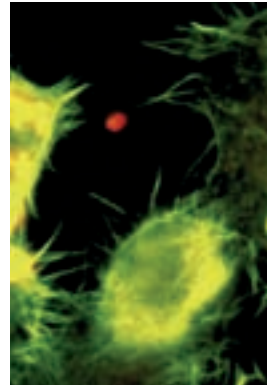


Progrès scientifiques et nouvelles armes biologiques

Patrick Berche

> Les armes biologiques sont différentes des armes conventionnelles, car les germes vivants détiennent un extraordinaire et imprévisible potentiel de multiplication, de propagation et de variation génétique au cours de leur diffusion dans une population sensible. Aux pathogènes naturels (armes de 1^{re} génération), seuls utilisés dans le passé (variolo, peste, charbon, toxines...), s'ajoutent des menaces nouvelles liées aux rapides progrès des connaissances scientifiques et à leur diffusion exponentielle sur Internet. Il est aujourd'hui possible de synthétiser des micro-organismes à partir de leurs séquences *in silico* (poliovirus, influenza...), « désanctuarisant » certains agents très dangereux conservés par quelques laboratoires de haute sécurité (virus Ebola...). Les germes pathogènes sont améliorables par manipulation génétique, les rendant plus résistants ou plus virulents (armes de 2^e génération). Enfin, on peut créer *de novo* des agents infectieux nouveaux par « évolution moléculaire dirigée » (armes de 3^e génération), aux effets potentiellement dévastateurs pour des populations « naïves ». La fabrication d'armes biologiques ne requiert pas d'importants moyens techniques et est accessible aux terroristes, notamment du fait de leur faible coût et de leur facilité d'emploi. Si les conséquences destructrices sont difficilement prévisibles, on sait que les dégâts psychologiques et sociaux seront considérables, du fait de la forte charge émotionnelle dans la population liée à cette transgression par l'homme d'un tabou de la vie. <



Service de microbiologie,
Hôpital Necker-
Enfants-malades,
149, rue de Sèvres,
75015 Paris, France.
berche@necker.fr

peut parler d'armes biologiques. À cette époque on commença à cultiver de nombreuses bactéries pathogènes. Par exemple, Alexandre Yersin réussit à isoler le bacille de la peste en 1894 à Hong Kong et envoya dans un minuscule tube à essai à l'Institut Pasteur de Paris la souche du fléau qui avait décimé des millions d'êtres humains. Ainsi, la mise en culture des agents pathogènes permet d'isoler, de conserver et de propager *in vitro* des germes pathogènes, ouvrant la porte à leur « industrialisation » dans le but de préparer des vaccins. Le caractère *dual* de ces recherches fut toutefois perçu dès leur découverte : Louis Pasteur, en personne, utilisa des bactéries comme arme biologique pour détruire les lapins infestant certaines régions.

Agents pathogènes naturels

La révolution pastorienne de la fin du XIX^e siècle a permis d'envisager la fabrication d'armes biologiques, que l'on pourrait appeler de 1^{re} génération, en utilisant des germes virulents pour l'homme, les animaux ou les plantes. On peut distinguer, parmi ces agents pathogènes naturels, deux types d'armes biologiques radicalement différentes, mais souvent confondues dans les traités internationaux : certaines sont des poisons toxiques sans potentiel répliatif (toxine botulique, ricine, aflatoxine...) qui, hormis le fait qu'ils proviennent de micro-organismes vivants, s'apparentent à des

Dès le néolithique, l'homme découvrit qu'il 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



armes chimiques par leur usage et leur stratégie d'emploi ; l'autre type d'armes comprend les germes vivants pathogènes, à fort potentiel réplicatif (bactéries, virus ou champignons). Ces germes vivants détiennent un extraordinaire potentiel de multiplication, de propagation et aussi de variation génétique imprévisible au cours de leur diffusion dans une population sensible. Cette capacité de réplication confère aux armes biologiques un caractère radicalement différent des armes « conventionnelles » [1] ; par ailleurs, l'utilisation du vivant pour détruire d'autres êtres vivants porte une charge émotionnelle liée aux fondements même de notre espèce, à son histoire et à ses valeurs morales, et peut être vue 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'expérimentations et de tortures de la sinistre unité 731 de Pingfan, en Mandchourie [2, 3]. Ils produisirent ces armes à l'échelle industrielle, et tentèrent de les utiliser à des fins stratégiques, sans succès : en effet, les conséquences de l'utilisation offensive des germes sur le terrain pouvaient se retourner contre l'attaquant, comme cela arriva lors d'une attaque sur le terrain en Chine, en 1942, ce qui fit arrêter leur utilisation par les Japonais. Depuis lors, on a répertorié de nombreux incidents au cours de la Guerre froide, quand les États-Unis et l'Union soviétique s'accusèrent mutuellement d'avoir utilisé ces armes sur des populations civiles, notamment en Corée du Nord, au Laos, au Kampuchéa ou en Afghanistan.

L'utilisation intentionnelle d'agents infectieux par des terroristes ou des états-voyous connaît actuellement un regain d'intérêt du fait d'événements dramatiques, notamment l'attentat au gaz sarin du métro de Tokyo en 1995 qui révéla au cours de l'enquête plusieurs tentatives d'attaques biologiques de la secte Aum, et l'attaque par le bacille du charbon, qui suivit les événements du 11 septembre 2001 aux États-Unis. Ces menaces doivent être prises en compte, même si nul ne sait où et quand une attaque bioterroriste pourrait émerger, ni l'ampleur de ses conséquences. Jusqu'à aujourd'hui, qu'il s'agisse d'états, de sectes ou de terroristes organisés en nébuleuses, seuls ont été utilisés des germes ou des toxines d'origine naturelle. Cette situation pourrait connaître aujourd'hui une évolution importante, en raison des récents progrès technologiques susceptibles de permettre la mise au point, à moyen terme, de nouvelles armes biologiques.

Manipulation génétique d'agents infectieux

Au cours des dernières décennies, l'amélioration des outils de la biologie moléculaire a fait progresser de façon spectaculaire notre connaissance des mécanismes intimes de la vie, et permis de transformer le génome des êtres vivants par manipulation génétique. Dès l'origine, d'ailleurs, la communauté scientifique pressentit le danger. L'altération de gènes et l'introduction de gènes étrangers modifiant le patrimoine génétique des êtres vivants sont désormais d'un usage courant, largement répandu. Ces nouveaux outils ont fait apparaître la possibilité d'une 2^e génération d'armes biologiques, des germes

génétiquement manipulés aux propriétés nouvelles : plus virulents, et plus résistants aux antibiotiques ou aux conditions de l'environnement...

On connaît depuis les années 90, par les témoignages de transfuges, notamment Vladimir Pasechnik et Ken Alibek, les effarantes réalisations du programme *Biopreparat* des Soviétiques, dont l'ampleur contraste avec les objectifs stratégiques, qui restent mystérieux : c'était stupéfiant, terrifiant, absurde, tragique. Créé en 1973, un an après la signature par l'union soviétique 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 Vozrozhdenija [4]. 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 Soviétiques mirent au point au moins 12 agents infectieux opérationnels, et travaillèrent sur près de 80 germes très dangereux. D'un budget annuel d'un milliard de dollars, *Biopreparat* aurait produit des milliers de tonnes des agents du charbon, de la peste et de la variole. Ken Alibek a notamment prétendu que les Soviétiques 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 [5, 6] : manipulation du bacille du charbon et de celui de la peste, pour les rendre résistants à la plupart des antibiotiques, au froid et à la chaleur, très virulents chez les vaccinés, ou encore capables de produire des toxines d'autres agents pathogènes ; introduction, dans des bactéries inoffensives comme le colibacille de l'intestin, de gènes codant pour des toxines (botulique, cholérique ou charbonneuse...) ; fabrication de virus hybrides entre les virus de la variole et de la fièvre Ebola ; mise au point d'armes machiavéliques, utilisant des bactéries (*Francisella tularensis*, *Legionella*...) ou des virus exprimant des protéines humaines produites par le système nerveux (myéline, endorphines...), et susceptibles de déclencher plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'exposition des troubles du comportement ou de graves dommages cérébraux, pouvant mimer des maladies auto-immunes [6]. Qu'advint-il de cet arsenal produit à grands frais ? À notre connaissance, on ne s'en servit pas, du moins pas sur une grande échelle. De ce programme soviétique, il resterait peut-être 25 000 à 30 000 personnes travaillant toujours à ce type d'ac-

tivité dans des laboratoires inaccessibles, et plusieurs milliers de chercheurs au chômage, qui pourraient monnayer leur expérience à des états-voyous. Certes, toute l'attention est tournée vers l'ex-Union soviétique, mais en matière d'armes biologiques, la dissimulation et la désinformation sont la règle, même dans des pays démocratiques aux crédits quasiment illimités, comme les États-Unis.

À cela, il faut ajouter que la simple lecture de publications scientifiques récentes décrivant des manipulations génétiques utilisables à des fins meurtrières peut inspirer les terroristes. Il a récemment été publié que l'addition, 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 pour un facteur de croissance des lymphocytes, l'interleukine 4, entraînait une exacerbation de la virulence du virus, qui décimait même les animaux vaccinés [7] ; une manipulation similaire sur le virus de la variole pourrait avoir le même effet catastrophique [8, 9] puisque la vaccination reste la principale mesure préventive efficace contre cette terrible maladie. Il a également été rapporté que l'introduction d'un gène du virus Ebola dans le génome du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) lui conférerait un tropisme respiratoire, dont on peut anticiper le rôle dévastateur si le virus venait à se transmettre par aérosols [10].

Synthèse d'agents infectieux

Des outils très puissants de la biologie moléculaire semblent pouvoir être d'une utilisation redoutable : la *polymerase chain reaction* (PCR), qui permet d'obtenir des quantités quasi illimitées d'ADN, et la synthèse *in vitro* de longs fragments d'ADN. En 2002, partant des données obtenues *in silico* 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 [11] : un paradoxe, au moment où l'Organisation Mondiale de la Santé espère éradiquer cette terrible maladie d'ici à quelques années. En 2003, un autre virus presque de la même taille (5 kb), le phage Ψ X174, a été synthétisé par l'équipe de Craig Venter en seulement deux semaines [12] ; ces virus synthétiques étaient parfaitement virulents. 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 CDC (*Center for disease control*) d'Atlanta et au centre Vector à Koltsovo, en Sibérie [13].

Les séquences nucléotidiques étant disponibles sur Internet, ces avancées rendent envisageable la syn-

thèse, 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 des virus à génome beaucoup plus grand, comme le virus de la variole [14, 15]. 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. En octobre 2005, ont été publiées plus de 200 séquences de souches de virus de la grippe, montrant l'origine aviaire de la souche H1N1 responsable de la pandémie de grippe espagnole, qui fit plus de 50 millions de morts dans le monde en 1918 [16]. Conjointement, ce virus à ARN monocaténaire de 13,5 kb a entièrement été synthétisé à partir des données de séquences nucléotidiques *in silico*, provenant de l'étude des tissus de patients morts il y a plus de 80 ans : le virus « ressuscité » s'est révélé très virulent chez l'animal [17]. Ceci peut même s'étendre aux génomes bactériens. Dans le but d'explorer le minimum de gènes requis pour la survie d'un être vivant, Craig Venter a déclaré en 2003 son intention de créer de toute pièce une nouvelle bactérie complètement synthétique en partant de la séquence de gènes provenant de divers microorganismes [18]. On voit que la taille du génome n'est plus un obstacle et que tous les outils pour fabriquer les germes les plus dangereux sont disponibles.

Création de nouveaux agents infectieux

Les agents pathogènes ont été façonnés par l'évolution au fil des millénaires, par « tâtonnements moléculaires » leur permettant de s'adapter aux différentes espèces vivantes qu'ils rencontrent : cela a pris des centaines de milliers, voire des millions d'années. La plupart des agents pathogènes pour l'homme ont émergé au néolithique, une phase de profonds changements au cours de laquelle les chasseurs-cueilleurs se sédentarisèrent, pour se consacrer à l'agriculture et à l'élevage des animaux ; dès lors, l'espèce humaine s'est habituée à se défendre par sélection des individus les plus résistants à ces germes. Des progrès très récents sont susceptibles de porter la transgression du vivant très loin, en permettant à l'homme de faire en peu de temps ce que l'évolution a mis des millénaires à façonner : créer des agents pathogènes totalement nouveaux, du jamais vu. Or, certains pathogènes d'apparition accidentelle récente chez l'homme, comme le virus Ebola ou le VIH, ont des effets particulièrement dévastateurs chez la plupart des individus exposés : l'émergence de germes nouveaux inconnus, avec des conséquences potentiellement catastrophiques pour l'espèce humaine, est donc particulièrement redoutable.

Découverte en 1994 par Willhem Stemmer du *Affymax research institute* à Palo Alto (Californie), une méthode appelée « évolution dirigée par élevage moléculaire » [19, 20] (*DNA shuffling*) permet de fabriquer, en un court laps de temps, des germes aux propriétés nouvelles. En découpant plusieurs gènes très proches en tout petits fragments, on peut reconstituer au hasard des gènes entièrement nouveaux, que l'on peut ensuite sélectionner *in vitro* : une floraison de publications, parues dans la littérature scientifique depuis quelques années, sous l'égide de *start-up* américaines de biotechnologie, expliquent avec force détails comment créer rapidement des gènes, des bactéries, des



virus ou des toxines aux propriétés « améliorées », voire entièrement nouvelles : germes (bactéries ou virus) très résistants à des conditions très hostiles (acidité...) ou aux substances anti-infectieuses disponibles (une nouvelle souche de colibacille 32 000 fois plus résistante aux pénicillines [21] a ainsi facilement été isolée, alors que les méthodes traditionnelles par mutations *in vitro* ne permettent qu'une augmentation d'un facteur 16) ; virus aux propriétés nouvelles [22] (l'affinité tissulaire de rétrovirus humain et murin a été modifiée, leur permettant de se répliquer dans des cellules non permissives au virus sauvage [23, 24]). Ces dernières données montrent qu'il est désormais possible d'influencer le tropisme des virus, et l'on pressent les conséquences catastrophiques de la transformation d'un virus à transmission sexuelle en un virus transmis par voie aérienne.

Toutes ces données sont disponibles, publiées et largement diffusées. On peut donc craindre de voir apparaître, dans les prochaines années, une 3^e génération d'armes biologiques, des germes pathogènes créés *de novo* par l'homme. Et 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*) [25] ou l'utilisation des ribozymes pour aider la multiplication de certains virus, pourraient avoir, en plus de leurs applications thérapeutiques, un potentiel destructeur [26].

Détection de l'insolite et gestion de l'information

En cas d'attaque bioterroriste, le temps devient un enjeu vital. Tout retard à la détection d'une attaque est susceptible d'amplifier le nombre de victimes, du fait de la propagation rapide de l'agent pathogène. Cette détection passe par une surveillance sanitaire coordonnée, capable de repérer précocement les événements insolites, quels qu'ils soient, survenant dans la population, le cheptel, les récoltes..., à l'échelon d'un pays ou de plusieurs pays coordonnés. Il faudrait, idéalement, mettre en place une collection centralisée et informatisée de toutes les données, notamment celles provenant des réseaux médicaux communautaires et hospitaliers (infirmiers, médecins, biologistes...). Quelle que soit la sophistication des moyens de détection (biosenseurs...), il est vraisemblable que ce sera à partir des premiers malades que l'on identifiera l'agent infectieux. L'utilisation d'un agent infectieux nouveau, par exemple créé par génie génétique, paraît une étape rapidement surmontable si l'on en croit l'exemple récent de l'identification d'un coronavirus de 30 kb jusqu'ici inconnu, responsable du SARS (*severe acute respiratory syndrome*), dont près de 30 souches ont été séquencées en quelques mois [27, 28]. Malgré la mise au jour rapide de l'origine animale de ce virus, il est probable que reconnaître l'origine d'un nouvel agent infectieux et mettre en œuvre une parade seront des étapes beaucoup plus difficiles : ainsi, on cherche encore les auteurs de l'attaque de septembre 2001 utilisant le bacille du charbon aux États-Unis, et un vaccin contre le sida n'est toujours pas au point, plus de 20 ans après l'apparition de ce nouveau virus. L'élaboration de médicaments efficaces devrait également prendre des années. Enfin, comme cela est prévu en France dans

le cadre du plan Biotox, la détection d'une attaque entraînera la mise en place de procédures d'isolement et de traitement des patients, et un plan de vaccination des personnes exposées si l'agent infectieux est connu (virus de la variole, bacilles de la peste, du charbon...).

L'utilisation intentionnelle d'armes biologiques est susceptible de faire un nombre imprévisible aujourd'hui de victimes, quelle que soit la sophistication de l'arme employée. Et même si le nombre de victimes est faible (l'attaque de 2001 par le bacille du charbon ne fit que 28 victimes aux États-Unis, dont 5 morts [29]), il faudra craindre des dégâts psychologiques majeurs pour les populations traumatisées [30], et des conséquences économiques et environnementales importantes, mettant en danger la stabilité politique des pays démocratiques. Un seul cas de variole dans une ville comme Paris paralyserait l'ensemble du pays pour plusieurs semaines. C'est pourquoi il est capital de traiter l'information du public dans la transparence, avec l'aide des médias, en expliquant les risques et en éduquant à ces menaces. Surmonter une crise liée à une attaque bioterroriste est autant un problème sanitaire qu'un problème majeur de gestion de l'information.

Conclusions

Peu intéressantes pour les armées conventionnelles, les armes biologiques sont accessibles aux terroristes, notamment en raison de leur faible coût, de leur potentiel réplicatif et de leur facilité d'emploi, liée à leur miniaturisation ; elles bénéficient aussi d'un fort impact psychologique sur les populations. Bien sûr, les germes « naturels » ont une plus grande probabilité d'être utilisés, mais l'émergence de nouvelles armes génétiquement manipulées ou synthétisées doit sérieusement être prise en compte au vu des récentes percées biotechnologiques. L'accès généralisé, sur Internet, aux sources scientifiques et aux données bio-informatiques crée une situation nouvelle, jamais rencontrée dans l'histoire de l'humanité et aux conséquences encore sous-estimées (*Encadré 1*). On pressent que cela pourrait avoir à moyen terme des retentissements sur les armes biologiques, en les rendant plus dangereuses et plus imprévisibles. Il faut particulièrement redouter l'utilisation de nouveaux pathogènes, qui allongeraient la liste des fléaux classiques tels que la peste, la variole, le charbon, les fièvres hémorragiques ou, encore, la tularémie). Certains virus propagés par aérosols peuvent apparaître particulièrement dangereux sur des populations très sensibles, notamment les virus de la grippe ou du SARS.

VERS UNE ÉTHIQUE DE LA DIFFUSION DES CONNAISSANCES EN BIOLOGIE ?

Une controverse est apparue à propos d'une publication scientifique parue dans le prestigieux journal américain *Proc Natl Acad Sci USA* en juillet 2005, présentant un modèle analysant les conséquences dramatiques d'une attaque bioterroriste utilisant la toxine botulique sur des stocks de lait [1]. Malgré l'embargo précédant la publication de l'article, des fuites sur son contenu ont suscité une vive émotion outre-Atlantique, ce qui a fait différer pour un temps sa publication, qui finalement intervint avec un commentaire prudent du président de l'Académie des sciences des États-Unis [2].

Cette péripétie met en lumière le problème de la liberté de publier des données scientifiques utilisables à des fins malveillantes, une question « accutisée » par la diffusion exponentielle des informations sur Internet [3, 4]. Si l'on peut *a priori* se réjouir de l'explosion du savoir, notamment en biologie, il faut aussi garder à l'esprit que ce phénomène est nouveau par son ampleur quasi illimitée, à la différence de l'imprimerie au xv^e siècle : l'ensemble de la planète peut avoir accès à l'information, et ce en temps réel. Nous devons envisager les conséquences potentiellement négatives d'une telle révolution : cette question fait l'objet d'un débat controversé dans la communauté scientifique, qui craint de voir restreindre sa liberté, c'est-à-dire sa raison d'être.

La diffusion de certaines données sensibles est particulièrement préoccupante dans le domaine des armes biologiques. Jusqu'à aujourd'hui, qu'il s'agisse d'états-voyous, de sectes ou de terroristes organisés en nébuleuses, seuls ont été utilisés des germes ou des toxines d'origine naturelle. Cette situation peut connaître aujourd'hui une évolution importante, en raison des récents progrès technologiques pouvant aboutir, à moyen terme, à l'apparition de nouvelles armes biologiques. Il est choquant, en parcourant la littérature scientifique des dernières années, de rencontrer des articles dont les données pourraient être directement utilisables pour semer la mort. Quelques exemples de ces « dérivés » potentiellement dangereux (voir texte) : manipulation du virus de la variole murine, modification du tropisme du VIH, synthèse du virus de la poliomyélite, synthèse complète du virus H5N1 de la grippe espagnole de 1918, publication de la séquence de quelque 200 souches de virus de la grippe, avec des précisions sur les virus potentiellement très contagieux pour l'homme par aérosols... Certaines de ces publications ont d'ailleurs suscité de vives réactions au Sénat américain, ou dans la grande presse [5, 6].

Ces exemples posent le difficile problème de la liberté d'expression des scientifiques et de leurs responsabilités par rapport à la communauté. Bien sûr, tout savoir scientifique peut être utilisé de façon duale, notamment en biologie [7] : Mr Hyde peut éclore à tout moment du Dr Jekyll. S'il est difficile de délimiter la lisière de la liberté, inhérente et essentielle au progrès scientifique, il est plus ardu, encore, de mettre au point un système contrôlant la publication des données sensibles en évitant la mainmise d'un état dominant ou d'un groupe d'intérêt. Qui censurera les scientifiques ? Les rédacteurs en chef des revues ? Les scientifiques eux-mêmes ? Comment définir clairement les données « sensibles » ? Où mettre les limites ? Tout cela incite à penser qu'il faut réfléchir aux modalités de la publication, ou non, d'informations potentiellement dangereuses. L'appel du Comité international de la Croix-Rouge du 25 septembre 2002 va dans ce sens [8]. De même que l'on a réglementé la recherche sur les animaux, ne faudrait-il pas mettre en place une éthique de la publication des données scientifiques, qui ne restreigne pas la liberté de la recherche mais évite ses débordements ?

On peut imaginer diverses approches, telles que la proposition de chartes d'éthique des publications, rédigées sous l'égide, notamment, d'instances scientifiques comme les académies et les sociétés savantes, et proposées par les bailleurs de fonds institutionnels ou privés (ministères, organismes de recherche, industriels...) aux chercheurs recevant leurs crédits. Conjointement, il convient de mieux éduquer et sensibiliser les chercheurs au danger de l'utilisation malveillante de leurs données. S'il ne faut pas bâillonner les chercheurs, la liberté de la recherche n'est peut-être pas non plus celle de tout publier, surtout s'il s'agit de données dont les applications dangereuses sont patentées.

RÉFÉRENCES

1. Wein LM, Liu Y. Analyzing a bioterror on the food supply : the case of botulinum toxin in milk. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 9984-9.
2. Alberts B. Modeling attacks on the food supply. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 ; 102 : 9737-8.
3. Atlas R, Campbell P, Cozzarelli NR, et al. Statement on scientific publication and security. *Science* 2003 ; 299 : 1149.
4. Cheeks E. Biologists asked to bread a culture of responsibility in face of terrorism. *Nature* 2005 ; 435 : 860.
5. Cheeks E. Poliovirus advance sparks fears of data curbs. *Nature* 2002 ; 418 : 265.
6. Kurzweil R, Joy B. Turning a flu virus into a weapon. *New York Times* 17 octobre 2005.
7. Editorial. Risks and benefits of dual-use research. *Nature* 2005 ; 435 : 2005.
8. CICR. Biotechnologie, armes et humanité. Appel du 25 septembre 2002. www.icrc.org

Certains pays industrialisés, comme les États-Unis, la France ou la Grande-Bretagne, ont mis en place des plans de prévention d'attaque par un agent infectieux. En France, il s'agit du plan Biotox, qui organise la lutte contre une attaque bioterroriste à partir de différents scénarios correspondant aux principaux agents connus (*Yersinia pestis*, *smallpox*, *Bacillus anthracis*, toxine botulique...) : ce plan prévoit des stocks d'antibiotiques

et de vaccins, et organise la détection et la prise en charge rapide des patients, afin de prévenir la diffusion de l'agent infectieux utilisé. Tous ces progrès scientifiques qui étendent l'arsenal des armes biologiques surviennent dans un monde en profonde mutation. À l'explosion démographique qui accentue les déséquilibres socio-économiques et favorise la propagation des agents infectieux, s'ajoute l'apparition d'un nouvel espace-temps. L'espace désormais sans limites permet la mobilité très rapide et imprévisible des agresseurs qui ont l'avantage

de l'initiative. Souvent portés par une idéologie puissante, ils sont capables d'imaginer des scénarios déroutants et terrifiants. La Science peut trouver des parades aux nouvelles vulnérabilités qu'elle a engendrées malgré elle, en améliorant la détection, la vaccination et le traitement des maladies infectieuses. ♦

SUMMARY

Scientific progress and new biological weapons

The biological weapons are different from conventional weapons, because living germs hold an extraordinary and predictable potential for multiplication, propagation and genetic variation during their dissemination in a susceptible population. Only natural pathogens (1st generation weapons) have been used in the past (smallpox virus, plague, anthrax, toxins...). However, new threats are emerging, due to the rapid progress of scientific knowledge and its exponential worldwide diffusion. It is possible to synthesize microorganisms from *in silico* sequences widely diffused on Internet (poliovirus, influenza...), thus resulting in the accessibility of very dangerous virus confined today in high-security laboratories (virus Ebola...). It is possible also to « improve » pathogens by genetic manipulations, becoming more resistant or virulent (2nd generation weapons). Finally, one can now create *de novo* new pathogens by molecular breeding (DNA shuffling), potentially highly dangerous for naive populations (3rd generation weapons). Making biological weapons does not require too much technological resources and appears accessible to terrorists, due to low cost and easy use. Although the destructive consequences are difficult to predict, the psychological and social damages should be considerable, because of the highly emotional burden in the population associated to the transgression by man of a taboo of life. ♦

RÉFÉRENCES

1. Debord T, Binder P, Salomon J, Roué R. Les armes biologiques. *Med Mal Si Infect* 1997 ; 27 : 548-51.
2. Williams P, Wallace D. *La guerre bactériologique. Le secret des expérimentations japonaises*, Paris : Albin Michel, 1990.
3. Christopher G, Cieslak T, Pavlin JA, Eitzen M. Biological warfare : a historical perspective. *JAMA* 1997 ; 278 : 412-7. 4. Wachtel C. Armes biologiques : le problème russe. *La Recherche* 1998 ; 310 : 37-41
4. Alibek K, Handelman S. *Biohazard*. New York : Random House, 1999.
5. Miller J, Engelberg S, Broad W. *Germs, biological weapons and America's secret war*. New York : Simon and Schuster, 2001.
6. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, et al. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* 2001 ; 75 : 1205-10.
7. Finkel E. Australia. Engineered mouse virus spurs bioweapon fears. *Science* 2001 ; 291 : 585.
8. Mullbacher A, Lobigs M. Creation of killer poxvirus could have been predicted. *J Virol* 2001 ; 75 : 8353-5.

9. Kobinger GP, Weiner DJ, Yu QC, Wilson JM. Filovirus-pseudotyped lentiviral vector can efficiently and stably transduce airway epithelia *in vivo*. *Nat Biotechnol* 2001 ; 19 : 225-30.
10. Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA : generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 2002 ; 297 : 1016-8.
11. Smith HO, Hutchison CA, Pfannkoch C, Venter JC. Generating a synthetic genome by whole genome assembly : phiX174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 15440-5.
12. Berche P. The threat of smallpox and bioterrorism. *Trends Microbiol* 2001 ; 9 : 15-8.
13. Massung RF, Liu L, Qi J, Knight JC, et al. Analysis of the complete genome of smallpox variola major virus strain Bangladesh-1975. *Virology* 1994 ; 201 : 215-40.
14. Massung RF, Esposito JJ, Liu L, et al. Potential virulence determinants in terminal regions of variola smallpox virus genome. *Nature* 1993 ; 366 : 748-51.
15. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature* 2005 ; 437 : 889-93.
16. Ghedin E, Sengamalay NA, Shumway M, et al. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. *Nature* 2005 ; 437 : 1162-6.
17. Pennisi E. Molecular biology. Venter cooks up a synthetic genome in record time. *Science* 2003 ; 302 : 1307.
18. Stemmer WP. DNA shuffling by random fragmentation and reassembly : *in vitro* recombination for molecular evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 10747-51.
19. Stemmer WP. Rapid evolution of a protein *in vitro* by DNA shuffling. *Nature* 1994 ; 370 : 324-5.
20. Stemmer WP, Cramer A, Ha KD, et al. Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides. *Gene* 1995 ; 164 : 49-53.
21. Soong NW, Nomura L, Pekrun K, et al. Molecular breeding of viruses. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 436-9.
22. Pekrun K, Shibata R, Igarashi T, et al. Evolution of a human immunodeficiency virus type 1 variant with enhanced replication in pig-tailed macaque cells by DNA shuffling. *J Virol* 2002 ; 76 : 2924-35.
23. Powell SK, Kaloss MA, Pinkstaff A, et al. Breeding of retroviruses by DNA shuffling for improved stability and processing yields. *Nat Biotechnol* 2000 ; 18 : 1279-82.
24. Matzke M, Matzke AJM, Kooter JM. RNA : guiding gene silencing. *Science* 2001 ; 293 : 1080-3.
25. Heller T, Saito S, Auerbach J, et al. An *in vitro* model of hepatitis C production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 2579-83.
26. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004 ; 10 : 368-73.
27. Enserink M. Infectious diseases. One year after outbreak, SARS virus yields some secrets. *Science* 2004 ; 304 : 1097.
28. McCarthy M. Anthrax attack in the USA. *Lancet Infect Dis* 2001 ; 1 : 288-9.
29. Dougall AL, Hayward MC, Baum A. Media exposure to bioterrorism : stress and the anthrax attacks. *Psychiatry* 2005 ; 68 : 28-42.

TIRÉS À PART

P. Berche

