous continuons d'ailleurs à le faire).

Le fait qu'une barrière d'espèce avait été franchie – la maladie passant du mouton à la vache –, n'inquiète guère la commission, qui n'envisage pas que la maladie puisse passer de la vache à l'homme. Compte tenu de l'ampleur de l'épizootie qui touchait les bovins britanniques, il est étonnant qu'aucune expérience de transmission de la maladie au chimpanzé n'ait été tentée, ou que, si de telles expériences ont été faites, leurs résultats n'aient pas été communiqués.

C'est en juillet 1990 qu'un article publié dans la revue médicale *The Lancet* évoque l'éventualité d'une telle transmission à l'homme. Avant même la parution de cet article, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes de Bruxelles interroge la Commission interministérielle française pour savoir s'il y a lieu d'interdire la totalité des farines animales destinées à l'alimentation du bétail. En juin 1990, la Commission de Bruxelles préconise l'interdiction de ces farines pour les seuls bovins, mais le comité vétérinaire de la Communauté européenne estime qu'en l'état des connaissances les animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine ne sont pas dangereux pour la santé humaine.

Les Britanniques étant de plus en plus nombreux à bannir le bœuf de leur alimentation, le premier Ministre John Major et le ministre britannique de la Santé, Stephen Dorell, tentent de rassurer la population en affirmant, en décembre 1995,

qu'il n'y a «aucun risque envisageable». Pourtant, le 20 mars 1996, S. Dorell annonce officiellement que, sur dix personnes atteintes d'une nouvelle forme de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, huit sont décédées. Il reconnaît ainsi la possible transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme. L'article scientifique correspondant à cette annonce paraît le 6 avril 1996 dans la revue *The Lancet*. La maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique atteint des personnes jeunes (de moins de 30 ans, en moyenne) qui présentent des symptômes proches de ceux du kuru.

L'annonce britannique déclenche une crise européenne : le marché de la viande s'effondre, les instances européennes s'affolent. Dès le 22 mars, la France décide un embargo sur les importations de viande bovine et d'animaux vivants en provenance du Royaume-Uni. Le 27 mars, l'Union européenne met en place un embargo total sur tous les bovins et sur les produits dérivés. Les conséquences sociales, économiques et politiques de cette crise sont considérables : inquiétude des consommateurs, baisse du prix de la viande, abattage massif du bétail, etc.

En France, à la suite de la mise en place, le 17 avril 1996, d'un comité d'experts sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles, un rapport de synthèse est remis en septembre au gouvernement français. Il précise que ces encéphalopathies «sont probablement la conséquence de l'infection par des agents dont les propriétés sont totalement atypiques et les distinguent des autres micro-organismes». C'est pourquoi ils sont dénommés «agents transmissibles non conventionnels».

Différentes hypothèses sur la nature de l'agent responsable des encéphalopathies spongiformes transmissibles sont évoquées : virales, protéiques et mixtes. L'absence de particules virales spécifiques, l'insensibilité des fractions infectieuses aux ultraviolets et nucléases et l'absence de réaction immunitaire vont à l'encontre de l'hypothèse virale. Toutefois, la nature rétrovirale de l'agent infectieux a été avancée, car certains rétrovirus

créent des modifications membranaires sans activer le système immunitaire.

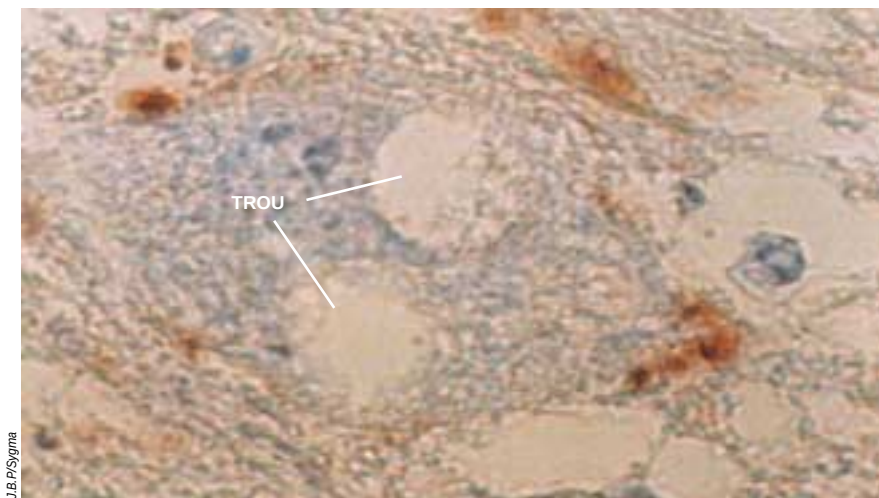
Depuis près de 20 ans, Stanley Prusiner, à l'Université de San Francisco, explore l'hypothèse protéique. En 1981, à partir d'extraits hautement purifiés de cerveaux de hamsters inoculés avec l'agent de la tremblante, il démontre, avec son équipe, que l'infectiosité de cet agent dépend d'une protéine hydrophobe. En 1982, il montre que les dépôts retrouvés dans les cerveaux d'animaux malades sont en grande partie constitués de cette protéine, considérée comme le principal constituant de la particule infectante. L'hypothèse protéique de Prusiner est confortée par le fait que les fractions infectieuses les plus purifiées sont presque exclusivement constituées d'une protéine, nommée «prion» ou PrP, dont un changement de conformation (ou arrangement spatial) semble lié à l'apparition d'une encéphalopathie spongi-



4. CARLETON GAJDUSEK (au premier plan) essaie de comprendre l'origine de l'épidémie de kuru qui frappe la population des Fores, en Nouvelle-Guinée, et répertorie les prélèvements sanguins qui ont été effectués sur ce groupe ; chacun présente un tube contenant le prélèvement qui sera analysé, à la recherche de l'agent pathogène.

forme. Cet agent transmissible non conventionnel dérive d'une protéine cellulaire normale, la PrP-c, surtout présente, chez les personnes saines, à la surface des neurones. Chez les personnes infectées, la forme pathogène s'accumule dans le cytoplasme des neurones. Cette forme ne diffère de la protéine normale que par des modifications de conformation, qui la rendent plus résistante, notamment à l'action destructrice de certaines enzymes.

La forme pathogène de la PrP (PrP-Sc) serait capable de déclencher le changement de conformation de la protéine normale. Cette modification se propagerait de proche en proche, conduisant à



J.B. P. Sigma

5. UNE COUPE HISTOLOGIQUE montre que ce cerveau est parsemé de trous, où le tissu cérébral et les neurones ont été détruits. Cet aspect «spongieux» est caractéristique de la tremblante chez le mouton et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme.

l'association de deux molécules PrP-Sc. S. Prusiner développe ainsi le concept de maladie post-transcriptionnelle, c'est-à-dire due non pas à la synthèse (ou transcription) de la protéine, mais à un désordre de l'ingénierie de la synthèse protéique aboutissant à l'accumulation d'une protéine normale sous une forme biochimique pathologique. Les molécules chaperonnes qui participent à un repliement correct des protéines participeraient aux mécanismes de la conversion pathogène.

Dans l'hypothèse du «virino» proposée par l'équipe anglaise de A.G. Dickinson, les agents infectieux seraient des particules constituées d'une information génétique propre, entourée de molécules fabriquées par l'hôte, ce qui expliquerait l'absence de réactions immunitaires ; mais la molécule support de l'information génétique n'a toujours pas été identifiée.

Proposée par Charles Weissmann en 1991, la théorie de l'«holopron» fait une synthèse qui tient compte de l'ensemble des données. L'agent infectieux, l'holopron, serait constitué de l'association d'un petit acide nucléique, le «copron», dont la nature reste à préciser, avec l'«apopron» (la protéine PrP pathogène). Dans ce modèle, le copron serait responsable de la variabilité de la souche, et l'apopron des phénomènes neuropathologiques qui entraînent la mort neuronale.

Des travaux sur la levure confortent l'hypothèse du prion : des protéines s'y comportent comme des éléments génétiques héréditaires, qui peuvent acquérir une nouvelle conformation et contraindre d'autres protéines du même type à adopter la même conformation. Dans un article publié en 1997, l'équipe de Dominique Dormont, du CEA, à Saclay, avance pourtant que l'encéphalopathie spongiforme bovine peut être transmise à des souris par injection dans le cerveau

d'extraits de cerveaux où la protéine pathogène est indétectable ; l'hypothèse d'un agent infectieux inconnu est relancée. D. Dormont, médecin militaire, a été l'élève de Louis Court, lui-même élève de Latarjet. L'implication des médecins militaires dans les recherches sur les encéphalopathies spongiformes bovines est caractéristique du paysage français. Les grands organismes de recherche hésitant à impliquer leurs chercheurs dans ce type de travaux, les militaires ont investi ce secteur.

LES INCERTITUDES

Depuis 1996, de nombreuses recherches sur les encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles ont été entreprises, mais ces maladies soulèvent encore de nombreuses questions. Les moutons atteints aujourd'hui de tremblante ne sont-ils pas malades à cause de l'ingestion de farines contaminées par l'agent infectieux de l'encéphalopathie spongiforme bovine ? Dans ce cas, l'ingestion de mouton atteint de tremblante ne risque-t-elle pas de produire, à long terme, chez l'homme, une maladie de Creutzfeldt-Jakob ? Faute de réponse à cette question, du moins faudrait-il analyser les tissus nerveux des moutons atteints de tremblante pour vérifier que l'agent infectieux n'est pas d'origine

bovine. Si la tremblante se révélait être d'origine bovine, des mesures sanitaires devraient être prises, afin que cette pathologie ne se propage pas. Par ailleurs, pourquoi n'a-t-on jamais pris les mesures nécessaires pour enrayer l'épizootie de tremblante ?

Une mise en perspective historique révèle les faiblesses du système de vigilance et la fâcheuse tendance des responsables politiques à vouloir nier les problèmes tant qu'une crise médiatique n'a pas éclaté. Ne considérer que des intérêts à court terme conduit inévitablement à délaisser des sujets de recherche qui paraissent dénués d'intérêt, mais qui, à long terme, peuvent se révéler cruciaux. À trop vouloir canaliser la recherche, le risque est réel d'aboutir à une concentration excessive des financements dans un nombre restreint de secteurs, et de laisser démunis ceux qui s'intéressent à des thèmes moins à la mode.

L'histoire des contaminations par l'hormone de croissance et de la crise de la «vache folle» révèle les failles d'un système qui ne réagit que lorsque les dégâts sont déjà importants. Tant que les doutes restent confidentiels et ne sont pas relayés par les médias, les actions publiques ont des difficultés à se mettre en place, les intérêts économiques prenant le pas, dans un premier temps, sur toute autre considération. Lorsqu'une crise sanitaire éclate, les médias critiquent les responsables politiques, et les décideurs tentent de rassurer, expliquant que le risque zéro n'existe pas, que la panique n'est pas de mise et que le tabac ou la voiture sont autrement dangereux.

Les relations entre responsables politiques et citoyens reposent sur un principe de confiance qui, lorsqu'il est mis en défaut, remet en question la légitimité des décideurs et des experts. Pour permettre le retour de la confiance, de nouvelles pratiques devraient se généraliser : l'accès à une meilleure information, la transparence des mécanismes de décision dans les situations de risque, l'encouragement à la pluralité des recherches et la mise en place de systèmes d'expertise indépendants fonctionnant en permanence et diffusant largement leurs conclusions.

Brigitte CHAMAK est biologiste et historienne des sciences (unité INSERM U158, à l'Hôpital des Enfants malades).

S. PRUSINER, *Les maladies à prions*, in *Pour la Science*, n° 209, pp. 42-50, mars 1995.

S. PETITJEAN, *La crise de la «vache folle»*, Les dossiers de l'environnement de l'INRA : Vache folle, n° 13, 1996.

P. BEAUVAIS et **T. BILLETTE DE VILLEMEUR**,

Maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres maladies à prions, Médecine-Sciences, éditions Flammarion, 1996.

C. LASMÉZAS et al., *Transmission of the BSE Agent to Mice in the Absence of Detectable Abnormal Prion Protein*, in *Science*, vol. 275, pp. 402-404, 1997.

J.-P. DESLYS, *Les maladies à prions*, in *Les sociétés cellulaires*, dossier *Pour la Science*, pp. 110-116, avril 1998.



Plus de goût

HERVÉ THIS

Comment on emprisonne des molécules aromatiques pour les faire mieux percevoir.

Certaines recettes classiques apparaissent paradoxales. Ainsi, pour faire un salmis de canard, le cuisinier lève d'abord les magrets et les cuisses, qu'il fait rôtir ; puis il confectionne une sauce à goût de canard en cuisant dans de l'eau les parures et les os, plus quelques légumes et herbes aromatiques. Pourquoi cette redondance ? On peut supposer que les molécules aromatiques et sapides, caractéristiques du goût de canard, sont retenues différemment par la chair et par la sauce : se libérant à des moments différents, elles donnent ainsi de la longueur en bouche.

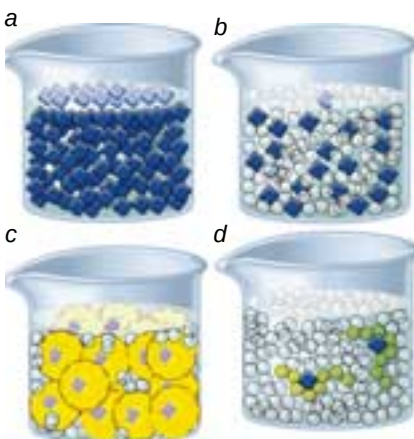
Le problème du piégeage des arômes s'est aiguïté depuis que l'industrie agro-alimentaire utilise la technique de cuisson-extrusion : dans ce procédé repris de l'industrie des polymères, on utilise un long cylindre, où tourne une vis, comme dans un hachoir à viande, mais dont le pas diminue. Quand on y introduit un mélange de solides ou de liquides, il est fortement comprimé, si bien qu'en sortie, l'eau brusquement détendue s'évapore : l'aliment «souffle». C'est ainsi que sont fabriqués bien des biscuits d'apéritifs.

Cette détente se fait au détriment du goût, car les molécules aromatiques sont entraînées par l'eau qui s'évapore. Diverses sociétés pulvérisent des arômes sur les biscuits extrudés après leur confection, mais le procédé est coûteux, et l'on cherche plutôt à déclencher, dans l'extrudeur, des réactions chimiques qui engendreraient des molécules aromatiques, ou bien à piéger les molécules volatiles.

Comment piéger des molécules ? Dans la sauce pour salmis de canard, la cuisson longue des parures et des os dans de l'eau, avec des légumes, a pour effet d'extraire la gélatine présente dans la peau, les tendons et des os, mais, aussi, d'effectuer une décoction qui, les chimistes le savent bien, extrait les molécules aromatiques ou sapides présentes dans les matières animales et végétales. Ainsi les molécules aromatiques sont dans deux environnements physico-chimiques distincts : dans la chair, elles sont principalement dissoutes dans les graisses, qui sont elles-mêmes dispersées entre les cellules musculaires ;

dans la sauce, elles sont en solution. En bouche, ces molécules sont libérées différemment, de sorte que le goût de canard est plus durable.

Rationalisons. Si la longueur en bouche d'un plat tient à la libération plus ou moins forte des molécules aromatiques ou sapides, comment pourrions-nous maîtriser cette libération ? Par la maîtrise de l'environnement des molécules aromatiques. À l'état pur, ces molécules ont une volatilité forte : la pression de vapeur saturante augmente avec la température. Le cuisinier pourra varier la volatilité en répartissant les molécules aromatiques dans des morceaux à différentes températures.



Les molécules aromatiques sont différemment perçues quand elles sont à l'état pur (a), en solution (b), en émulsion (c) et complexées (d).

Puis ces molécules peuvent être placées en solution : la volatilité dépend alors des solvants (eau, alcool, huile), parce que les molécules se lient plus ou moins aux molécules du solvant (ainsi les huiles saturées et les huiles insaturées retiennent différemment des molécules en solution).

Comment ralentir davantage l'évaporation des molécules volatiles ? Il suffit de placer ces molécules en présence de grosses molécules avec lesquelles elles se lieront. Par exemple, on sait que l'iode colore en bleu les aliments qui contiennent de l'amidon, parce que les molécules d'amylose, dans l'amidon (de longues chaînes composées de molécules de glu-

cose enchaînées) s'enroulent en hélice autour de l'iode. Plus généralement, en solution dans l'eau, l'amylose s'enroule autour des molécules hydrophobes, telles que sont beaucoup de molécules aromatiques. L'amylose n'est pas la seule molécule à s'enrouler ainsi, loin s'en faut : la gélatine a également cette action. D'où son utilité dans les sauces ! Plus généralement, des polymères flexibles bien choisis peuvent se lier aux molécules aromatiques pour ralentir leur libération.

La compartimentation est un autre moyen, plus radical, de retenir des molécules. Les fines herbes, par exemple, ne libèrent leurs molécules aromatiques que lorsque leurs cellules sont rompues, en bouche. Les émulsions (dispersions d'huile dans l'eau ou d'eau dans l'huile), les mousses, les gels, les pâtes, sont des systèmes du même type. Dans la même veine, les cuisiniers pourraient également utiliser des liposomes, sortes de «cellules artificielles» composées par l'assemblage de molécules analogues aux molécules des membranes cellulaires. De cette micro-compartimentation, passons à la macro-compartimentation : c'est la farce, le fourrage, classiquement utilisés en cuisine.

Enfin, on peut retenir les arômes en les captant dans la masse des aliments : une viande que l'on marine ou une viande qui cuit dans un bouillon parfumé s'enrichissent, dans leur masse, de molécules aromatiques du bouillon. Les techniques utilisées sont alors la décoction, l'infusion, la macération.

Ainsi bien des moyens permettent de retenir plus ou moins les arômes, afin de les libérer à des temps différents de la dégustation. Ne nous privons pas pour autant du plaisir de libérer des arômes différents à des temps différents : ainsi le cuisinier peut créer des «vagues de goût» qui rappelleront ces grands vins qui «font la queue de paon».

Prochain rendez-vous France Info et Pour la Science le 22 février 1999, avec la chronique Info Sciences de Marie-Odile Monchicourt.