



La guerre biologique les menaces actuelles

François RENAUD

17 octobre 2019

Armes de destruction massive



- Armes capables de tuer des hommes en grande quantité ?
- Armes non conventionnelles ?
- Armes NBC (Nucléaire, Bactériologique, Chimique)
- Les armes de destruction massive pourraient être des explosifs, du poison, des armes nucléaires, chimiques, climatiques, sismiques, thermobariques de forte puissance, radiologiques ...?

1916

Légation allemande de Bucarest

Immunité diplomatique

"absolument secret : à tenir debout".

Michel Markus 1918

« Ci-joint une fiole pour les chevaux et quatre pour les bêtes à cornes.
Employer comme convenu. Chaque ampoule suffit pour 200 pièces.
Autant que possible, inoculer directement dans la bouche, à défaut de
quoi, mêler à la nourriture »

- = morve pour les chevaux (*Burkholderia mallei*)
- = charbon pour les bêtes à cornes (*Bacillus anthracis*)



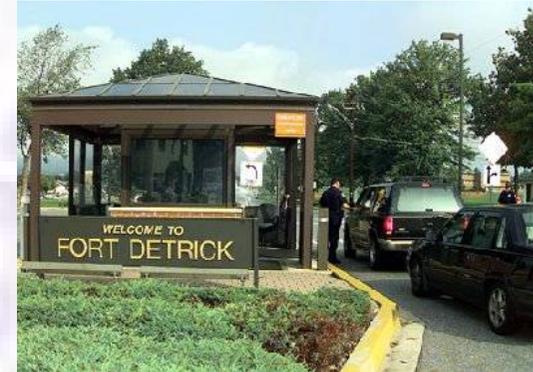
Le programme britannique

- Base de Porton Down ouverte en 1916 (Paul Fildes)
- **Expériences de Gruinard Island**
- 1942-43
 - Tests de bombes au charbon
 - Contamination du bétail
 - 48 années de quarantaine
- Décontamination dans les années 1980
- 1986 Déclarée « Safe »



Le programme américain

- 1942 Fort Detrick (Maryland)
- 5 000 bombes au bacille du charbon
- 15 000 litres et 3 kg poudre de toxine botulique
- 1945 Acquisition des informations japonaises
- Fin des années 60, arsenal militarisé



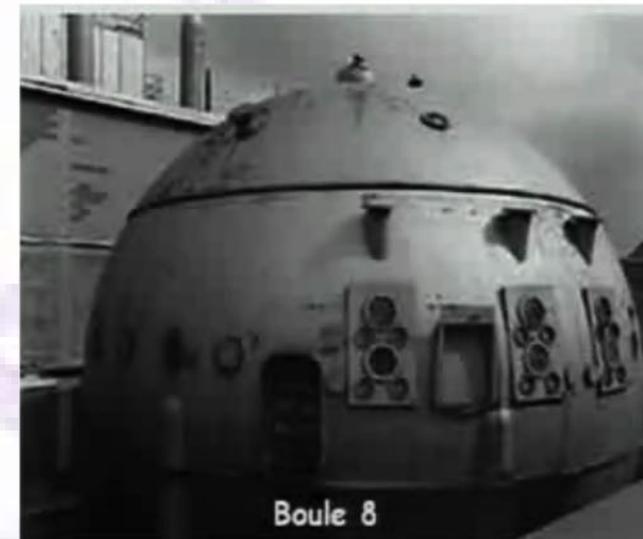
* **Projet Whitecoat** (1952-1973)

Essais sur volontaires sains
(prisonniers, objecteurs de conscience)
dans la « boule 8 »

Principalement tularémie

Fièvre Q

200 essais, 2 200 volontaires



Le programme américain

* **Projet Saint Jo** (1952-1969)

173 largages de simulants sur les populations civiles

B. subtilis, *S. marcescens*, *A. fumigatus*

New-york (ventilateurs métro), Saint-Louis, Minneapolis, Winnipeg

Conséquences : 100 épidémies d'infections à *S. marcescens*



* **Aérosols incapacitants** : le cocktail diabolique

- Entérotoxine de staphylocoque (3-12 h)
- Virus de l'encéphalite du Venezuela (1-5 jours)
- *Coxiella burnetti* (fièvre Q) (10-20 jours)



* **Destruction unilatérale des stocks** par le président Nixon : 1969

- Prémices de la convention de Genève sur les armes biologiques (1972)

Le programme soviétique

❖ 1ère Période

- 1928-1972 / Recherche sur les maladies infectieuses mortelles pendant les 2 guerres (Anthrax, fièvre Q, brucellose, tularémie, typhus, peste, variole, encéphalite) : *essais* : îles Komsomols et île de la renaissance (mer d'Aral), *production industrielle* à Sverdlovsk et Zadorsk

❖ 2ème période

- En 1972 décision au plus haut niveau de l'état pour développer un institut de recherche utilisant les technologies du génome pour créer de nouvelles souches
- « Biopreparat » : 40 centres de recherche avec 60 000 employés dont 2 000 chercheurs. Abandonné en 1991-92 (connu grâce à la défection de Ken Alibek)

Le programme soviétique

2^{ème} période



- L'île de la renaissance
 - Centre d'essai utilisé dès les années 50
 - 1990 : 10 000 militaires testent les armes à l'air libre
 - 1986-87 essais utilisant un bacille multirésistant de la peste, la variole et le charbon
 - Essais sur des milliers d'animaux (singes, moutons, chevaux, ânes) et des condamnés à mort du Goulag !
 - Pendant 30 ans épidémies mystérieuses des populations et sur les bateaux
 - En 2000, l'île devient une presqu'île
 - Destruction de 100 à 200 tonnes de bacille du charbon, contamination massive du sol
 - Centre d'essais abandonné le 11 avril 1992 sur ordre de Boris Eltsine

Le programme japonais



Shiro Ishii : 1892-1959



- 1932 Unité 731 évacuée en 1945
- Ping Fang 150 bâtiments 3 000 personnes
- Expériences sur cobayes humains (10 000 morts prisonniers de guerre)
- Plusieurs dizaines de milliers de morts dans la population civile
- Utilisation intensive pendant la 2^e guerre mondiale (250 000 morts sur l'ensemble de la Chine)

Le programme japonais

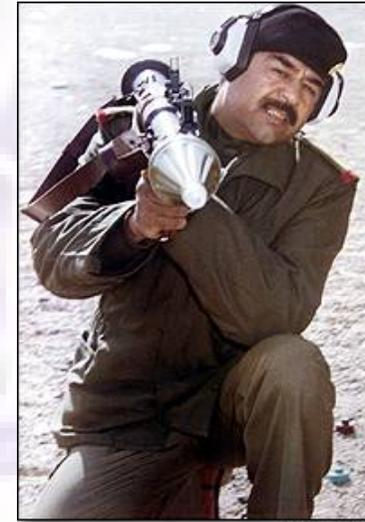
Shiro Ishii



- Les essais sur le terrain (1939-1942)
 - Attaques terrestres infructueuses contre les troupes russes (choléra, typhoïde, morve, charbon)
 - 11 villes chinoises attaquées par contamination de l'eau de l'air et de la nourriture (*B. anthracis*, *V. cholerae*, *Shigella*, *Salmonella*)
 - Ex : 4 octobre 1940 à Nakin et 25 octobre à Ningpo largage de riz et de blé mélangé à des puces contaminées par *Y. pestis* → Épidémies de peste, 21 et 99 morts
 - Avril 1942, région de Chekiang. Bacille du choléra : 10 000 morts civils chinois et **1700 morts japonais**
- Arrêt des essais sur le terrain ! (résultats pour le moins mitigés !)

L'Irak

- 1979 programme « Lady Anthrax »
- Entre 1985 et avril 1991 (guerre du Golfe)
production de 8 000 litres *B. anthracis*
dont 6 000 litres dans 50 bombes R400
- 200 litres d'aflatoxine
- 90 000 litres de toxine botulique



Reuters file



L'arme biologique : définition



L'arme biologique consiste à utiliser à des fins militaires, des micro-organismes vivants (bactéries, virus, champignons...) ou leurs toxines pour provoquer la mort ou des dommages chez l'homme, les animaux, les récoltes, le matériel...

Selon l'OTAN, un agent biologique est «un micro-organisme qui provoque une maladie chez l'homme, les animaux ou les plantes, ou qui produit une détérioration des matériaux». Cette définition comprend les substances naturelles produites par ces organismes, à savoir les toxines ou les peptides biologiquement actifs.

L'arme biologique



- Les agents biologiques sont donc des micro-organismes pathogènes ou leurs toxines.
- Les micro-organismes vivants ont la propriété d'autoréplication : l'effet sur la population peut donc être prolongé dans le temps, après la contamination, une épidémie au cours de laquelle les agents vivants sont transmis d'un individu à l'autre peut aboutir à inactiver une population importante.
- Quant aux toxines, elles ne sont pas autoréplicatives et sont donc plus proches des agents chimiques à la différence que leur pouvoir toxique est largement supérieur : la DL50 (dose létale 50 %) est de 0,001 microgramme par kg pour la toxine botulinique alors qu'elle n'est que de 15 microgrammes par kg de poids pour le VX.
- Dans le cas des toxines on pourra donc parler d'armes biologiques non infectieuses.

Classification des agents biologiques

- **Classe A** : les plus dangereux , faciles à disséminer et transmissibles :
 - Mortalité élevée
 - Effets de panique et graves perturbations
 - On y trouve des bactéries comme *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, des virus comme le virus de la variole ou ceux de *Lassa* et *Marburg* (fièvres hémorragiques) et des toxines comme la toxine de *Clostridium botulinum*.
- **Classe B** :
 - Moins faciles à disséminer et de morbidité plus faible ; *Brucella* (brucellose), *Burkholderia mallei* (morve), *B. pseudomallei* (mélioïdose), *Salmonella sp.* , *Shigella*
 - Toxines ; la ricine, l'entérotoxine B staphylococcique, la toxine epsilon de *Clostridium perfringens*
- **Classe C** : agents émergents qui pourraient être utilisés dans le futur :
 - fièvre jaune, *M. tuberculosis*



Caractéristiques de l'arme biologique



- Haut pouvoir infectieux, grande virulence, l'agent doit également être capable de conserver son pouvoir infectieux et la virulence pendant une longue période ;
- Immunité de la population, traitement médical (antibiotiques, antiviraux, sérothérapie...)
- Une faible quantité peut produire de grands effets grâce à la multiplication du germe dans la population ;
- Petite taille facilitant la dissimulation et le transport.

L'arme biologique aérosolisée



- L'attaque par aérosol
 - Fièvre Q, tularémie : inhalation de 10 micro-organismes
 - Période d'incubation d'autant plus courte que l'inoculum est important
 - La technique des aérosols est relativement bien maîtrisée
 - Très efficace pour virus
 - variole, psittacoses, ornithoses, grippe, encéphalite, fièvre jaune, dengue, rage
 - Rickettsie (fièvre Q)
 - Peste, tularémie, *B. mallei*, *B. pseudomallei*, brucellose, charbon
 - *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Nocardia*
 - Toxines

Avantages de l'arme biologique

- Leur production est souvent facile et peu coûteuse : « arme du pauvre »
- « Militarisation » réalisable par aérosols
- Peu de R&D à développer
- Grande variété d'agents : bactéries, virus, champignons, toxines...
Grande variété des effets recherchés : incapacité, morbidité et mortalité...
- Agents stables dans l'environnement
- Contagiosité => cas secondaires (variole, peste...) = amplification



Avantages de l'arme biologique

- Populations civiles sensibles
- Le délai d'apparition des symptômes réduit les chances de détecter la source de contamination et d'identifier les auteurs de l'attentat
- Difficultés diagnostiques ou thérapeutiques
- Impact psychologique majeur
- L'effet de panique collective, entretenu par la crainte de la contagion, peut désorganiser le fonctionnement des structures de défense et de santé publique d'un état
- L'infrastructure du pays est conservée



Inconvénients de l'arme biologique

- Fragilité des micro-organismes pour sa militarisation (chaleur, UV, explosion)
- Effets incertains
- Production sujette à des accidents possibles
- Effet boomerang
- Convention d'interdiction des armes biologiques (1972)



Bioterrorisme : répandre la terreur



Bioterrorisme

- 1995 : Secte Aum Shinrikyō qui libère du gaz sarin dans le métro de Tokyo 12 morts, 550 blessés (essais bactériens au préalable). Condamné à mort par pendaison en 2004. Exécuté en 2018
- 1995 : Minnesota Patriot councils arrêtés en possession de 0,7 g de ricine pour tuer des agents du gouvernement US (poignées de porte)
- Larry Harris (groupe raciste la « nation des Aryens ») commande à l'ATCC des souches de *Y. pestis*. Il fut condamné pour enfreinte à la législation du courrier



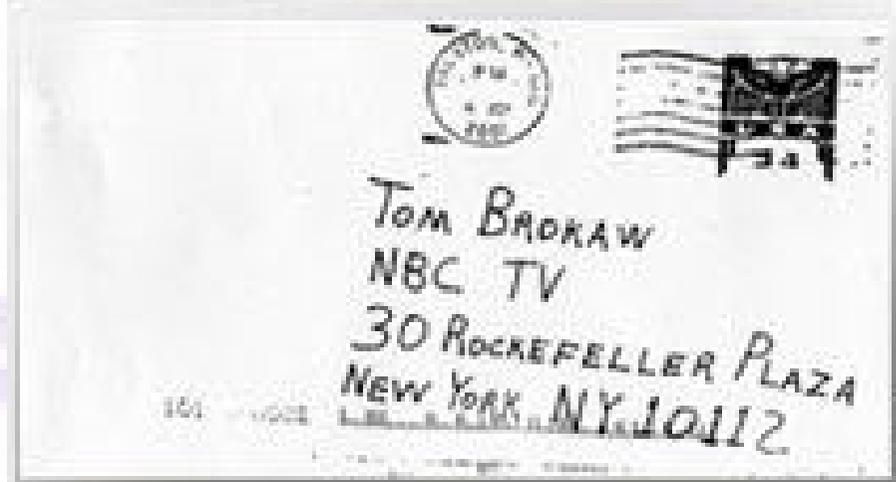
Shoko Asahara

Les lettres piégées d'octobre 2001

5 morts, 17 malades

ABC News, CBS News, NBC, New York Post
et National Enquirer et 2 sénateurs
(spores militarisées)

1 millier d'employés contaminés
1 million de \$ pour décontaminer



Du NBC au NRBCe

Changement de sémantique et de paradigme

- **NBC** : Nucléaire, Bactériologique, Chimique

Menace rattachée aux états pendant la guerre froide

Dissuasion efficace

- **NRBCe** : Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique,
explosif

Menace rattachée au terrorisme

- **NRBCE ?**



Du NBC au NRBCe



NBC : Arme de Destruction Massive = ADM



NRBCE : Arme de Désorganisation Massive = ADM

Principaux agents du bioterrorisme

- Variole: pustules
- Charbon (anthrax) : pustule noire, pneumopathie
- Peste : bubon / pneumopathie
- Tularémie : chancre / pneumopathie
- Fièvres hémorragiques africaines
- Botulisme : mydriase, paralysies



Principaux agents du bioterrorisme

	Accessibilité	Potentiel épidémique	Incubation	Mortalité	Traitement
Variole	Difficile	+++ 1cas= 25/30 contacts	12 jours	20-30 %	Vaccins Antiviraux
Charbon	Facile	Quasi nul	16 jours	90 % (50 % sous traitement)	Antibio Ac Monoclonaux
Peste	Facile	+++	qq heures qq jours	100 % (20 % sous traitement)	Antibio Vaccin peu efficace
Tularémie	Relativement facile	Faible	4 jours	35 % (2 % sous traitement)	Antibio Vaccin peu efficace

Toxines

	Dose infectante	Voie	Incubation		Traitement
Botulisme	0,001 µg/kg DL50	Alimentaire Respiratoire	18-36 heures	Plus puissante toxine connue	Symptomatique Antisérums
Ricine	0,003 mg/kg	Alimentaire Respiratoire Injection			Antisérums (aérosols)
Entérotoxine B Staphylo	0,02 µg/kg	Alimentaire respiratoire	2-4 h/3-12 h	Paralysante	
Toxine epsilon C. perfringens	0,07 µg/kg	Alimentaire Respiratoire			

Modes de contamination

- ❖ Peau et muqueuses
 - Coupures, abrasions
- ❖ Gastro-intestinal
 - Nourriture
 - Contamination directe
 - Contamination indirecte par dépôt de particules d'aérosol
 - Eau
 - Peut toucher un grand nombre de personnes (réservoirs municipaux)
- ❖ Respiratoire
 - Inhalation de spores, gouttelettes & aérosols
 - Aérosolisation: meilleure méthode de dissémination

Modes de dissémination

Dissémination dans l'air +++ :

- la plus efficace est certainement le charbon (on voit ce qui s'est passé lors des attaques au charbon aux US). D'ailleurs le but des principales recherches est que les spores restent en suspension dans l'air le plus longtemps possible.
- la variole dispersée dans l'air car c'est un virus.
- *Brucella* car la bactérie est naturellement aérosolisée (ce que l'on craint au laboratoire)

Dissémination dans l'eau :

Le problème pour l'eau c'est qu'il est pratiquement impossible d'obtenir des concentrations suffisamment élevées à mettre dans un château d'eau à cause de la dilution puis l'eau de Javel dont il suffit de relever un peu le niveau pour stériliser l'eau.

En revanche au niveau acte terroriste c'est beaucoup plus efficace.

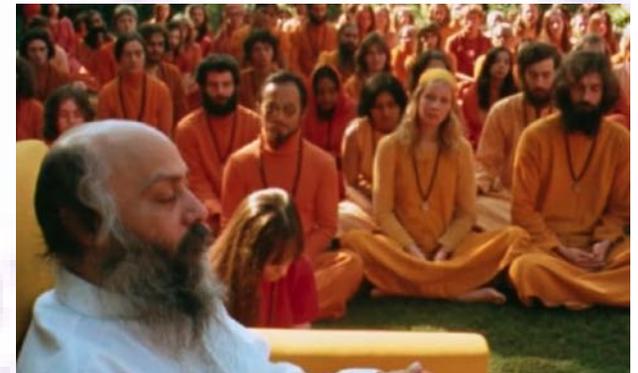


Terrorisme alimentaire



Terrorisme alimentaire

- Rajneeshes qui, en 1984, a contaminé les salades et autres crudités de 10 restaurants de "The Dalles" avec une souche de *Salmonella* (750 personnes).
- Les cibles : grands hôtels et les restaurants internationaux.
- Attaque très symbolique : alimentation = la sécurité et confort. Si des terroristes sont capables de s'infiltrer pour réaliser une contamination, la population peut perdre confiance dans leur alimentation et par la même dans les autorités qui les gouvernent
- Ricine, l'arsenic et le bacille du charbon, *Salmonella*...
- Points faibles dans la défense
 - Manque de contrôle du personnel
Personnel souvent occasionnel et à temps partiel
Pas de politique claire dans la sécurité alimentaire
Contrats de fabrication des aliments
Exportation vers les pays sensibles



Actions préventives contre le bioterrorisme

Les possibilités de protection sont très limitées pour la population



- ❖ Voie aérienne : un vêtement en simple tissu avec gants et un masque simple comme un FFP2 qui, lui, est indispensable.

Masques disponibles ?

- ❖ Voie digestive : ne pas ingérer (mains-bouche, aliment ou eau contaminés)
- ❖ Vaccination :
 - Pas de vaccin pour tous les agents infectieux
 - Délai nécessaire pour la réponse immunitaire
 - Mutation des souches

Actions curatives contre le bioterrorisme

❖ La décontamination

La plupart des agents biologiques ne pénètrent pas une peau intacte.

Le dépôt de particules est faible sur la peau et les muqueuses
Les particules adhèrent aux fibres des vêtements / forces électrostatiques => intérêt ++ du déshabillage

Une douche à l'eau et au savon élimine 99,99% présents sur la peau après déshabillage

❖ L'antibiothérapie, la sérothérapie, la vaccination



Évolutions probables de l'arme biologique

- Utilisation de germes pathogènes inconnus isolés dans le monde entier
- Nouveaux types antigéniques par mutation
- Nouvelles résistances aux antibiotiques
- Mélanges de germes
- Temps de latence des premiers signes cliniques qui peuvent être atypiques surtout en cas de mélange
- **Tout passe par l'identification initiale**



Évolutions probables de l'arme biologique

- Jusqu'à aujourd'hui, elle se limitait à un nombre connu et réduit d'organismes pathogènes (bactéries, virus, rickettsies, champignons) aux propriétés connues
- Les progrès de la microbiologie permettent non seulement de modifier la virulence mais aussi la structure antigénique, la résistance aux antibiotiques (modifications génétiques)

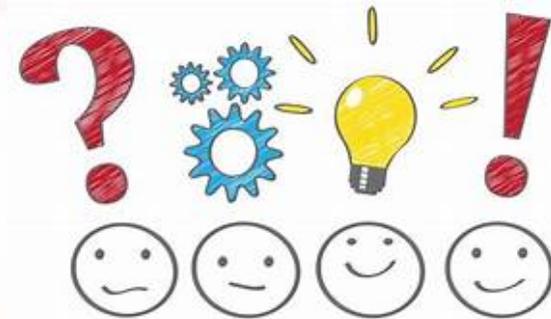


Dans un rapport de janvier 2017, le Conseil National Consultatif pour la Biosécurité (CNCB) souligne que le nouvel outil de biologie moléculaire qu'est **CRISPR/Cas9** (« Ciseaux génétiques ») pose une véritable question de sûreté et de prolifération potentielle.

- Risque d'hybridation des micro-organismes avec des espèces naturelles leur permettant de s'adapter au milieu naturel et d'y proliférer
- Expérimentations : reconstitution de virus (poliovirus, variole, grippe espagnole..). La crainte d'une reconstitution artificielle de la variole a été un argument avancé à l'OMS pour reporter la destruction de stocks encore conservés
- Bio-hacking ou biologie participative

Modifications génétiques

- Guerre biologique génétique
- Modification des antigènes des ayant servis à l'immunisation → vaccins inefficaces
- Modification résistance aux antibiotiques, résistance aux antiviraux
- Augmenter la virulence d'un germe (germe avirulent → germe virulent)
- Augmenter la transmissibilité
- Rendre le germe indétectable et inidentifiable
- Des bioterroristes pourraient modifier génétiquement un produit de consommation courante, comme la pomme de terre, en lui conférant un caractère toxique.

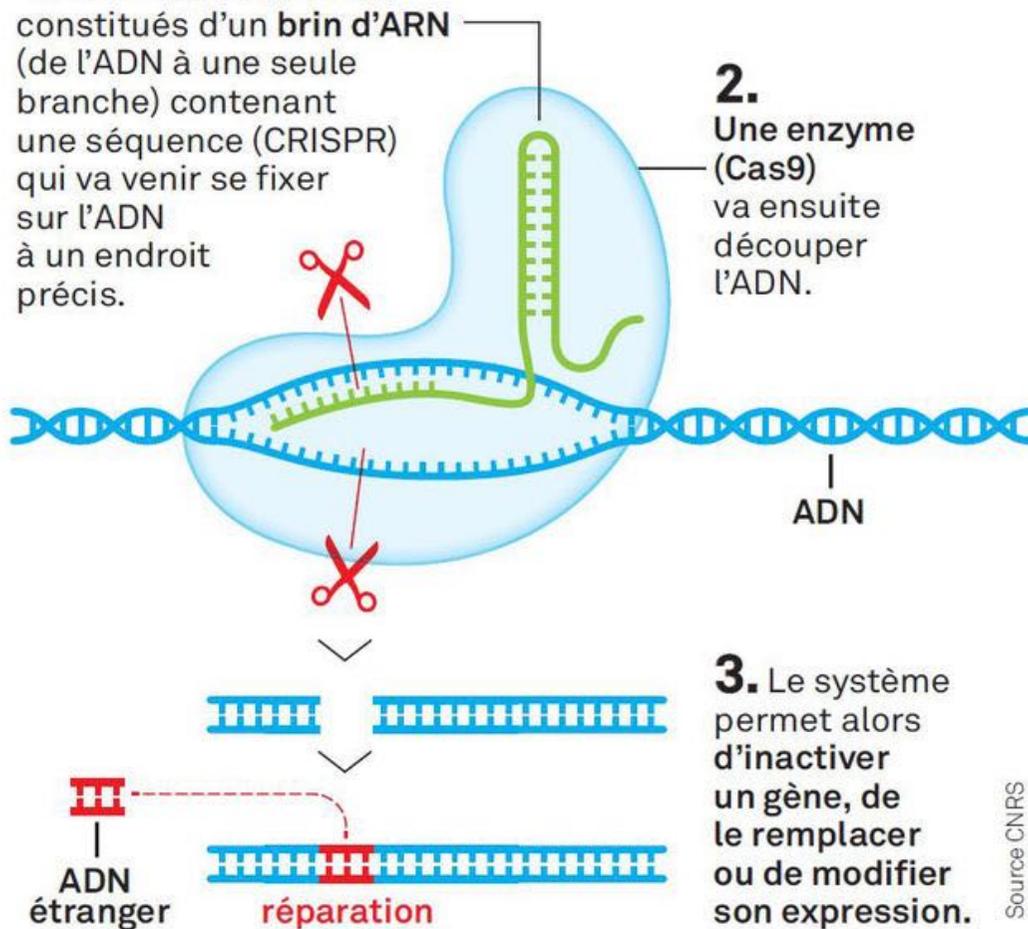


CRISPR/cas9

Une technique qui découpe l'ADN pour mieux la réparer

1. Les « ciseaux » sont constitués d'un **brin d'ARN** (de l'ADN à une seule branche) contenant une séquence (CRISPR) qui va venir se fixer sur l'ADN à un endroit précis.

2. Une enzyme (Cas9) va ensuite découper l'ADN.



3. Le système permet alors d'inactiver un gène, de le remplacer ou de modifier son expression.

Génétique inverse

La génétique inverse consiste à introduire des changements au sein d'un génome dans le but de noter les effets engendrés. Il s'agit d'étudier un phénotype à partir d'un génotype choisi, à « l'inverse » de la génétique classique.

Introduction de plasmides

Ce système est à la base de tous les nouveaux vaccins : contre Ebola mais aussi celui de Sanofi contre la dengue.

Génétique inverse

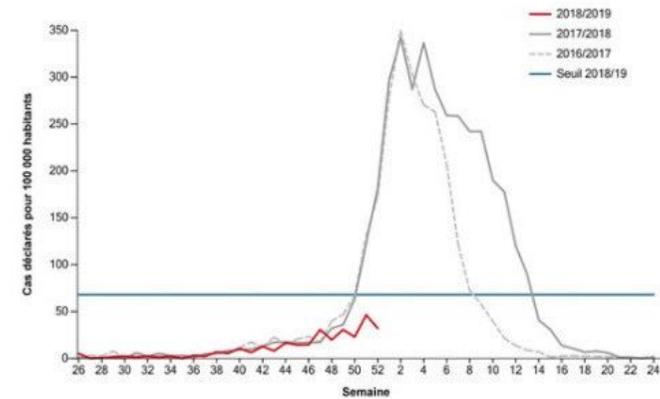
Exemple du cas de la grippe aviaire : des chercheurs ont réussi à introduire des mutations dans son génome pour augmenter sa transmissibilité.

Le but n'était pas d'en faire une arme biologique mais de comprendre les questions de tropismes et de fonctions des protéines de surface du virus. Mais l'application de ces travaux peut être détournée.

A l'initiative des chercheurs, il y a eu un moratoire récent et des données ont été modifiées, allégées et retardées dans les publications.

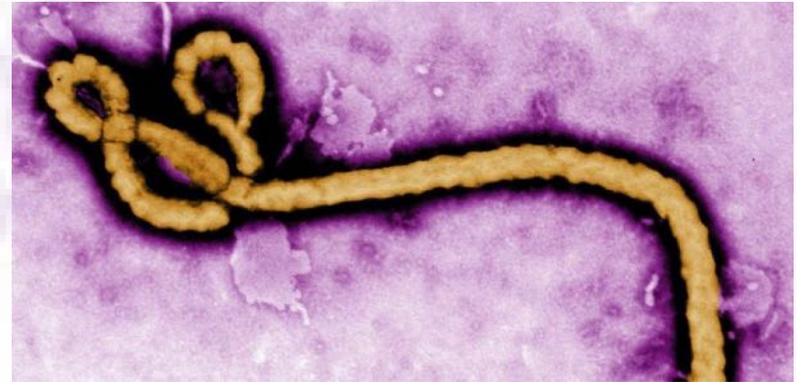
L'attaque biologique

Mise en évidence



- Apparition d'une épidémie à germe peu courant
- Agent manifestement modifié génétiquement
- Taux de morbidité ou de mortalité anormalement élevé
- Apparition géographique anormale
- Apparition temporelle anormale
- Maladie rare touchant un groupe particulier jeunes, personnes âgées

Surveillance



Système efficace de surveillance impliquant le secteur médical et (cliniciens), les experts de la santé et les vétérinaires.

Problème : partout dans le monde, il peut apparaître des maladies infectieuses émergentes d'origine inconnue, pouvant être, comme tout phénomène épidémique classique, confondues avec une attaque terroriste.

Une identification rapide du germe aiderait à mettre en route rapidement les mesures prophylactiques et antibiotiques adéquates.

La guerre entomologique



Insectes vecteurs de maladies

- 1940 unité 731 : Puces à *Y. pestis* disséminées avec grains de riz et de blé
- Moustique *Aedes* : USA guerre froide 100 millions de moustiques infectés avec la fièvre jaune destinés à l'URSS, transmettent la dengue, zika, chikungunya
- Moustique anophèle: paludisme, filariose lymphatique...
- Mouche domestique : choléra, typhoïde, dysenteries, vers parasites, poliomyélite, entérovirus, hépatite virale...
- Tiques : lyme, fièvre boutonneuse, méningoencéphalites et nombreuses maladies pour les volailles et le bétail (babésiose)
- Poux : typhus, fièvres récurrentes, fièvre des tranchées

Agroterrorisme



- Le doryphore de la pomme de terre
- Les chenilles : larves herbivores de lépidoptère
- Insectes pathogènes
 - Simuli (toxémie aiguë du bétail, onchocercose chez l'homme)
 - Varon (hypoderme) *Lava migrans* chez les animaux
 - Lucile bouchère (mouche à viande) infeste les plaies des animaux (mort)

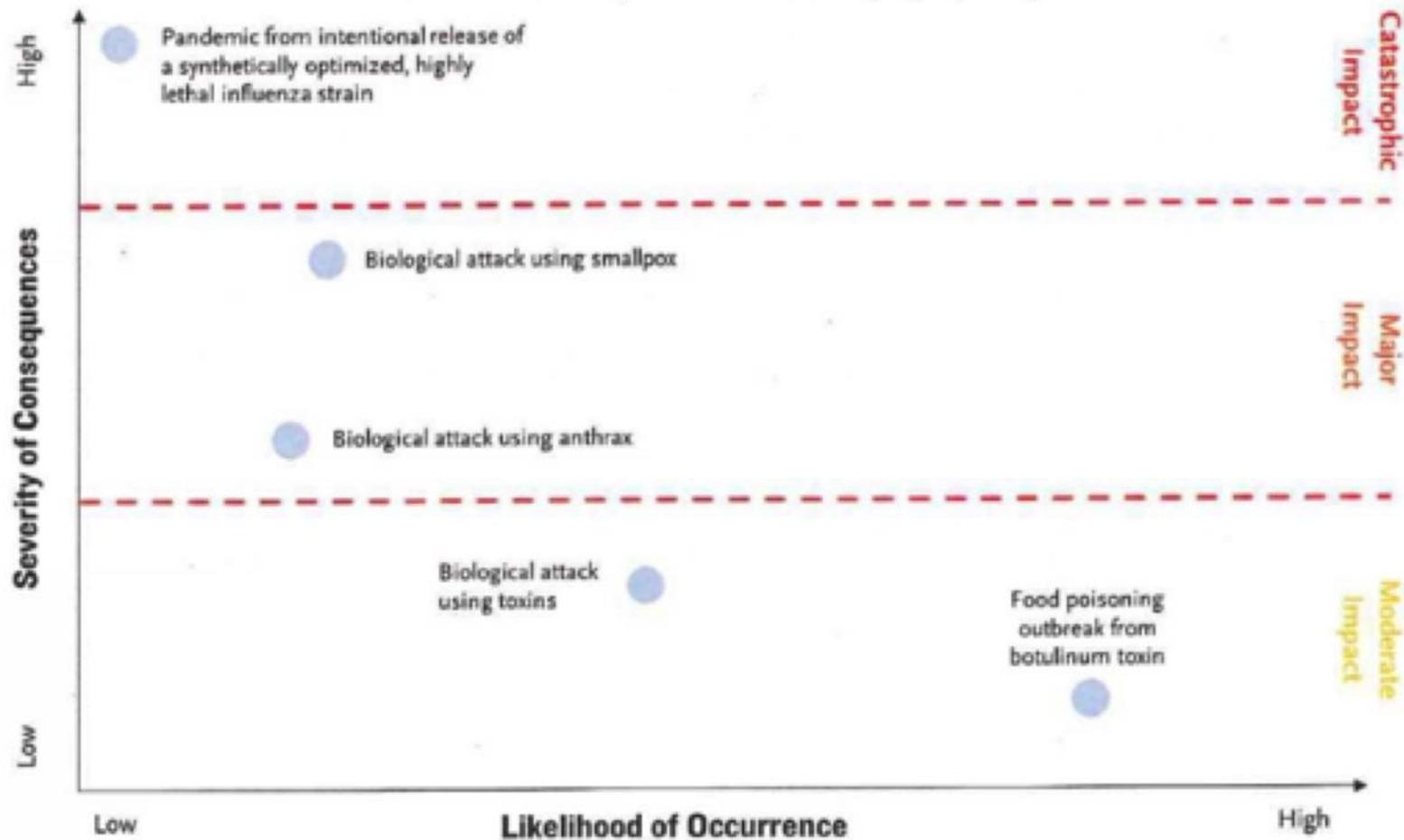


- Statut légal

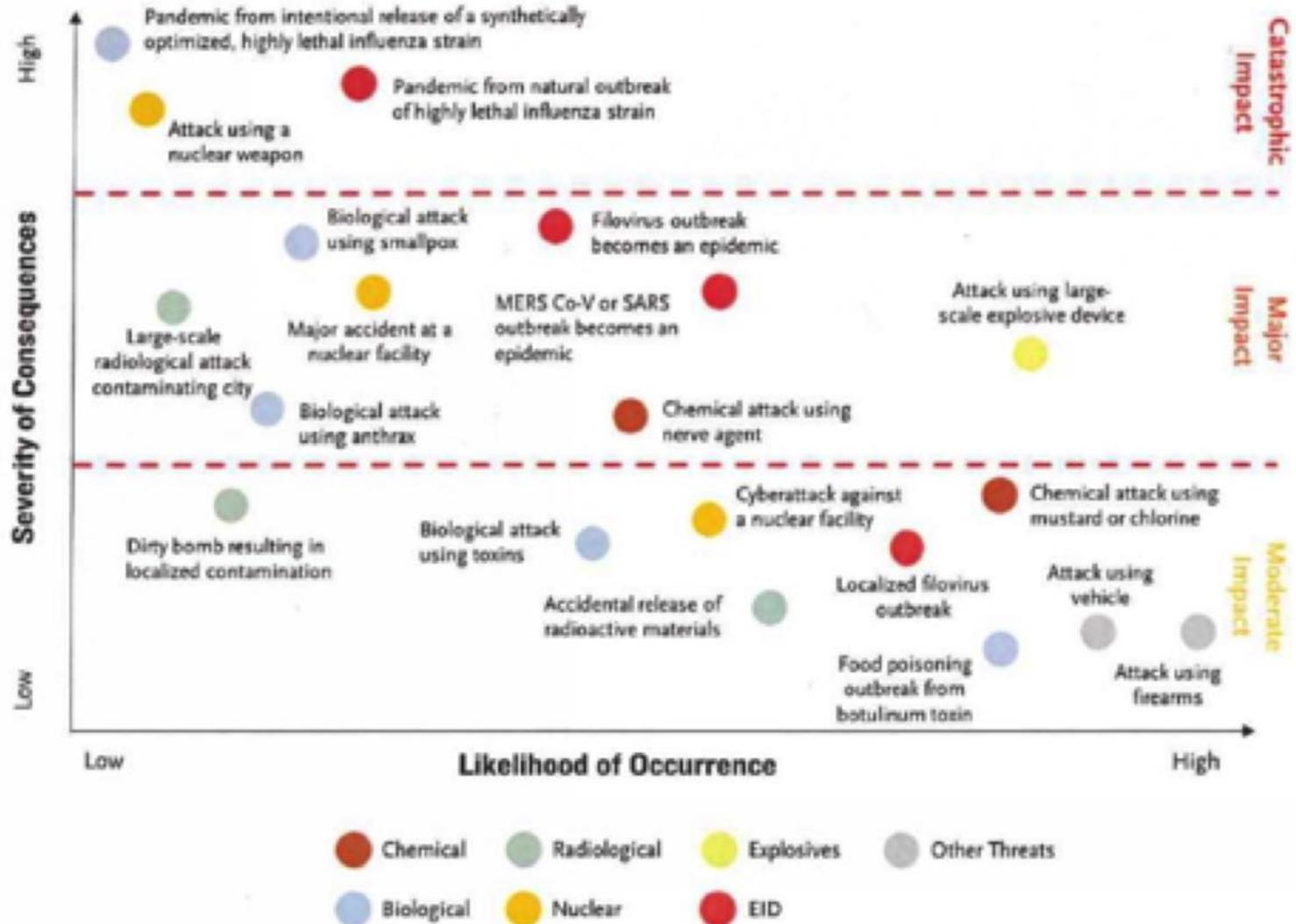
Si elles sont clairement interdites par la Convention de 1972, le statut de l'utilisation des insectes non infectés contre les cultures n'est pas clairement défini.

Menace biologique

Exhibit 9. The Biological Threat Landscape (July 2017)³⁵



Bilan des menaces



Conclusions 1

- ❖ L'utilisation d'agents biologiques à des fins militaires est complexe.
- ❖ Elle nécessite des compétences en biologie ainsi qu'un minimum de technologie pour les militariser, ce qui semble limiter pour le moment leur utilisation par les groupes terroristes.
- ❖ De plus, bien que leurs modes de dissémination soient variés (épandage, diffusion liquide, colis piégés), les «résultats obtenus» restent très aléatoires du fait de leurs conditions de dispersion.
- ❖ Le risque en milieu confiné est donc le plus prégnant.

Conclusions 2

- ❖ Les grands organismes militaires de recherche comme l'unité 731, ont mis énormément de moyens sur le thème des armes biologiques avec un grand nombre de moyens financiers et humains. La militarisation menant à une arme de destruction massive est très difficile, en revanche les expérimentations diverses montrent que l'utilisation terroriste est tout à fait possible.
- ❖ La mise au point d'une arme bactériologique efficace est aujourd'hui encore hors de portée d'une entité terroriste, mais il faut être prudent (Olivier Lepick).

Bilan

1^{ère} guerre mondiale : chimique



2nde guerre mondiale : nucléaire



Prochaine guerre mondiale : biologique ???



Je vous remercie pour votre attention



Pour en savoir plus : <https://www.ouvry.com>
Blog scientifique

OUVRY
Systèmes de protection NRBC

francois.renaud@ens-cachan.org