Quelles limites éthiques à la communication dans le domaine biomédical de Défense ?

J.-N. Tournier

Résumé

La communication dans le domaine biomédical de Défense affronte une problématique singulière car certaines données sont à usage dual : elles sont cruciales pour l'avancée de la connaissance, mais peuvent être appliquées pour créer des agents super-pathogènes. Ce problème a reçu une attention particulière après les attentats bioterroristes de 2001. L'avènement de la génétique inverse en virologie et de la biologie de synthèse plus largement ouvre de nouvelles menaces. La publication de certains résultats devient problématique. Ces problèmes sont devenus médiatiques à l'automne 2011 avec l'affaire du virus H5N1 dont certaines mutations rendaient le virus hautement virulent. Il y avait là toute l'information pour construire un nouveau virus pandémique. Les articles ont d'abord été censurés. Après une violente campagne qui a vu s'affronter les tenants d'une libre science, à ceux d'un contrôle aigu de l'information scientifique, ces articles ont fait l'objet d'une publication non seulement intégrale, mais hautement publicisée jusque dans les médias généraux. Cette affaire illustre les difficultés que peut rencontrer la recherche biomédicale de Défense dont les enjeux éthiques doivent être évalués et discutés ouvertement avant que les problèmes ne surgissent.

Mots-clés : Éthique. Publication. Recherche. Virus H5N1.

Abstract

What are the ethical boundaries in scientific communication in defense biomedical field?

Communication in Biomedical Defence faces a unique problem because some data can be used in two ways: they are crucial to the advancement of knowledge, but can be used to create super-pathogens. This problem has received special attention after the bio-terrorist attacks of 2001. The advent of reverse genetics, virology and synthetic biology result in new threats. The publication of some data becomes problematic. These issues have come into the light in Autumn 2011 with the case of the H5N1 virus, certain mutations of which made it a highly virulent virus. All the information to build a new pandemic virus was in the manuscript. The articles were first censored. After a violent campaign that confronted the advocates of free science, those with acute control of scientific information, these articles were published not only fully, but were even largely advertised in the general media. This case illustrates the difficulties which Biomedical Defence faces, the ethical issues which need to be assessed and discussed openly before problems arise.

Keywords : Ethics. H5N1Virus. Publication. Research.

Introduction

La communication fait partie intégrante de la dimension du métier de chercheur, dans la mesure où la connaissance produite par l'activité de recherche ne fait sens que parce qu'elle est *in fine* mise à la disposition de la communauté scientifique, et plus largement disponible à l'humanité. La communication est donc l'étape ultime du long processus de production scientifique. Les exemples sont nombreux, nous ne citerons ici que les plus paradigmatiques. Les travaux d'Isaac Newton n'ont donné lieu à une révolution conceptuelle que parce qu'ils ont été publiés dans son ouvrage « *Naturalis Principia Mathematica* ». Il en est de même pour les travaux novateurs et révolutionnaires de Louis Pasteur qui ont ouvert la voie à la microbiologie et l'immunologie, ou de James Watson et Francis Crick en découvrant la structure de l'ADN (1) ont jeté les bases de la biologie moléculaire. Il n'est pas en réalité d'activité scientifique qui soit déconnectée de l'activité de communication. En

J.-N. TOURNIER, médecin en chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce.
Correspondance : Monsieur le médecin en chef J.-N. TOURNIER, chef du département des maladies infectieuses, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny sur Orge Cedex.
E-mail : jntournier@gmail.com

pratique, il existe plusieurs niveaux de communication possible pour le chercheur en fonction du public visé. La communication à travers les grands médias généralistes en est le premier type. Il s'agit d'un mode très particulier dans lequel le message scientifique est vulgarisé voir gommé pour laisser place au spectaculaire des résultats. Il en est ainsi de la découverte du « boson de Higgs » publiée dans les médias généralistes avant les résultats scientifiques. Ce type de communication sert plus les intérêts financiers de la recherche qui doivent se justifier par des résultats spectaculaires quand les investissements humains et matériels sont énormes. La diffusion de l'information n'est en général pas réalisée par les scientifiques eux-mêmes mais par des cellules de valorisation des grands instituts ou des journalistes scientifiques. Ce mode de transmission de l'information dans les médias sera exclu de notre analyse. Le deuxième grand mode de communication s'établit lors d'activité d'enseignement de chercheurs. Dans ce cas, la communication a vertu pédagogique. Elle peut porter sur des résultats de recherche. Ils sont alors utilisés pour illustrer un raisonnement ou une démonstration, mais ne font pas l'objet d'une analyse critique et détaillée. Il s'agit là encore d'un cas particulier qui ne sera pas analysé dans cet article. La communication scientifique s'inscrit dans une démarche singulière entre l'auteur et le lecteur à travers un médium particulier et unique : la revue scientifique. Ces revues désormais nombreuses fonctionnent toutes sur des critères standardisés. Nous verrons dans une première partie les principes et contraintes de la communication scientifique, avant de voir comment les avancées de la biologie ont créé de nouvelles contraintes de communication qui seront analysées à partir de l'exemple paradigmatique de publication duale sur le virus de la grippe H5N1.

La communication scientifique : principes et contraintes

Les résultats de la recherche scientifique se diffusent par l'intermédiaire de revues scientifiques spécialisées dites « à comité de lecture » sous forme d'articles. La validité des résultats est évaluée à deux niveaux. À un premier niveau l'éditeur en chef ou un membre de l'équipe éditoriale vérifie l'adéquation des résultats avec le champ couvert par la revue. S'il juge l'article potentiellement intéressant, il l'envoie à plusieurs référés. À ce deuxième niveau d'évaluation, les référés sont chargés de donner leur avis sur la qualité du travail et la pertinence de sa publication. Il s'ensuit le plus souvent une navette entre les auteurs et les référés qui aboutit à la décision de l'éditeur d'accepter le manuscrit dans sa forme initiale (rarement) ou modifiée (le plus souvent) ou de rejeter l'article. Ainsi, aucun article n'est publiable sans une vérification des critères scientifiques minimums propres à chaque journal. Comme les journaux luttent entre eux pour élargir leur lectorat et leur taux de citation, aucun comité éditorial n'a intérêt à laisser passer un article de médiocre qualité.

Ce contrôle de qualité de la communication scientifique permet de vérifier que les propositions et les résultats répondent bien aux critères de falsifiabilité émis par Karl Popper dans sa « Logique de la découverte scientifique » (2).

Dans le processus de genèse de la connaissance scientifique, la publication dans une revue à comité de lecture est une étape importante, mais nullement définitive. L'acceptation des résultats dans le corpus scientifique nécessite la reproduction des résultats par une (ou plusieurs) équipe indépendante. Cette étape est indispensable. C'est pourquoi la publication *in extenso* des matériels et méthodes, ainsi que la mise à disposition de tous les outils créés au cours de l'expérimentation fait partie des critères de publication requis par toutes les revues à comité de lecture. La solidité de résultats dépend de leur reproductibilité.

Mais la production de la connaissance n'est pas pour autant un processus circulaire de reproduction permanente de résultats antérieurs. Les progrès dépendent de la mise à disposition de données nouvelles propres à permettre l'élaboration de nouveaux paradigmes. Thomas Kuhn proposait ainsi que le progrès de la connaissance procède de révolutions conceptuelles, liées à la production de résultats en désaccord avec les paradigmes ambiants (3). Quand les preuves se multiplient quant à la fragilité des paradigmes ambiants, ceux-ci sont abattus et de nouveaux paradigmes sont élaborés qui permettent de rendre compte de l'ensemble des données scientifiques.

Le processus de genèse de la production scientifique et de publication, n'est pas non plus exempt de contraintes. Ces contraintes peuvent être de nombreuses origines. La première contrainte est la nécessité de trouver des fonds dans un environnement de plus en plus compétitif. Cette compétition aboutit à une course à la publication dont l'essence est rappelée par le célèbre aphorisme « *Publish or perish* ». La deuxième contrainte est constituée par l'environnement culturel dans lequel évolue le scientifique. En fonction de la culture, un certain nombre de barrières peuvent exister de manière consciente ou non. Enfin, un dernier élément important est l'environnement administratif, réglementaire et légal qui peut autoriser des travaux dans un pays mais l'interdire dans un autre.

Cette diversité de contraintes n'est pas sans pousser certains médecins, chercheurs, scientifiques à la faute dans le combat pour publier. Ainsi, un certain nombre d'affaires éthique célèbres ont secoué le monde de la science à travers des publications qui se sont avérées être des entreprises de fraude ou d'invention de résultats. Les revues les plus sérieuses et les plus prestigieuses ne sont pas à l'abri de ce genre d'écueil, ainsi il suffit de rappeler l'affaire de la mémoire de l'eau de professeur Benvéniste en France publiée dans la revue « Nature » (4), ou l'affaire du professeur Hwang en Corée du sud qui prétendait avoir cloné des êtres humains publiées dans la revue « Science » (5, 6). Ces affaires ont fait l'objet de nombreuses publications (7) et discussions détaillées (8), aussi nous ne discuterons pas plus avant ces aspects qui ne sont pas particuliers à la problématique biomédicale de Défense.

Les recherches dans le domaine biomédical de Défense peuvent être confrontées à des problématiques éthiques singulières du fait du caractère dual de certains travaux, c'est-à-dire de résultats qui peuvent à la fois améliorer le traitement et la prévention des maladies ou bien augmenter les capacités létales ou morbides des armements. Ce phénomène a pris un tour particulièrement virulent avec le développement de la génétique inverse à l'orée des années 1970 dans le domaine de la virologie. Depuis, les techniques se sont perfectionnées avec les capacités de séquençage d'espèce disparues comme les mammouths (9) ou l'homme de Néanderthal (10), mais aussi de pathogènes hautement virulent comme le virus de la grippe de 1918 (11), ou de la peste noire (12). Cette science nouvelle que nous avions proposé de baptiser paléogénomique a permis en association avec la génétique inverse de recréer de novo le virus de la grippe de 1918 (13). La potentialité de recréer une bactérie comme celle de la peste noire menace, comme l'équipe de Craig Venter en a démontré la faisabilité potentielle dans une d'autres espèces procaryotes (14-16). Enfin, un élément nouveau s'inscrit dans le paysage avec l'avènement de la biologie de synthèse (17). Ce domaine entièrement nouveau de la biologie se propose de créer *ex-nihilo* des espèces entièrement nouvelles. Les outils s'améliorent et la création et le maniement de génome complet ne devient plus une lointaine utopie (18, 19). Ces nouvelles technologies ne sont pas sans soulever des potentialités de mésusage importantes qui ont été analysées par de nombreux comités d'éthique (20) et commission parlementaires (21).

De la génétique inverse à la biologie de synthèse : émergence de nouvelles menaces ?

La virologie a connu une véritable fracture conceptuelle et factuelle en 1978 avec l'établissement par l'équipe de Charles Weissmann de l'université de Zürich du concept opérant de génétique inverse. Le travail avait pour objet un virus de bactérie très utilisé depuis les débuts de la biologie moléculaire pour transduire des gènes : le bactériophage Qβ (22). Ce travail audacieux partait du principe que si toute l'information génétique qui code pour un virus est apportée à une machinerie cellulaire, alors celle-ci doit selon les lois de la génétique « reconstruire » des virions infectieux *ex nihilo*. Le terme « inverse » vient du fait que ce mode de production part uniquement de l'information génétique encodée dans l'ADN, contrairement à ce qui se passe dans la nature. Jusqu'à cette démonstration, la seule manière de produire un virus était d'infecter des cellules, ici procaryotes, par un autre virus. Charles Weissmann a démontré qu'il suffit de transduire l'information génétique dans une bactérie naïve pour obtenir la production d'un virus complet et infectieux. Une deuxième barrière est franchie trois ans plus tard par David Baltimore (prix Nobel de médecine 6 ans plus tôt pour la découverte de la réverse transcriptase) (23). Il universalise ce principe aux eucaryotes en utilisant le virus de la poliomyélite. Le génome du virus est copié dans un plasmide bactérien. Il fait pénétrer le matériel génétique par transformation à des cellules eucaryotes. Les cellules se mettent à produire des virions. Le virus de la poliomyélite présente plusieurs avantages. Il s'agit d'un des plus petits virus (environ 200 gènes et moins 7,5 kbases) et son génome est à brin d'ARN positif. L'extension de ce résultat à toutes les familles de virus a été plus laborieuse. Certains virus ont des génomes plus encombrants, mais surtout dans de nombreux genres l'information génétique est codée par un brin d'ARN négatif. Dans ce cas, la difficulté réside dans le fait que le brin d'ARN génomique négatif ne peut pas fonctionner comme un ARN messager et n'est donc pas « infectieux ». Une première étape est franchie en 1989, par le groupe de Peter Palese sur le virus de la grippe en montrant que cette stratégie est possible, mais requiert l'aide d'une co-infection par un virus « helper » pour transcrire et traduire l'ARN négatif (24). Finalement, la production d'un virus complet sans aide extérieure à partir d'un ADN complémentaire (ADNc) du brin d'ARN négatif, trans-complémenté avec les ADNc qui codent pour toutes les protéines impliquées dans la réplication et la transcription est réalisée sur le modèle du virus de la rage au génome d'ARN négatif de 12 kbases (25). Cette technique de production de virus s'est depuis largement popularisée. Elle a été appliquée à pratiquement tous les genres de virus (26). En 2002, une autre prouesse a été effectuée sur le virus de la vaccine, le proche cousin du funeste virus de la variole, dont le génome a été inclus sous forme de chromosome bactérien hybride chez *Escherichia coli*, et utilisé pour transfecter des cellules qui se mirent à produire le virus de la vaccine (27). La génétique inverse a diffusé à tous les champs de la virologie. Elle facilite la recombinaison génétique et donc toutes les études de génétique moléculaire et de virulence des virus. De manière incidente, elle a facilité les échanges entre scientifiques qui peuvent s'avérer plus ou moins complexes, en fonction de la virulence des souches, puisqu'il n'est plus besoin d'échanger des virus, mais seulement des plasmides, plus stables et complètement inoffensifs en l'absence de conditions expérimentales. Les potentialités en matière d'utilisation malveillante ont été mises en exergue en 2005, par la publication de la recréation (certains ont utilisé le terme de ressuscitation qui aurait pu s'appliquer si les virus étaient considérés comme des êtres vivants) par génétique inverse du virus de la grippe pandémique de 1918 qui avait tué entre 20 et 50 millions de personnes (28).

Jusque-là, les techniques de génétique inverse restaient limitées à des mains expertes disposant d'une longue expérience et de laboratoires sophistiqués. Les choses auraient pu en rester là, jusqu'à l'émergence d'une nouvelle branche de la biologie, dénommée biologie de synthèse, née de la prolongation de l'ingénierie génétique. Ce champ de la science se propose de créer de manière synthétique des éléments constitutifs du vivant. En 2002, la biologie de synthèse s'invite à la table de la génétique inverse, avec la démonstration qu'il est possible de recréer le virus de la poliomyélite à partir

de séquences d'ADNc synthétique introduites dans un plasmide et transfecté dans des cellules eucaryotes (29). Depuis, la biologie de synthèse avance à marche forcée, jusqu'à l'élaboration ultime d'une cellule vivant, la création de la vie comme l'a clamé Craig Venter en 2010 (18, 19). En fait, ces publications marquent surtout le développement d'outils qui permettent de manipuler aisément de gros génome jusqu'à présent instable.

La publication de tels résultats signifie bien entendu la mise à disposition générale de connaissances qui peuvent permettre la création artificielle des virus les plus agressifs, qui appartiennent à l'arsenal biologique ou bioterroriste, y compris ceux qui ont disparu. Après 2001 et l'utilisation de spores de bacilles du charbon comme arme bioterroriste, la communauté scientifique perçoit ces menaces de manière plus aiguës (30). Parallèlement, en 2001, un autre article fait grand bruit, c'est celui de l'augmentation de la virulence du virus de l'ectromélie (un orthopoxvirus murin de la famille de la variole) par l'introduction d'un gène codant une cytokine, l'interleukine 4 (31). Immédiatement, des voix s'élèvent pour demander au-delà de l'évaluation scientifique des articles, l'évaluation des risques d'utilisation duale de manuscrits litigieux. La connaissance serait utilisée non plus pour améliorer, mais pour nuire. Le 9 janvier 2003, l'Académie des sciences américaines réunit les leaders d'opinion et les éditeurs des principaux médias scientifiques à Washington pour discuter du problème. Le jour suivant les éditeurs prolongent l'atelier pour évaluer entre eux les parades qu'ils doivent apporter à ces problèmes. Le 20 février 2003, ils publient une tribune dans laquelle ils reconnaissent que le bioterrorisme a fait émerger une problématique nouvelle à laquelle les journaux répondront par une évaluation spécifique du risque lié à des connaissances duales (32). Pendant ce temps, un groupe conjoint des deux Académies (sciences et médecine) américaines entame la rédaction d'un rapport sur les biotechnologies à l'ère du bioterrorisme (33). Ce rapport publié en 2004 propose cinq recommandations au gouvernement des États-Unis : (i) éduquer la communauté scientifique au risque bioterroriste émergent à travers les académies et les sociétés savantes internationales ; (ii) évaluer *a priori* les projets scientifiques qui impliquent des agents à risque à travers une grille qui retient les projets dangereux selon six critères (projets visant à rendre un vaccin inefficace, à rendre un agent résistant à un antibiotique ou à un antiviral, à rendre un agent plus virulent, à rendre un agent plus facilement transmissible, à franchir de nouvelles barrières d'espèce, à rendre inefficace le diagnostic ou la détection, à transformer l'agent en arme biologique) ; (iii) évaluer tous les articles avant leur publication ; (iv) créer un Conseil consultatif scientifique national pour la biodéfense (*National Science Advisory Board for Biodefense*, le NSABB) afin d'évaluer les projets et les articles sujets à caution ; (v) donner au NSABB les prérogatives d'évaluation régulière de la législation en matière de biosécurité et de biosûreté ; (vi) demander aux organismes en charge de la sécurité nationale de communiquer avec la communauté scientifique à propos des risques bioterroristes ; (vii) demander à la communauté scientifique de créer un espace de discussion et un forum international de manière à harmoniser la législation internationale en matière de lutte et de prévention contre le bioterrorisme. En 2005, le NSABB est porté sur les fonts baptismaux. Il s'agit d'un panel d'experts, chaque ministère de l'administration américaine y nomme un représentant. Il s'agit donc de facto d'un comité interministériel américain. L'action de ce comité est restée relativement dans l'ombre jusqu'à ce qu'il bute sur des travaux portant sur le virus H5N1 en 2011 que nous allons détailler plus avant.

Éthique et communication scientifique : la connaissance est-elle duale ? Analyse d'un exemple

La prévention de pandémie grippale meurtrière par mutation ou recombinaison de virus aviaire, porcin et humain est une nécessité de santé publique mondiale. En 1997, un virus de type H5N1 aviaire émerge à Hong-Kong. Ce virus zoonotique aviaire peut occasionnellement infecter l'homme (plus de 600 personnes ont été infectées) avec un taux de mortalité supérieur à 60 % équivalent à celui de la grande pandémie de grippe espagnole de 1918. La contamination se fait par des oiseaux infectés, mais jusqu'à présent il n'a pas été décrit de contamination inter-humaine, même si celle-ci a pu ponctuellement être suspectée. Le virus étant très virulent, il possède intrinsèquement un potentiel pandémique, s'il pouvait acquérir au travers de recombinaison le moyen de franchir la barrière d'espèce oiseaux-mammifères. L'histoire commence en septembre 2011 à Malte au congrès sur la biologie des virus grippaux avec la communication du Professeur Ron Fouchier de l'Université Erasmus à Rotterdam qui présente ses travaux. Il montre qu'il est possible de rendre le virus H5N1 transmissible entre mammifères. Ce virus H5N1 hautement pathogène pourrait éventuellement provoquer une nouvelle pandémie humaine. Il annonce que ses travaux font l'objet d'un article scientifique en cours de préparation. Immédiatement la communication est répercutée dans les grands médias généralistes internationaux. L'article du Professeur Fouchier est soumis à la revue américaine « Science ». En parallèle deux semaines plus tôt le Professeur Yoshihiro Kawaoka soumet un article aux résultats similaires à la revue anglaise « Nature ». Comme il s'agit d'un travail dont les données permettent la création d'un virus transmissible à l'homme, il tombe sous la coupe du NSABB, même si la revue anglaise « Nature » n'est pas soumise à la législation américaine. Pour la première fois dans l'histoire de la biologie, le 20 décembre 2011 le NSABB rend un avis négatif sur la publication de ces deux articles et demande une censure des matériels et méthodes et des mutations critiques pour la transmissibilité. Il demande aussi que l'accès à ces données soit restreint uniquement aux équipes qui travaillent sur ce virus ou aux autorités sanitaires. Le premier problème qui émerge est de savoir comment identifier les bénéficiaires et qui va autoriser

et contrôler l'accès aux données sensibles. La décision du NSABB sonne comme un coup de tonnerre dans la communauté scientifique biologique confrontée pour la première fois à une censure étatique. Il y avait un précédent en 1975 à Asilomar avec un moratoire sur les expériences de génie génétique, mais il avait été décidé par l'assemblée des chercheurs. En réponse les professeurs Fouchier et Kawaoka accompagnés par 37 autres chercheurs du domaine décident le 27 janvier 2012 d'un moratoire de deux mois sur les études de transmissibilité du virus H5N1 (34, 35). L'organisation mondiale de la santé (OMS) convoque à Genève une réunion les 16 et 17 février 2012 en invitant les deux auteurs à présenter leurs travaux à un panel de 22 experts de la grippe. Le panel examine les manuscrits ainsi que des données supplémentaires qui avaient été demandées par les référés des revues. Il s'avère que ces données supplémentaires font pencher la bascule en faveur d'une publication intégrale. En effet, le professeur Fouchier avait suggéré lors de son exposé oral à Malte et dans la première version de son article que le virus rendu transmissible restait hautement virulent. Hors une étude complémentaire montre que le virus H5N1 artificiellement créé est devenu transmissible, mais n'entraîne pas la mort des furets. Le panel d'expert comprend que les manuscrits ne décrivent pas la construction d'une « bombe biologique », comme initialement évalué. Ils rendent un avis positif à la publication *in extenso* des résultats. Pris dans la tourmente médiatique et averti de ces nouvelles données, le NSABB réévalue les manuscrits en mars 2012. Le 30 mars, il renverse sa décision de décembre et autorise finalement la publication *in extenso* des deux articles qui paraissent en mai pour l'article de Kawaoka dans « Nature » (36), et en juin pour l'article de Fouchier dans « Science » (37). La communauté scientifique peut enfin avoir accès aux données. Kawaoka avait créé un virus synthétique hybride entre le virus H1N1 de 2009 avec le segment de gène qui porte l'hémagglutinine du H5N1 sur lequel il montre que quatre mutations sont suffisantes pour rendre le virus transmissible (36). Le virus créé est entièrement artificiel et le mutant est atténué, ce qui a rendu cet article moins sensible que celui de Fouchier. Par contre, l'équipe hollandaise était partie d'une souche qui avait tué un indonésien (37). Ils ont introduit des mutations dans l'hémaglutinine, puis dans la polymérase pour qu'il se réplique aux températures froides des voies aériennes de mammifères. N'obtenant pas le mutant recherché, l'équipe de Fouchier se lance dans des expériences de « passage » sur dix furets qui sont infectés et dont les souches sont récupérées pour infecter les suivants. Fouchier avait décrit cette expérience à Malte en utilisant le terme « *Really stupid approach* », ce qui avait été interprété par les anglophones comme une marque de regret, alors que dans l'esprit de Fouchier cela ne voulait traduire qu'il ne s'agissait que d'une approche simpliste mais éprouvée. Il en résulta un virus capable de se transmettre d'un animal à l'autre par voie aérienne. Avant la publication de l'article, les médias avaient annoncé que cinq mutations (3 qui avaient été introduites et 2 provoquées par le passage) étaient suffisantes pour rendre le virus transmissible, mais la réalité est plus complexe (37). Les mutants créés portaient au moins neuf mutations dont cinq étaient partagées. Ces données permettent bien évidemment de mieux surveiller les virus H5N1 qui circulent chez les oiseaux dans la nature, afin d'identifier l'émergence de souches dangereuses.

La polémique ne s'est pas éteinte avec la publication des deux études. Le moratoire volontaire sur les nouvelles études de transmissibilité du virus H5N1 initialement prévu pour durer 60 jours s'est prolongé plus d'un an, le temps pour l'OMS et les grandes organisations de recherche de produire des recommandations pour travailler dans des conditions de sécurité optimale. Les auteurs suggèrent de travailler au moins dans des laboratoires de types NSB3 + ou NSB4 pour certains pays (Canada) (38, 39).

Enfin, cette polémique ne s'est pas éteinte, puisque les mêmes auteurs ont signé une lettre dans « Nature » et « Science » pour réclamer des études de gain de fonction (*gain of function ou GOF*) incluant l'induction de la transmissibilité à l'homme et de la résistance aux antiviraux sur le nouveau virus émergent H7N9 (40). Mais les études de GOF ne font pas l'unanimité dans la communauté scientifique et le débat est loin d'être éteint (41).

Conclusion

Les difficultés éthiques liées à la communication scientifique de données à double usage ont donc débouché sur un débat éthique beaucoup plus large : dans quelles conditions de sécurité mener de telles expérimentations ? Ces expérimentations doivent-elles être menées et constituent-elles un danger pour l'humanité ? Il devient clair que ces questions doivent être évaluées par de nouveaux dispositifs qui ne doivent pas dépendre de la bonne volonté d'une seule puissance étrangère. Ces questions éthiques doivent être prises en compte par les chercheurs et intégrées bien avant le processus final de communication.

Remerciements : Dr Fréderic Iseni pour les discussions que nous avons eues sur l'histoire de la génétique inverse chez les virus.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Watson, JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids ; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature, 1953 ; 171 (4356) : 737-8.
2. Popper K. La logique de la découverte scientifique1935 : Payot.
3. Kuhn TS. La structure des révolutions scientifiques1975, Paris : Flammarion. 247.
4. Davenas E, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. Nature, 1988 ; 333 : 816-8.
5. Hwang, WS, et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. Science, 2004 ; 303 (5664) : 1669-74.
6. Hwang, WS, et al. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. Science, 2005 ; 308 (5729) : 1777-83.
7. Fagot-Largeault A. Petites et grandes fraudes scientifiques. In Les conférences du collège de France : l'éthique du chercheur face à la mondialisation. 2010. Paris.
8. Tournier JN. Le vivant décodé 2005, Paris : EDP Sciences.
9. Horimoto T, et al. Enhanced growth of seed viruses for H5N1 influenza vaccines. Virology, 2007 ; 366 (1) : 23-7.
10. Muramoto Y. et al. Molecular characterization of the hemagglutinin and neuraminidase genes of H5N1 influenza A viruses isolated from poultry in Vietnam from 2004 to 2005. The Journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science, 2006 ; 68 (5) : 527-31.
11. Kashima Y, et al. Intranasal administration of a live non-pathogenic avian H5N1 influenza virus from a virus library confers protective immunity against H5N1 highly pathogenic avian influenza virus infection in mice : comparison of formulations and administration routes of vaccines. Vaccine, 2009 ; 27 (52) : 7402-8.
12. Ozawa M, et al. An adenovirus vector-mediated reverse genetics system for influenza A virus generation. Journal of virology, 2007 ; 81 (17) : 9556-9.
13. Tournier JN, Garin D. Deadly « paleoviruses » : a bioweapon Pandora's box ? The Lancet infectious diseases, 2006 ; 6 (5) : 254-5.
14. Zaki AM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. The New England journal of medicine, 2012 ; 367 (19) : 1814-20.
15. Verhagen JH, et al. Avian influenza a virus in wild birds in highly urbanized areas. PloS one, 2012 ; 7 (6) : e38256.
16. Neumann G, et al. Egyptian H5N1 influenza viruses-cause for concern ? PLoS pathogens, 2012 ; 8 (11) : e1002932.
17. Kida H, et al. Isolation and identification of paramyxoviruses from Japanese buntings (Emberiza spodocephala) and ducks (Anas crecca and Anas penelope). Nihon juigaku zasshi. The Japanese journal of veterinary science, 1982 ; 44 (2) : 317-23.
18. Hofle U, et al. Tissue tropism and pathology of natural influenza virus infection in black-headed gulls (Chroicocephalus ridibundus). Avian pathology : journal of the WVPA, 2012 ; 41 (6) 547-53.
19. Bodewes R, et al. *In vitro* assessment of the immunological significance of a human monoclonal antibody directed to the influenza a virus nucleoprotein. Clinical and vaccine immunology : CVI, 2013 ; 20 (8) : 1333-7.
20. Choffens ER, Relman DA, Pray L. The science and applications of synthetic and systems biology, 2011 ; Institute of Medicine : Washington DC : 568.
21. Fioraso G. Enjeux de la biologie de synthèse, 2012 ; Parlement français : Paris : 231.
22. Taniguchi T, Weissmann C. Inhibition of Qbeta RNA 70S ribosome initiation complex formation by an oligonucleotide complementary to the 3'terminal region of *E. coli* 16S ribosomal RNA. Nature, 1978. 275 (5682) : 770-2.
23. Racaniello VR, Baltimore D. Cloned poliovirus complementary DNA is infectious in mammalian cells. Science, 1981. 214 (4523) : 916-9.
24. Luytjes W, et al. Amplification, expression, and packaging of foreign gene by influenza virus. Cell, 1989 ; 59 (6) : 1107-13.
25. Schnell MJ, Mebatsion T, Conzelmann KK. Infectious rabies viruses from cloned cDNA. The EMBO journal, 1994 ; 13 (18) : 4195-203.
26. Emonet SE, Urata S, de la Torre JC. Arenavirus reverse genetics : new approaches for the investigation of arenavirus biology and development of antiviral strategies. Virology, 2011 ; 411 (2) : 416-25.
27. Domi A, MossB. Cloning the vaccinia virus genome as a bacterial artificial chromosome in *Escherichia coli* and recovery of infectious virus in mammalian cells. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002 ; 99 (19) : 12415-20.
28. Tumpey TM, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science, 2005 ; 310 (5745) : 77-80.
29. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA : generation of infectious virus in the absence of natural template. Science, 2002 ; 297 (5583) : 1016-8.
30. Rasko DA, et al. Bacillus anthracis comparative genome analysis in support of the Amerithrax investigation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011 ; 108 (12) : 5027-32.
31. Jackson RJ, et al. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. Journal of virology, 2001 ; 75 (3) : 1205-10.
32. Statement on the consideration of biodefence and biosecurity. Nature, 2003 ; 421 : 771.
33. Biotechnology Research in an Age of Terrorism, ed. G.R. Fink 2004 ; Washington DC : National Academies Press : 164.
34. Fouchier RA, Garcia-Sastre A, Kawaoka Y. Pause on avian flu transmission studies. Nature, 2012 ; 481 (7382) : 443.
35. Fouchier RA, et al. Pause on avian flu transmission research. Science, 2012 ; 335 (6067) : 400-1.
36. Imai M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. Nature, 2012 ; 486 (7403) : 420-8.
37. Herfst S, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. Science, 2012 ; 336 (6088) : 1534-41.
38. Fouchier RA, Garcia-Sastre A, Kawaoka Y. H5N1 virus : Transmission studies resume for avian flu. Nature, 2013 ; 493 (7434) : 609.
39. Fouchier RA, et al. Transmission studies resume for avian flu. Science, 2013 ; 339 (6119) : 520-1.
40. Fouchier RA, et al. Gain-of-Function Experiments on H7N9. Science, 2013.
41. Wain-Hobson S. H5N1 viral-engineering dangers will not go away. Nature, 2013 ; 495 (7442) : 411.