



Vers des armes biologiques de nouvelle génération

Patrick Berche

DANS **POLITIQUE ÉTRANGÈRE 2005/1 (Printemps)**, PAGES 137 À 146

ARTICLE

Dès le néolithique, on découvrit que l'on pouvait utiliser pour la chasse et la guerre des poisons, comme le curare ou les toxines d'amphibiens. La propagation intentionnelle de maladies contagieuses fut par la suite utilisée empiriquement au cours de l'Histoire mais ce n'est réellement qu'à partir de l'ère pastorienne que l'on peut parler d'armes biologiques. C'est alors qu'on caractérisa les principaux agents infectieux, dont certains peuvent être utilisés comme armes.

1

Dès 1894, par exemple, Alexandre Yersin put envoyer à l'Institut Pasteur de Paris, depuis Hong-Kong, le bacille de la peste qu'il venait d'isoler. Le fléau qui avait décimé des millions d'êtres humains tenait dans un minuscule tube à essai. Ainsi, la mise en culture des agents pathogènes permit d'isoler, de conserver et de propager in vitro les germes pathogènes, ouvrant la porte à une « industrialisation » des germes, dans le but de préparer des vaccins. Le caractère « dual » de la recherche sur les germes pathogènes fut perçu dès leur découverte. Louis Pasteur en personne envisagea l'utilisation des germes comme arme biologique, et tenta même de détruire ainsi les lapins qui infestaient certaines régions.

2

La révolution pastorienne de la fin du XIX^e siècle, qui est l'une des causes de l'explosion démographique mondiale, a donc aussi permis d'envisager la fabrication d'armes biologiques utilisant les propriétés de virulence de germes pathogènes pour l'homme, les animaux ou les plantes. En fait, on peut distinguer deux types d'armes

3

biologiques radicalement différentes mais souvent confondues dans les traités internationaux. Certaines sont des poisons toxiques sans potentiel répliatif tels que, par exemple, la toxine botulique, la ricine ou l'aflatoxine, qui, hormis le fait qu'elles proviennent d'organismes vivants, s'apparentent plus à des armes chimiques tant dans leur usage que dans leur éventuelle stratégie d'emploi. D'autres armes sont constituées de germes vivants pathogènes (bactéries, virus ou champignons) tels, notamment, le virus de la variole, les bacilles de la peste ou du charbon. Ces germes ont été façonnés par l'évolution au fil des millénaires par « tâtonnements moléculaires » (accumulation de mutations) leur permettant de s'adapter aux différentes espèces vivantes rencontrées.

Ces micro-organismes vivants détiennent un extraordinaire potentiel de multiplication, de propagation, et aussi de variation génétique dans une population sensible. Pour certains analystes, cette « énergie » de reproduction concentrée dans les germes, associée à un fort potentiel de transformation par mutations au cours de leur propagation souvent imprévisible, confère aux armes biologiques un caractère fondamentalement différent par rapport aux armes conventionnelles. L'utilisation du vivant pour détruire d'autres êtres vivants peut apparaître comme une violation, ou une transgression, par l'homme d'un tabou de la Vie.

Après la Première Guerre mondiale, les Japonais ouvrirent la boîte de Pandore en entreprenant, entre 1931 et 1945, des recherches systématiques sur les agents pathogènes dans les camps d'expérimentation et de torture de la sinistre unité 731, à Pingfan en Mandchourie^[1]. Ils produisirent ainsi ces armes à échelle industrielle, et tentèrent, sans succès, de les utiliser à des fins stratégiques. En effet, les conséquences de l'utilisation offensive des germes sur le terrain pouvaient se retourner contre l'agresseur, comme cela arriva lors d'une attaque sur le terrain en Chine en 1942 – ce qui eut pour conséquence l'arrêt de leur utilisation par les Japonais.

Depuis lors, on a répertorié de nombreux incidents au cours de la Guerre Froide, où les États-Unis et l'Union des Républiques socialistes soviétiques (URSS) se sont mutuellement accusés d'avoir utilisé ces armes sur des populations civiles, notamment en Corée du Nord, au Laos, au Kampuchéa ou en Afghanistan. Jusqu'à aujourd'hui cependant, qu'il s'agisse d'États, de sectes ou de terroristes, seuls ont été utilisés des germes ou des toxines d'origine naturelle. Cette situation connaît aujourd'hui une évolution importante du fait des progrès rapides de la biologie.

LES MANIPULATIONS GÉNÉTIQUES DES AGENTS PATHOGÈNES

Connaître les mécanismes intimes du fonctionnement des microbes et de tous les organismes vivants, comprendre ce qui les fait réagir à des environnements hostiles ou favorables, comment ils évoluent, comment ils transmettent leurs caractéristiques propres à leur descendance : tout cela ne peut être atteint sans entrer dans « l'intimité

4

5

6

7

moléculaire » des êtres vivants. La vie paraît être un système complexe de stockage et de transmission d'énormes quantités d'informations, compactées en un « code héréditaire » inscrit dans les molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui constituent les chromosomes.

La mise au point des outils de la biologie moléculaire a fait progresser de façon spectaculaire notre connaissance des mécanismes de la vie au cours des dernières décennies, en permettant de transformer le vivant par des manipulations génétiques. Dès les premières manipulations modifiant les génomes des micro-organismes vivants, la communauté scientifique a pressenti le danger. En 1974, une douzaine de biologistes célèbres signèrent avec Paul Berg (futur prix Nobel en 1980) une lettre publiée dans la revue *Science*, qui demandait un moratoire sur les manipulations génétiques. Cette lettre fut suivie en 1975 par la conférence d'Asilomar en Californie, rassemblant plus de 150 biologistes, où furent proposées des règles pour encadrer ces manipulations, règles reprises l'année suivante par les *National Institutes of Health* aux États-Unis, et par les autorités de contrôle dans les pays européens.

L'altération de gènes, ou l'introduction de gènes étrangers modifiant le patrimoine génétique de micro-organismes, de végétaux ou d'animaux, pour leur conférer telle ou telle propriété, sont devenues aujourd'hui d'un usage courant. Ces nouveaux outils de la biologie moléculaire ont fait naître une deuxième génération d'armes biologiques : des agents pathogènes génétiquement manipulés pour être plus virulents, ou plus résistants aux antibiotiques ou à l'environnement. Des transfuges ont rapporté dans les années 1990 les effarantes réalisations du programme Biopreparat des Russes, dont l'ampleur contraste avec des objectifs stratégiques qui demeurent mystérieux. Ces révélations sont apparues stupéfiantes, terrifiantes, absurdes, tragiques.

Créé en 1973, soit un an après la signature par l'URSS de la Convention internationale sur l'interdiction des armes biologiques, Biopreparat formait un réseau tentaculaire d'usines de production et de centres de recherche secrets, dispersés sur 40 sites en Russie et au Kazakhstan, dont 8 centres de recherche et 5 usines de production à Stepnogorsk, Zagorsk, Kirov, Sverdorsk et Striji, et un centre d'essais en plein air sur l'île de Vozrodenija ^[2]. À son apogée en 1980, cette pieuvre employait près de 30 000 personnes sur un total de 60 000 engagées dans les programmes d'armes biologiques. Les Russes mirent au point au moins 12 agents infectieux opérationnels, et travaillèrent sur près de 80 germes très dangereux. Avec un budget équivalant à un milliard de dollars, Biopreparat aurait produit des milliers de tonnes d'agents du charbon, de la peste et de la variole. Le transfuge Ken Alibek a par exemple prétendu que les Russes avaient préparé en 1980 plusieurs tonnes de virus de la variole sous forme de poudre lyophilisée pour équiper des obus et des missiles à longue portée.

Au centre de recherche d'Obolensk, on travaillait sur des bactéries génétiquement modifiées ^[3]. Entre autres opérations, on aurait manipulé le bacille du charbon et celui de la peste pour les rendre résistants à la plupart des antibiotiques, au froid et à la

8

9

10

11

chaleur, ou très virulents chez les vaccinés, ou encore capables de produire des toxines d'autres agents pathogènes. On aurait introduit dans des bactéries inoffensives, comme le colibacille de l'intestin, des gènes codants pour des toxines (botulique, cholérique ou charbonneuse...) On aurait fabriqué des virus hybrides entre les virus de la variole et celui de la fièvre Ebola. Des armes machiavéliques auraient été fabriquées, utilisant des bactéries comme des légionelles ou des virus exprimant des petites protéines humaines produites par le système nerveux (myéline, endorphines...), susceptibles de déclencher des modifications du comportement ou de graves dommages cérébraux pouvant mimer des maladies naturelles après plusieurs semaines ou mois suivant l'exposition.

Que fit-on d'un tel arsenal produit à si grands frais ? Heureusement, à notre connaissance, on ne s'en sert pas, du moins pas sur une grande échelle. De ce programme russe, il resterait peut-être 25 000 à 30 000 personnes travaillant toujours dans ce type d'activité dans des laboratoires inaccessibles, et plusieurs milliers de chercheurs au chômage qui pourraient monnayer leur expérience au profit d'États-voyous. Au demeurant, si l'essentiel de l'attention est tourné vers l'ex-URSS en matière d'armes biologiques, la dissimulation et la désinformation sont la règle partout, même dans les pays démocratiques aux crédits presque illimités comme les États-Unis.

Aux témoignages des transfuges soviétiques Vladimir Pasechnik et Ken Alibek, sur lesquels pourraient planer certains doutes, il faut ajouter que la simple lecture de publications scientifiques récentes décrivant des manipulations génétiques utilisables à des fins meurtrières, peut aussi inspirer les terroristes. On a par exemple récemment publié que l'ajout dans le génome du virus de la variole murine (un virus non pathogène pour l'homme mais proche de celui de la variole) d'un seul gène codant un facteur de croissance des globules blancs (l'interleukine-4), entraînait une exacerbation de la virulence du virus telle qu'il décimait même les animaux vaccinés ^[4]. Une manipulation similaire sur le virus de la variole pourrait avoir le même effet catastrophique ^[5]. On a aussi rapporté que l'introduction d'un gène du virus Ebola dans le génome du virus d'immunodéficience humaine (VIH) lui conférerait un tropisme respiratoire dont on peut anticiper le rôle dévastateur ^[6]. Tout ceci pose le problème de la liberté de publier des résultats qui pourraient inspirer la malveillance des bioterroristes ^[7].

12

13

BIO-INFORMATIQUE, INTERNET ET SYNTHÈSE IN VITRO DES AGENTS PATHOGÈNES

Les premières avancées de la biologie moléculaire aboutirent au décryptage du code génétique et, rapidement, au déchiffrement des séquences de l'ADN de nombreux gènes, puis d'organismes entiers. Une course aux génomes commença avec le séquençage des premiers virus à partir de 1978. La séquence du virus de la variole fut

14

publiée en 1993-1994 par l'équipe de J. Craig Venter, puis vinrent celles de la plupart des germes responsables des grands fléaux : peste, choléra, tuberculose, lèpre, typhus, syphilis, trachome, grippe, Ebola, sida... Cette course connut son point d'orgue en 2001, avec la publication de l'ensemble des 30 000 gènes constituant le génome humain.

Nous disposons aujourd'hui du génome complet de plus de 200 organismes vivants, incluant de très nombreux virus, bactéries, champignons, protozoaires, vers, plantes, insectes, ainsi que l'homme. Jamais dans l'histoire de l'Humanité, nous n'avons eu autant de connaissance sur les organismes vivants. L'accumulation des données allait ainsi entraîner la naissance d'une discipline nouvelle, la bio-informatique, outil majeur des manipulations génétiques par l'utilisation des données mises en commun et accessibles sur Internet. La large diffusion de ces connaissances, du fait de l'essor d'Internet, pose des problèmes nouveaux sur l'utilisation malveillante des données scientifiques.

15

De nouveaux outils très puissants, dont l'utilisation pourrait être redoutable, sont apparus récemment, comme la *polymerase chain reaction* (PCR), qui permet d'obtenir des quantités quasi illimitées d'ADN, ou la synthèse in vitro de longs fragments d'ADN. En 2002, partant des données in silico^[8] de séquences d'ADN, Eckard Wimmer a réussi la première synthèse complète in vitro d'un agent pathogène – le virus de la poliomyélite –, après trois ans d'effort^[9]. Paradoxalement, au moment où cette maladie neurologique grave va être totalement éradiquée par vaccination – probablement en 2005 –, on est désormais capable de synthétiser in vitro le virus qui induit ce fléau. En 2003, un autre virus, presque de la même taille, a été synthétisé par l'équipe du pionnier de la course aux génomes, J. Craig Venter, en seulement deux semaines^[10]. Ces deux récentes observations « désanctuarisent » en quelque sorte les agents pathogènes stockés dans des laboratoires hautement sécurisés, notamment le virus de la variole conservé au Center for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta aux États-Unis ainsi qu'au Centre russe de virologie et de biotechnologie Vector à Koltsovo en Sibérie.

16

Les séquences étant disponibles sur Internet, ces avancées rendent envisageables la synthèse, presque n'importe où dans le monde, de virus à petit génome aussi dangereux que les virus Ebola, de Marburg ou de l'encéphalite équine du Venezuela, voire même des virus à génome beaucoup plus grand comme le virus de la variole. Ainsi, pourrait réapparaître cette antique maladie virale, qui tuait 20 à 40 % des patients infectés avant sa disparition en 1977, après dix ans de campagne de vaccination sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé. J. Craig Venter n'a-t-il pas déclaré en 2003 qu'il comptait créer de toutes pièces une nouvelle bactérie totalement synthétique, en partant de la séquence de gènes provenant de divers micro-organismes ?

17

LA CRÉATION D'AGENTS PATHOGÈNES NOUVEAUX

Des progrès très récents vont porter la transgression du vivant encore plus loin, en permettant à l'homme de créer des agents pathogènes totalement nouveaux – du jamais vu –, avec des conséquences dévastatrices potentielles sur l'espèce humaine. Il faut rappeler que les agents infectieux ont été façonnés au cours de l'évolution par accumulation de mutations, ce qui a pris des centaines de milliers, voire des millions, d'années. La plupart des agents infectieux connus aujourd'hui ont émergé au néolithique, une phase de profonds changements où les chasseurs-cueilleurs se sédentarisèrent pour se consacrer à l'agriculture et à l'élevage des animaux. Depuis l'apparition de ces agents infectieux, l'espèce humaine s'est habituée à se défendre pendant des milliers d'année par sélection naturelle des individus les plus résistants à ces germes. On sait que certains agents pathogènes d'apparition récente chez l'homme, comme le virus Ebola ou le VIH, ont des effets particulièrement dévastateurs chez la plupart des individus exposés. C'est pourquoi il faut redouter la création de germes nouveaux, potentiellement très dangereux pour des populations qui, une fois encore, seraient très sensibles à des pathogènes jamais rencontrés auparavant.

18

Découverte en 1994 par Willem P. Stemmer, du Affymax Research Institute à Palo Alto (Californie), une méthode appelée « évolution dirigée par élevage moléculaire »^[11] (*DNA shuffling*) permet de fabriquer au laboratoire, en un temps court, des germes aux propriétés nouvelles, ce que la nature mettait des millénaires à façonner. En découpant plusieurs gènes très proches en tout petits fragments, on peut en effet reconstituer au hasard des gènes entièrement nouveaux, que l'on peut ensuite sélectionner *in vitro*.

19

Une floraison de publications, parues depuis quelques années dans la littérature scientifique sous l'égide de *start-up* américaines de biotechnologie, explique avec force détails comment créer rapidement des gènes, des bactéries, des virus ou des toxines aux propriétés « améliorées », ou même totalement nouvelles. On a pu ainsi créer des bactéries ou des virus aux propriétés inédites, très résistantes à des conditions très hostiles (acidité...), ou aux antibiotiques. On a par exemple facilement isolé une nouvelle souche de colibacille, 32 000 fois plus résistante aux pénicillines, alors que les méthodes traditionnelles par mutations *in vitro* ne permettent de multiplier cette résistance que de 16 fois. Cette méthode a aussi permis de modifier l'affinité tissulaire d'un rétrovirus de souris (apparenté au VIH du sida), ce qui signifie que l'on a désormais la capacité de transformer tel virus transmis sexuellement en un virus qui se transmette par exemple par voie aérienne, avec toutes les conséquences catastrophiques imaginables.

20

Toutes ces données sont disponibles, publiées, largement diffusées. On peut donc craindre de voir apparaître dans les prochaines années des armes biologiques de

21

troisième génération, fondées sur des germes vivants pathogènes créés par l'homme.

LE TEMPS RACCOURCI

On pressent aussi que d'autres découvertes récentes en biotechnologie, telles que l'utilisation de petits fragments d'ARN capables d'inhiber l'expression de n'importe quel gène d'un être vivant (RNA *silencing*)^[12] pourraient avoir en plus de leurs applications thérapeutiques un potentiel destructeur. Le raffinement des outils moléculaires du vivant, la large diffusion des publications scientifiques et l'accès facile aux banques de données par Internet auront à moyen terme des retentissements sur les armes biologiques en les rendant plus dangereuses et plus imprévisibles. Il faut particulièrement redouter certains virus manipulés ou non, propagés par aérosols sur des populations très sensibles, notamment ceux de la variole, du SARS et de la grippe.

22

Les progrès scientifiques ont désormais rétréci le temps, qui devient un enjeu primordial pour l'avenir de l'Humanité. En cas d'attaque par de tels agents nouveaux, les pertes humaines dépendront du temps de détection et du délai de mise au point d'une parade. Certes, des progrès remarquables ont été réalisés dans la détection des molécules du vivant, en particulier grâce aux nanotechnologies. Les découvertes de nanotubes de fullerènes (1985) et de carbone (1991) ont permis la mise au point de biosenseurs^[13] détectant très rapidement des molécules organiques ou des agents pathogènes. Grâce aux biosenseurs, on pourra peut-être très vite identifier des molécules ou des agents infectieux et retracer l'origine d'une attaque par une arme biologique quelconque, y compris une toxine. Cependant, cela n'est pas vrai en cas d'utilisation d'agents infectieux nouvellement créés. Il faudra des mois, voire des années d'efforts collectifs pour juguler un nouveau fléau en concevant des vaccins et des drogues efficaces.

23

La prévention des attaques nécessite aussi une veille scientifique étroite autour des innovations biotechnologiques potentiellement dangereuses, éventuellement en prévenant la diffusion des données les plus sensibles. Mais qui décidera de leur dangerosité, qui censurera les scientifiques ? Ceci pose le problème de la liberté d'expression et de création des scientifiques et fait aujourd'hui débat. Cette veille scientifique doit être coordonnée avec les données des agences de renseignement et avec une surveillance sanitaire détectant précocement les événements insolites (population, cheptel, récoltes...), avec collection centralisée et informatisée des données, réseaux d'informations médicales communautaires et hospitalières et réseaux de laboratoires agréés. Comme cela est prévu dans le plan Biotox^[14], il faut mettre en place des procédures de traitement des patients et de prévention de la diffusion des germes par l'isolement et la vaccination des personnes exposées. Il est aussi vital de traiter correctement l'information du public dans la transparence complète avec l'aide des médias, en expliquant les risques et en éduquant à ces

24

menaces. La crise doit être gérée par la mobilisation de scientifiques travaillant avec les autorités politiques et sanitaires. Il convient enfin de renforcer la recherche fondamentale et appliquée à la détection et à la prévention. La prévention des menaces émergentes passe aussi par les traités internationaux engageant les États à ne pas entreprendre de recherche dans ce domaine. Certes, ces traités existent et l'Histoire nous enseigne qu'ils ne garantissent en rien contre le développement et l'utilisation des armes biologiques. Cependant, ils rendent plus difficiles l'organisation des recherches et ainsi les fragilisent. Surmonter une crise liée à des attaques bioterroristes reste un problème majeur de gestion de l'information.

NOTES

Voir P. Williams et D. Wallace, *La Guerre bactériologique. Le secret des expérimentations japonaises*, Paris, Albin Michel, 1990 et Ch.G. Cieslak, J.A. Pavlin et M. Eitzen, *Biological Warfare: a Historical Perspective*, JAMA, 1997, n° 278, p. 412-417.

C. Wachtel C., « Armes biologiques : le problème russe », *La Recherche*, 1998, n° 310, p. 37-41.

K. Alibek et S. Handelman, *Biohazard*, New York, Random House, 1999 et J. Miller, S. Engelberg et W. Broad, *Germes, Biological Weapons and America's Secret War*, New York, Simon & Schuster, 2001.

E. Finkel, « Australia. Engineered Mouse Virus Spurs Bioweapon Fears », *Science*, 2001, n° 291, p. 585.

A. Mullbacher et M. Lobigs, « Creation of Killer Poxvirus Could Have Been Predicted », *Journal of Virology*, 2001, n° 75, p. 8353-8355.

G.P. Kobinger, D.J. Weiner, Q.C. Yu et J.-M. Wilson, « Filovirus-pseudotyped lentiviral Vector Can Efficiently and Stably Transduce Airway Epithelia *in vivo* », *Nature Biotechnology*, 2001, vol. 19, p. 225-230.

R. Atlas *et al.*, « Statement on Scientific Publication and Security », *Science*, 2003, n° 299, p. 1149.

Le terme « *in silico* » est souvent utilisé en biotechnologie pour désigner le silicium qui constitue les composants des ordinateurs et par extension les données informatiques stockées dans l'ordinateur.

J. Cello, A.V. Paul et E. Wimmer, « Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA : Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template », *Science*, 2002, n° 297, p. 1016-1018.

H.O. Smith, C.A. Hutchison, C. Pfannkoch et J.-C. Venter, « Generating a Synthetic Genome by Whole Genome Assembly: phiX174 Bacteriophage From Synthetic Oligonucleotides », *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States (PNAS)*, 2003, n° 100, 15440-15445.

W.P. Stemmer, « DNA Shuffling by Random Fragmentation and Reassembly: *in vitro* Recombination for Molecular Evolution », *PNAS*, 1994, n° 91, p. 10747-10751.

M. Matzka, A.J.M. Matzke, J.M. Kooter : RNA : Guiding Gene Silencing, *Science*, 2001, 293, p. 1080-1083.

Un biosenseur est un système de détection de molécules biologiques combinant un élément biologique de reconnaissance spécifique et un élément physique permettant de

traduire l'événement de reconnaissance en signal (lumineux, électrique). C'est un puissant système de détection des molécules biologiques (toxines, DNA...).

Plan mis en œuvre le 22 septembre 2001 par les ministères français de la Santé, de l'Intérieur et de la Défense en réponse au risque d'attaque biologique (NDLR).

RÉSUMÉ

Les progrès des biotechnologies permettent d'« améliorer » la virulence et la résistance des germes, bactéries ou virus. On a réussi à synthétiser in vitro des petits virus à partir des données informatiques des génomes des agents pathogènes : la synthèse de virus plus dangereux devient possible. Des avancées biotechnologiques récentes permettent la création de germes nouveaux, qui confronteraient les populations à des agents pathogènes inédits. La prévention des attaques suppose une surveillance étroite des innovations biotechnologiques potentiellement dangereuses, et une réflexion sur la diffusion des données les plus sensibles.

Mots-clés

ARMES DE DESTRUCTION MASSIVE

ARMES BIOLOGIQUES

PROLIFÉRATION

BIO-INFORMATIQUE

GÉNÉTIQUE

English abstract on Cairn International Edition

PLAN

Les manipulations génétiques des agents pathogènes

Bio-informatique, Internet et synthèse in vitro des agents pathogènes

La création d'agents pathogènes nouveaux

Le temps raccourci

AUTEUR

Patrick Berche

Patrick Berche est médecin, professeur de Microbiologie, chef de service de Bactériologie-virologie à l'hôpital Necker-Enfants malades et doyen de la Faculté Necker-Enfants malades depuis 2000. Expert auprès de la Délégation générale pour l'Armement (DGA), il est spécialiste des questions liées à la génétique bactérienne et au risque biologique.

Mis en ligne sur Cairn.info le 01/01/2008

<https://doi.org/10.3917/pe.051.0137>



ARTICLE SUIVANT



Pour citer cet article

Distribution électronique Cairn.info pour Institut français des relations internationales © Institut français des relations internationales. Tous droits réservés pour tous pays. Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent article, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Cairn.info