

Épidémies naturelles et bioterrorisme : comment gérer les deux faces d'une même médaille ?



Société de pharmacie
7 décembre 2023
François Renaud

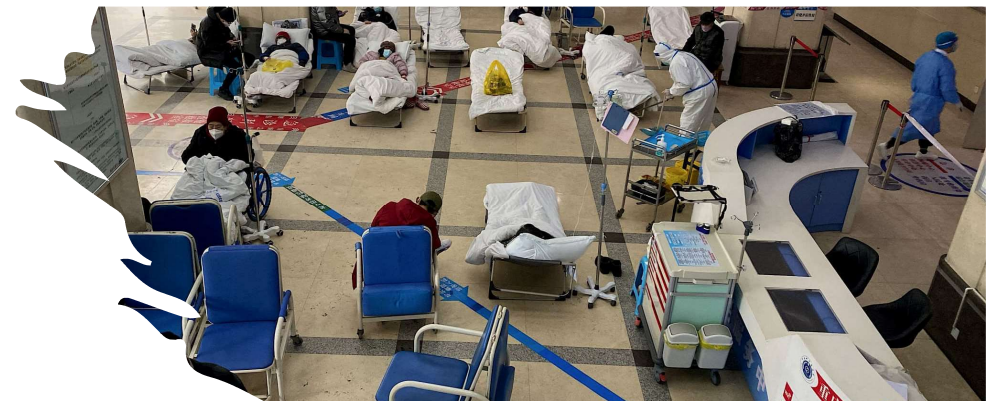
EPIDÉMIE et PANDÉMIE

- La plus ancienne pandémie connue de nous ou nos ancêtres, grippe espagnole 1918-1919 (H1N1)

Pic sur les 20-35 ans

30-50 millions de morts 2,5-5 % de la population mondiale

- COVID-19 SARS-Cov-2
- 7 millions de morts



La guerre biologique est bien préparée

- Gruinard Island (1942-1943) Britanniques
- Fort Dietrick (USA) (1942...)
- Biopreparat (1972- 1992) Union soviétique
- Unité 731 (1932-1945) Japon (Shirō Ishii)
- Irak (1985-1991)



- bioTerrorisme d'état
- bioTerrorisme groupes restreints :
 - Secte Aum (Avril 1990)
 - Rajneeshees américains (1984)

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 de poudre de toxine botulique
- 1945 Acquisition des informations japonaises
- Fin des années 60, arsenal militarisé



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, Winipeg

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)

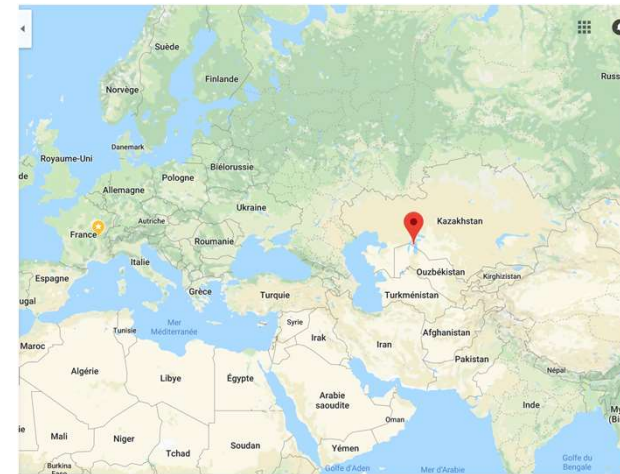
* **Destruction unilatérale des stocks** par le président Nixon : 1969

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



Le programme soviétique

- 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
- 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)



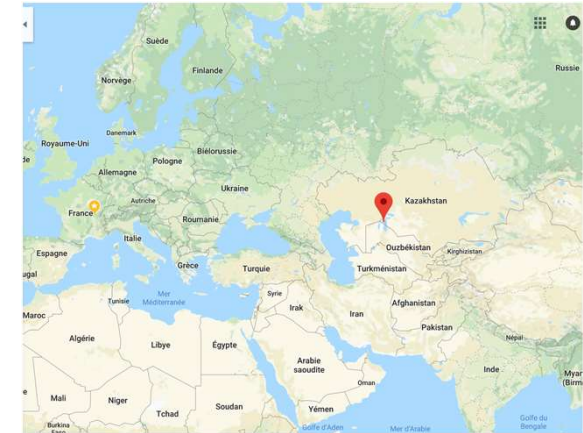
Le programme soviétique

L'île de la renaissance en mer d'Aral

- 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

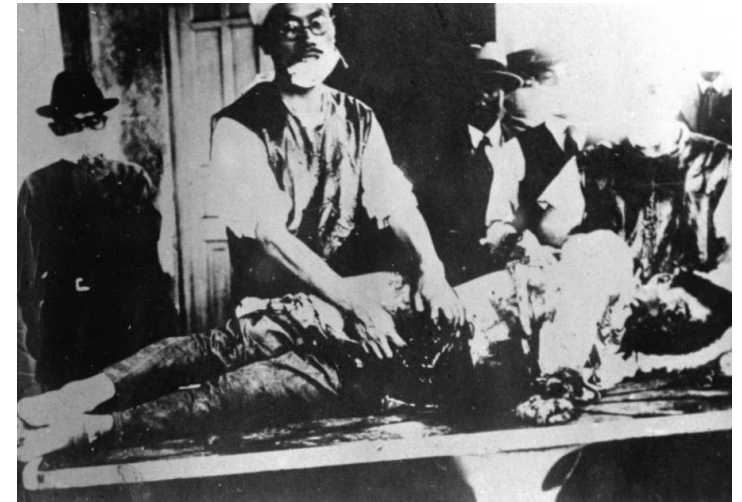
Centre d'essais abandonné le 11 avril 1992 sur ordre de Boris Eltsine



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

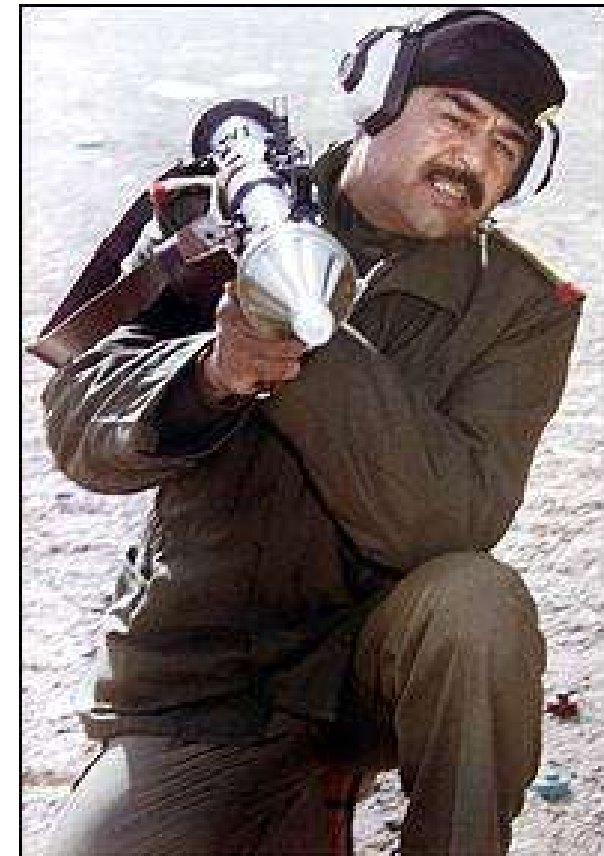
Les essais sur le terrain (1939-1942)

- 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

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

- 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

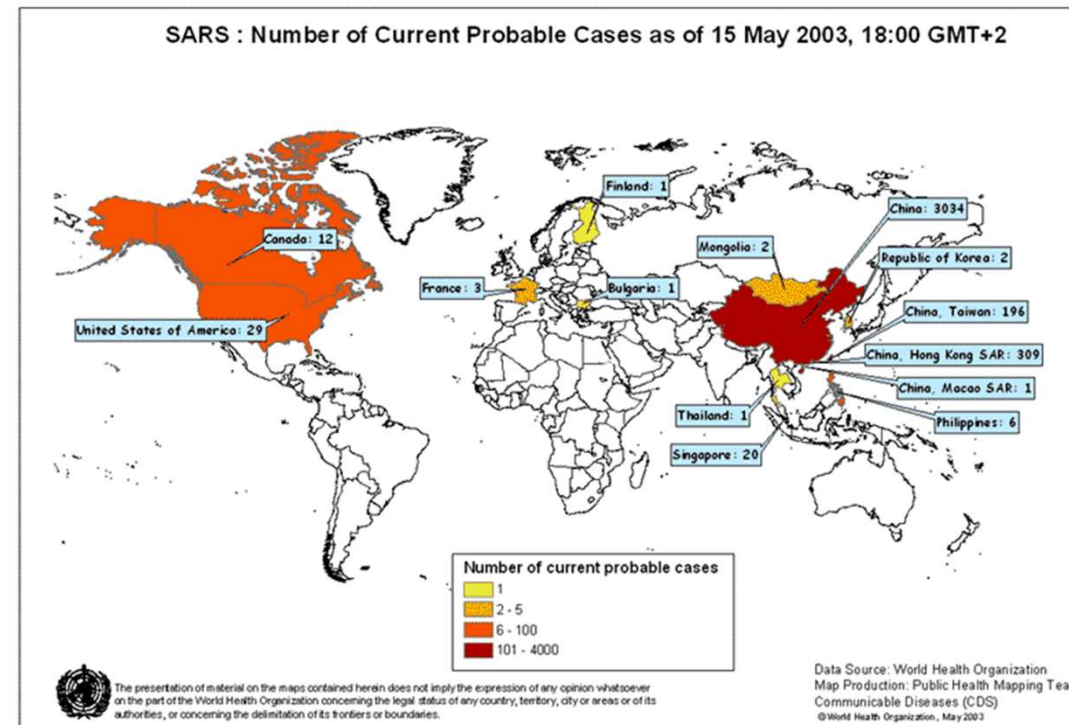
Question ?

- Est-il nécessaire de distinguer l'origine naturelle ou bioterroriste d'une épidémie, qui plus est, lorsqu'elle se propage rapidement en pandémie ?

Maladies infectieuses émergentes et épidémies

- SRAS (Sars-Cov-1) 2002

L'épidémie a démarré mi-novembre 2002 avec 300 malades présentant des pneumonies atypiques à Guangdong en Chine. La Chine a censuré l'information de ces premiers cas de telle sorte que l'OMS n'a fait une déclaration officielle que le 12 mars 2003. L'épidémie s'est terminée en 2004, 30 pays ont été touchés en 5 mois, 8 500 patients infectés et on a dénombré 774 morts.



Maladies infectieuses émergentes et épidémies

- Ebola

1976 : 2 flambées simultanées : Nzara (soudan) Yambuku au Zaïre (RDC) : Soudan
284 cas et 150 morts, Zaïre 318 cas et 280 décès

Puis quelques cas par an sans extension

2013-2016 : Afrique de l'Ouest

28 616 cas et 11 310 morts

Paradigme des problèmes causés par les maladies infectieuses émergentes

L'agent mortel émerge naturellement dans une zone étendue suivie d'une propagation rapide



Maladies infectieuses émergentes et épidémies

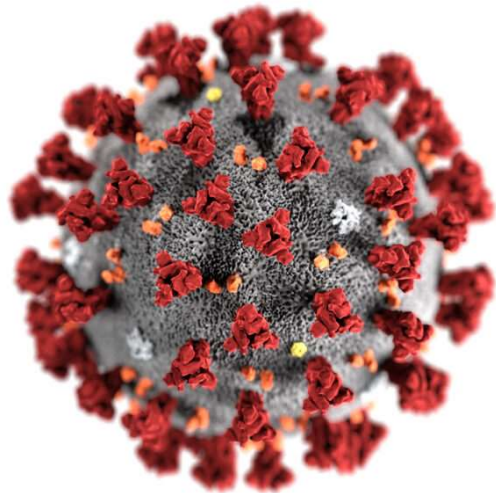
- COVID-19 (Sars-Cov-2) 2019 5 mois, 185 pays contaminés

2019-2021

7 millions de morts

Chine

Propagation au monde entier



Agent mortel émerge naturellement dans une zone étendue suivie d'une propagation fulgurante (idem Ebola)

L'efficacité du confinement de milliards de personnes pendant la COVID-19 devra être évaluée et comparée à d'autres stratégies

Maladies infectieuses émergentes et épidémies

- Virus Zika
- Propagation inhabituelle
- Apparition en Afrique
- Traverse l'océan Pacifique et déclenche une épidémie en Amérique du Sud

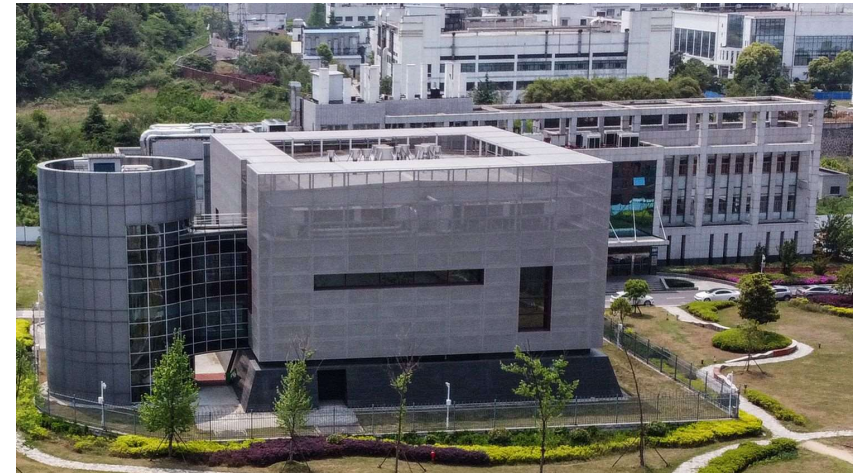
Problème pour les autorités

- Depuis 30 ans, les épidémies ont augmenté et sont devenues complexes à prévenir, à prévoir et à contenir
- La globalisation des échanges internationaux a rendu inefficaces les mesures de quarantaine
- Les épidémies ne doivent plus être considérées comme un problème local à traiter
- Les autorités doivent-elles déterminer rapidement l'origine naturelle ou intentionnelle de l'épidémie pour mieux adapter la gestion ?



Problème pour les autorités

- Covid 19
- Une épidémie se déclare
- Les autorités ont travaillé pour rechercher l'acte intentionnel impliquant un agent de menace biologique afin d'adapter leur gestion
- Suspicion d'avoir été conçu en laboratoire (P4 Wuhan)
(Franchissement de la barrière d'espèce/ fuite d'un laboratoire/ ~~fabrication d'un virus~~)



Epidémie naturelle ou provoquée : comment les distinguer ?

- Tularémie Kosovo 1999-2000

Identifier l'origine est un enjeu politique

- Convention sur les armes biologiques 1972
- Identifier l'origine d'une épidémie est donc un enjeu politique et judiciaire international majeur
- Les épidémies naturelles sont en train d'évoluer
 - Réchauffement climatique
 - Catastrophes naturelles
 - Actions humaines
 - Conflits
- Algorithmes (IA) pour déterminer l'origine naturelle ou non de l'épidémie : à l'heure actuelle seule une lettre de revendication d'un groupe terroriste est le seul élément valable à prendre en compte



Spécificité de l'agent

- 2001 USA
- 1 millier d'employés des postes contaminés
- 17 malades
- 5 morts



Spécificité de l'agent

- 2001 USA
- 1 millier d'employés des postes contaminés
- 17 malades
- 5 morts
- *Bacillus anthracis*



Spécificité de l'agent

- 2001 USA
 - 1 millier d'employés des postes contaminés
 - 17 malades
 - 5 morts
 - *Bacillus anthracis*
-
- Spores militarisées : agent non naturel -> origine criminelle



Spécificité de l'agent

Amérithrax (2001)

Septembre et octobre, 5 et 6 lettres postées à 2 sénateurs.

Traitées par les machines à trier elles contaminent l'environnement.

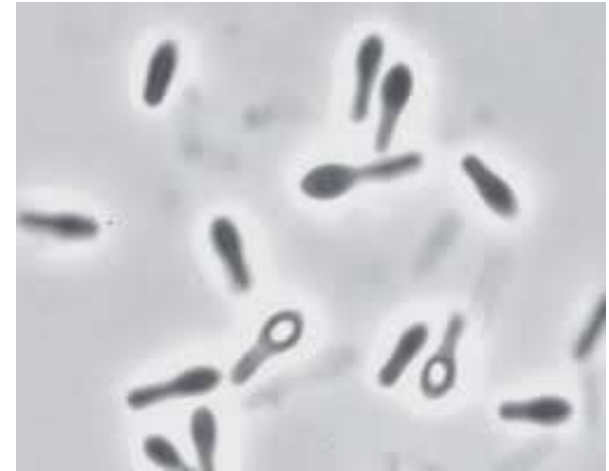
Spores militarisées de *Bacillus anthracis*

1 millier d'employés contaminés

1 million de \$ pour décontaminer



Spécificité de l'agent



- 1990 Japon
- Plusieurs cas de botulisme aux alentours du parlement japonais, de la base navale américaine de Yokosuka et à l'aéroport international de Narita (Tokyo).
- Toxine d'une souche de *Clostridium botulinum* banale

Spécificité de l'agent

Secte Aum Shinrikyo Bioterrorisme

En avril 1990, le groupe s'essaie au bioterrorisme :

Trois véhicules sont équipés pour répandre de la toxine botulinique (*Clostridium botulinum*).

Cibles visées : parlement japonais, base navale américaine de Yokosuka, aéroport international de Narita.

L'attaque est un échec ; la faible virulence de la souche bactérienne utilisée, l'insuffisance de quantité et l'obstruction d'une partie des dispositifs de dispersion sont les raisons envisagées.

L'épisode ne sera connu qu'après 1995.

Passage au gaz sarin

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



Spécificité de l'agent



- 1984
- 750 personnes atteintes de diarrhées après avoir mangé dans 10 restaurants de « The Dalles » (Oregon)

Spécificité de l'agent



- 1984
- 750 personnes atteintes de diarrhées après avoir mangé dans 10 restaurants de « The Dalles » (Oregon)
- Souche banale d'une d'une intoxication alimentaire

Spécificité de l'agent

- Des agents banals



Secte des Rajneeshes qui a contaminé les salades et autres crudités de 10 restaurants de "The Dalles" avec une souche de *Salmonella* (750 personnes atteintes) pour gagner les élections locales

Les souches de *Salmonella* étaient « banales » et ne permettaient pas de soupçonner une attaque terroriste (intoxication alimentaire)

C'est l'enquête de police qui a mené à ce résultat

Spécificité de l'agent



- Madagascar 2017 épidémie de peste pulmonaire
- De grande ampleur et surtout dans les grandes villes
- La peste pulmonaire se transmet directement d'un individu à l'autre par les gouttelettes respiratoires (contrairement à la peste bubonique qui nécessite l'intervention de la puce contaminée) : bioterrorisme ?
- *Yersinia pestis* habituelle dans ce pays

Spécificité de l'agent



Entre 200 et 400 cas de peste bubonique par an à Madagascar

2017 épidémie inhabituelle de peste majoritairement (78%) pulmonaire et de grande ampleur et principalement dans les grandes villes

Origine : un patient décédé de détresse respiratoire pendant qu'il voyageait en taxi de brousse entre les Hautes Terres centrales et le port de Toamasina sur la côte Est du pays et non par les rats.

Épidémie naturelle

Manque de moyens, recueil des informations, traitement des informations, prise en charge des patients.

Le plan de riposte est à revoir car les facteurs de risque sont multiples : pauvreté, réchauffement climatique, disparition des forêts et des terres cultivables, tradition du culte des ancêtres, aspects politiques.

Spécificité de l'agent

- Un germe inhabituel : virus Ebola
2013-2016

Epidémie naturelle

Afrique de l'Ouest

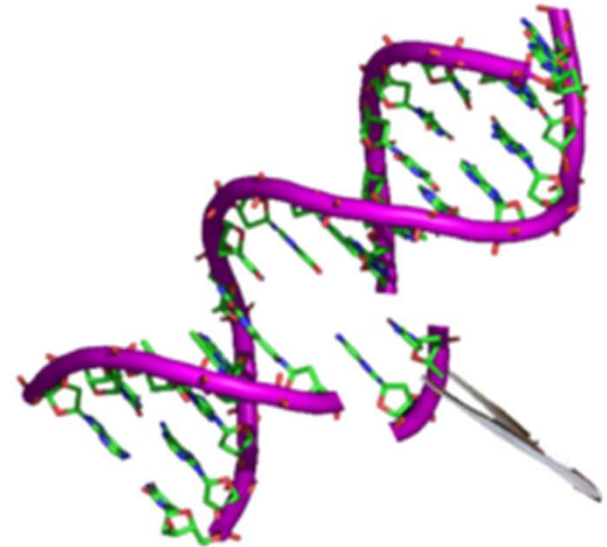
28 616 cas et 11 310 morts



Spécificité de l'agent

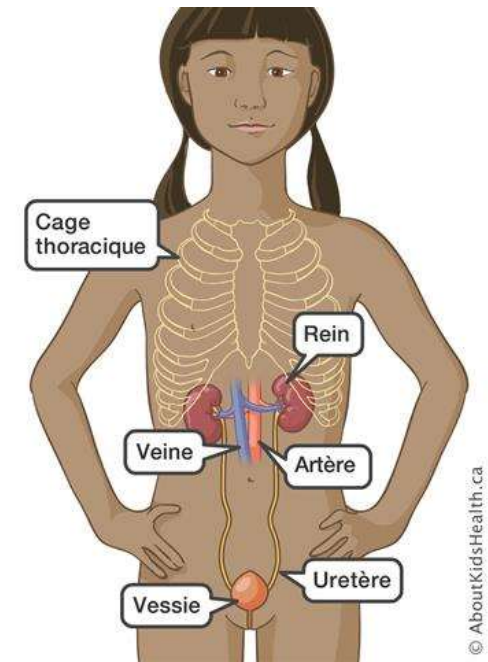
Emergence d'une nouvelle souche !

- Des souches peuvent être modifiées par l'homme
 - Augmentation de leur capacité de transmission, de létalité, de résistance aux antimicrobiens
- Aucune preuve de leur utilisation



Spécificité de l'agent

- 2011 : 16 pays européens
- souche entéro-hémorragique responsable d'une épidémie de syndrome hémolytique et urémique (SHU)
- 33 morts, 3 000 malades



Spécificité de l'agent

- Un germe nouveau



Des souches naturellement modifiées dans la nature

- *E. coli* O104:H4

16 pays européens en 2011 : souche entéro-hémorragique responsable d'une épidémie de syndrome hémolytique et urémique (SHU)

- 33 morts, 3 000 malades
- Acquisition d'un facteur de virulence et de résistances aux antibiotiques

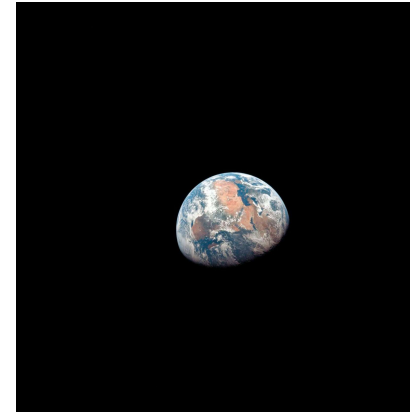
Spécificité de l'agent

Une toute nouvelle souche :

SARS-Cov-2 Covid-19

- 30 pays touchés en 5 mois
- Sars-Cov-1 (SRAs)
- Mers
- Sars-Cov-2

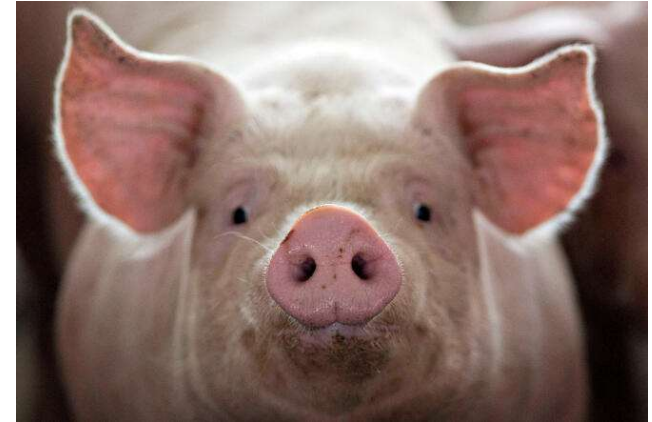
Distribution spatiale et temporelle



Détection d'un germe dans un endroit où il n'a jamais été détecté =
suspicion d'attaque biologique

- Ex1 : Amérithrax : « OUI » la souche de *B. anthracis* était une souche texane découverte sur la côte est des USA
- Ex2 : Ebola : « NON » épidémie là ou jamais aucune souche n'avait été repérée auparavant

Saisonnalité



Une épidémie apparaît pendant une saison incompatible avec la durée de vie de l'agent pathogène, l'activité humaine pourrait en être la cause

- Ex : pandémie de grippe H1N1 en 2009, qui est apparue en avril en Amérique du Nord avec deux pics épidémiologiques
- Terrorisme ? « NON »
- Elle a émergé de manière inhabituelle de populations porcines infectées et a été suivie d'une propagation mondiale unique

Epidémie naturelle ou provoquée : comment les distinguer ?

- Grippe H1N1 2019

Nature rare de l'agent infectieux = acte terroriste ?

- OUI Amérithrax (B. anthracis) attaques 2001.
 - La souche était transformée et n'était absolument pas naturelle
- OUI souche de B. anthracis utilisée par la secte Aum 1993 aérosolisée sur Kameido
- NON souche de virus Ebola épidémie 2014-15
- NON épidémie de peste pulmonaire à Madagascar 2017
- Contre exemple : secte Rajneesh a utilisée souche banale de Salmonelle pour empoisonner les salades

Distributions spatiale et temporelle

- Spatiale : germe détecté dans un endroit où il n'a jamais existé
 - OUI Amerithrax B. anthracis sur la côte ouest des EU
 - NON Ebola épidémie là où jamais aucune souche n'avait été repérée auparavant
- Saisonnalité : épidémie apparaît pendant une saison incompatible avec la durée de vie du germe
 - NON Grippe H1N1 en 2009 apparue en avril en Amérique du Nord avec 2 pics épidémiques, émergées de manière inhabituelle de porcs avec propagation mondiale unique

Origines et la dynamique

- Points de départ multiples =? attaque biologique



- « OUI » Amérithrax
- « OUI » Rajneesh : de nombreux restaurants visés simultanément
- « NON » Tularémie au Kosovo en 1999-2000 qui a atteint de nombreux districts simultanément dans un contexte politique tendu. Épidémie naturelle
- « NON » épidémie de peste pulmonaire à Madagascar 2017 avec de nombreux cas index : épidémie naturelle

Origines et dynamique



- Points de départ unique =? Épidémie naturelle
- « NON » 1997, 12 des 45 techniciens d'un labo texan ont développé des diarrhées à *S. dysenteriae* type 2 (rare)

Origines et dynamique

- Points de départ unique =? Épidémie naturelle

- « NON » 1997, 12 des 45 techniciens d'un labo texan ont développé des diarrhées à *S. dysenteriae* type 2 (rare)

Souche provenant du souchier du congélateur et retrouvée dans les gâteaux dans la salle de repos

Acte de malveillance



Origines et dynamique

- Une propagation inhabituellement rapide ou une grande partie de la population rapidement touchée = ? attaque biologique

« NON »

- Sars-cov-1
 - 2003, 200 pays touchés en 1 an
- Sars cov 2
 - 2020, 30 pays en 5 mois

Sécurité globale

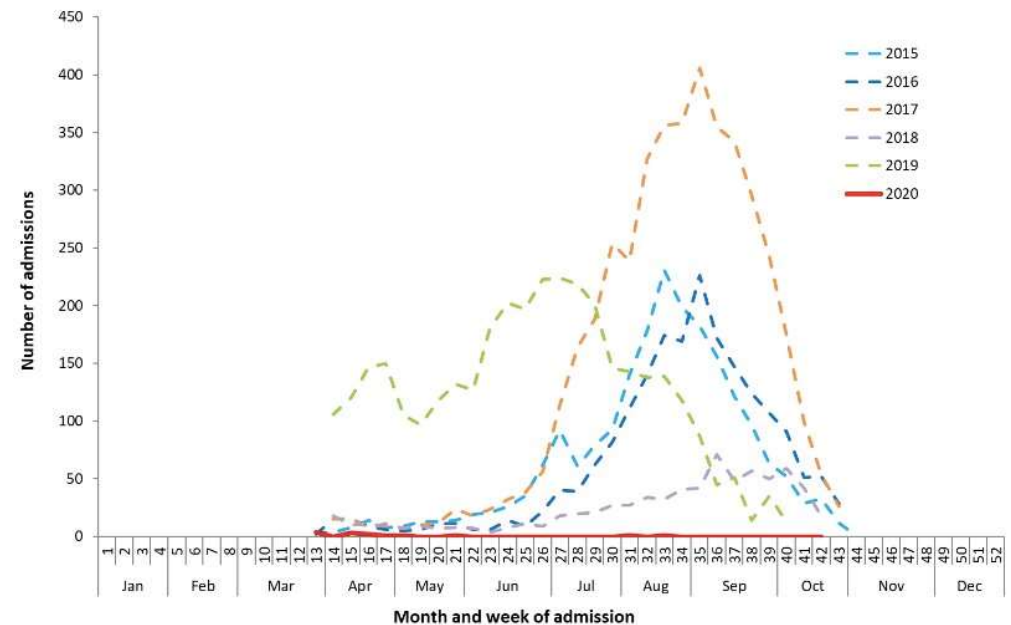
- Détection précoce
- Caractérisation précise
- Mise en place de mesures spécifiques quelle que soit l'origine

Ex : Covid-19 = la détection précoce chez les individus et l'isolement des cas auraient été plus efficaces pour prévenir les infections que les restrictions de voyage et la réduction des contacts



Comment détecter précocement l'inattendu ?

- Grippe : surveillance internationale
- Ebola : surveillance active en cas d'épidémie
- Définition des cas est claire
- Nombre de cas $>$ seuil = épidémie
- Réseau de santé publique coûteux et complexe



Comment détecter précocement l'inattendu ?

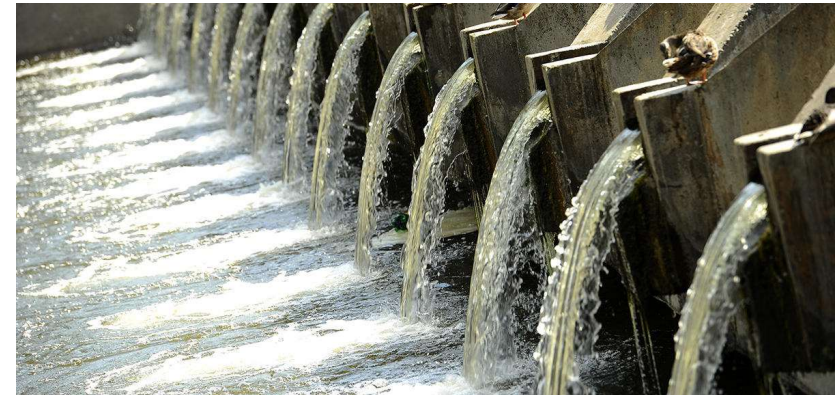
- Nouvelle maladie, symptômes polymorphes, non spécifiques
- Définition difficile des cas, seuils matières à débats



Comment détecter précocement l'inattendu ?

- Surveillance systématique de l'environnement **impossible** (technologie, coûts...)
- Experts en biodéfense suggèrent des mesures plus ciblées dans des espaces limités ou lors de grands rassemblements apportant une expérience supplémentaire pour la détection du bioterrorisme ou des épidémies naturelles

Ex : surveillance des eaux usées contenant du Sars-Cov-2



La détection précoce

Rôle des agents de santé : observation des événements inhabituels (symptômes, fréquence), se protéger eux-mêmes

Avoir été correctement formés

Prévenir les responsables de la santé publique

Avoir manipulé les outils informatiques des surveillances épidémiologiques et du passage de l'information

Réseaux sociaux ? Puissant moyen de collectes d'information. Oui mais ne pas laisser la peur prendre le dessus



La détection précoce



- Suivi des paramètres vitaux (température corporelle, rythme cardiaque...) par les smartphones géolocalisés retransmis à des centres de surveillance -> détection d'évènements anormaux
- Vidéosurveillance (comme en Chine)
- En Corée, pendant la crise du COVID-19, le GPS du téléphone portable, le journal des transactions par carte de crédit et des séquences vidéo ont été utilisés pour surveiller le contact du patient et éviter d'autres transmissions
- Interprétation par de puissantes IA (quid des données personnelles ?)

La gestion de la crise

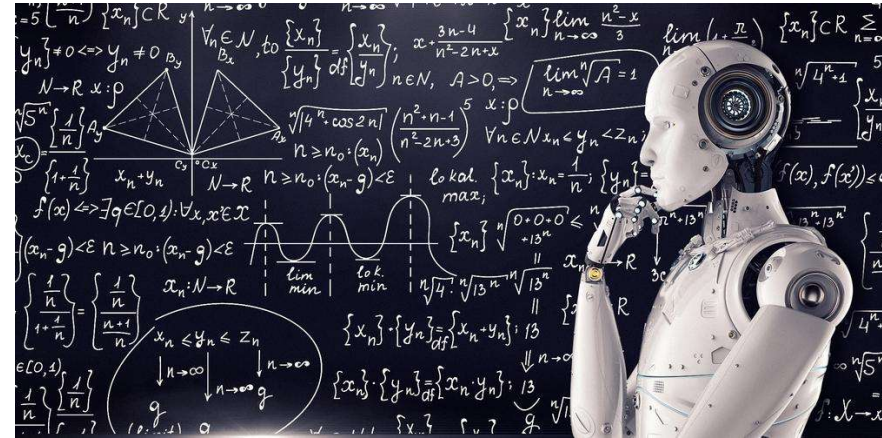
- Une détection précoce pour une réaction rapide
- Cas détectés vs ressources pour gérer la crise
- Personnel compétent, équipements rapides et fiables pour leur protection (masques...!!!)
- Infrastructures prêtes (soins intensifs), médicaments disponibles
- Coordination des plans d'urgence et militaires, gouvernementaux, ONG, exercices préalables
- Exercices au niveau mondial



Apports de l'IA

- Détection précoce
- Gestion de crise
- Génération de prédiction pour améliorer la résilience d'un système
- Réutilisation de données enregistrées pour concevoir des plans réalistes
- Gestion des ressources

- MAIS : ironiquement, la montée en puissance des systèmes d'IA n'effacera pas le rôle des experts humains



Nouvelles menaces



- L'émergence croissante de bactéries hautement résistantes aux antibiotiques en raison d'une mauvaise utilisation des antibiotiques
- Réémergence de pathogènes presque oubliés liée à la méfiance envers les programmes de santé publique comme les programmes de vaccination
- Manipulation du génome : un virus de la variole a été reconstruit en utilisant uniquement des séquences achetées sur internet, et une nouvelle bactérie a été créée *de novo* dans un laboratoire. Actuellement, les possibilités des technologies d'édition du génome comme CRISPR-Cas9 semblent illimitées
- Des scénarios malveillants ont déjà été imaginés avec un virus génétiquement modifié infectant des moustiques capables d'effectuer une modification génétique des cultures dans un champ

Systeme de soins

- Préparation identique à lutter contre une épidémie naturelle ou une attaque biologique, même défi avec un avantage : lutter contre une attaque terroriste renforce la préparation à l'arrivée d'une nouvelle épidémie et *vice versa*
- Dans les faits, c'est la même menace dans la préparation de la réponse



Détermination de l'origine : alors quoi ?

- Traduction en justice des éventuels contrevenants à la Convention sur les armes biologiques (1972) : enjeux politiques et judiciaires internationaux
- Appréhender l'émergence naturelle d'un germe pourvu d'un pouvoir pathogène particulier, suivre son évolution vers d'autres formes et surveiller son apparition dans d'autres parties du monde

Conclusion

- Epidémie naturelle ou intention malveillante
- Détection rapide et efficace
 - Surveillance systématique des phénomènes infectieux
 - Passage de l'information (professionnels ou réseaux sociaux)
 - Gestion de crise (préparation des infrastructures, des EPI, des antidotes, exercices à tous les niveaux (locaux, nationaux, internationaux...))



Je vous remercie
pour votre attention

francois.renaud@ens-cachan.org



Les mots clés

- Communication (Réseaux régionaux, nationaux, internationaux)
- IA (détection, gestion de crise...)

Origine malveillante d'une peste ?

- Peste pulmonaire sans notion de voyage en zone d'endémie (ou contact proche avec une peste pulmonaire)
- Un cas ou plusieurs cas de peste pulmonaire primitive
- Apparition soudaine d'un grand nombre de malades dans une zone géographique donnée, présentant une bronchopneumopathie évoluant rapidement vers une septicémie et la mort.
- Rappel le bacille de la peste est toujours classé dans le groupe A des agents du bioterrorisme par le CDC