



the sunshine project

Sunshine Project Étude de Pays No. 2

**Enquête sur les activités de recherche
relatives aux armes biologiques et biochimiques
en**

France

16 novembre 2004

**www.sunshine-project.org (English)
www.sunshine-project.de/fr.html (Français)**

A propos des Études de Pays de Sunshine Project

La Convention sur les Armes Biologiques (CAB) interdit le développement, la production et le stockage d'armes biologiques, tout en autorisant les recherches défensives. Bien que des programmes de recherches en biodéfense soient parfois nécessaires pour la protection contre les armes biologiques, il n'y a souvent qu'une très fine ligne pour séparer les activités défensives et offensives, et des capacités offensives peuvent être générées au cours de travaux défensifs.

En conséquence, il existe une nécessité permanente pour les gouvernements d'exercer leur discernement, d'imposer des limites à leur programme de biodéfense, et de garantir une pleine transparence dans tous les aspects des recherches en biodéfense, afin d'accroître la confiance entre les pays, d'éviter les soupçons et les allégations infondées, et de prévenir une course aux capacités offensives sous couvert de défense.

Les États Parties de la CAB se sont imposés des "Mesures de Renforcement de la Confiance" (MRC), c'est-à-dire un échange d'informations sur les programmes de biodéfense, les capacités biologiques, et d'autres domaines en relevant. Beaucoup de pays, néanmoins, ne se conforment pas à leur obligation de présenter des MRC annuelles, et les MRC présentées contiennent fréquemment des détails insuffisants et des omissions qui contrarient le but d'établir la confiance.

Afin d'accroître la transparence et de contribuer à l'instauration de la confiance dans ce secteur critique du contrôle international des armes, Sunshine Project a engagé une série d'études en profondeur afin de publier des informations supplémentaires sur les activités relevant des armes biologiques dans divers pays. Trois principales questions sont posées dans ces études:

- Quels sont les paramètres (type, taille, emplacement) du programme de biodéfense du pays, dans la mesure où ils peuvent être estimés à partir de sources ouvertes?
- Quelle transparence le gouvernement concerné applique-t-il aux activités de recherche et de développement relatives aux armes biologiques?

Le pays est-il engagé dans le développement de nouvelles armes biochimiques (par exemple de prétendues armes chimiques "non-létales") ou biologiques et, dans l'affirmative, quelle est la nature de ces activités?

Les études de pays sont fondées sur des sources ouvertes telles que les publications scientifiques, les médias, les publications gouvernementales, Internet, ainsi que sur des contacts directs avec les personnes et les institutions pertinentes.

Certains aspects des programmes de biodéfense pouvant être secrets, les études de pays de Sunshine Project peuvent ne pas être exhaustives, puisqu'elles reflètent la part des programmes nationaux de biodéfense qui est accessible par des sources ouvertes. Les rapports fournissent un compte-rendu de la recherche contemporaine du pays et ne couvrent pas nécessairement d'autres aspects de l'histoire, de la politique, et de la législation du pays en rapport avec les armes biologiques – tels que la situation légale, l'histoire des activités de guerre biologique du pays, ou ses efforts de non-prolifération. Les rapports citent des noms de chercheurs, de groupes de recherches, et d'installations. Il est important de noter que, à moins que ce ne soit spécifiquement précisé, ces personnes et ces organismes ne sont pas accusés de commettre quelque chose d'illégal, d'immoral, ou d'implication dans le développement d'armes biologiques offensives. Il n'y a rien de fondamentalement critiquable dans les recherches en biodéfense, dans la mesure où elles sont menées à l'intérieur de limites strictes, et si un maximum de transparence est assuré. Nous appelons tous les chercheurs, ainsi que tous les gouvernements, à adopter l'"*Engagement sur les Programmes de Biodéfense*", qui ébauche les principes de base de la transparence et les limites des recherches en biodéfense (voir p.35). En 2004, les quatre Études de Pays suivantes seront publiées; d'autres suivront en 2005:

No 1: Allemagne

No 2: France

No 3: Turquie

No 4: USA: Armes (bio)chimiques "non-létales"

Les personnes, institutions, ou gouvernements souhaitant apporter des informations complémentaires sur les activités concernant les armes biologiques dans leur pays sont chaleureusement bienvenues.

1. Résumé	4
1.1.1. <i>Informations incomplètes et inconsistantes sur le programme français de biodéfense.....</i>	4
1.1.2. <i>Indices d'un programme illicite de R&D d'armes " non-létales"</i>	5
2. Activités de biodéfense en France	6
2.1. Centre d'études du Bouchet (CEB)	7
2.2. Centre de recherches du service de santé des armées (CRSSA).....	11
2.3. Hôpital d'instruction des armées Bégin (HIA Bégin)	14
2.4. Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA)	14
2.5. Contractants en biodéfense.....	15
2.5.1 <i>Commissariat à l'énergie atomique (CEA)</i>	15
2.5.2 <i>Institut Pasteur, Paris</i>	15
2.5.3 <i>Université Paris-Sud</i>	16
2.5.4 <i>Institut Gustave Roussy et Établissement français du sang-Alsace.....</i>	17
2.5.5 <i>Centre national d'études vétérinaires et alimentaires (CNEVA).....</i>	17
2.5.6 <i>École nationale supérieure de chimie de Paris</i>	17
2.5.7 <i>Université de la Méditerranée, Faculté de médecine.....</i>	17
2.5.8 <i>Centre hospitalier régional universitaire de Lille.....</i>	17
2.6. Aspects particuliers de R&D sur la biodéfense.....	17
2.6.1 <i>Recherches sur les aérosols</i>	17
2.6.2 <i>Génie génétique-production de toxines</i>	18
2.6.3 <i>Recherches sur les toxines animales en France</i>	19
2.6.4 <i>Recherches sur la grippe.....</i>	21
3. Aperçu des capacités biologiques françaises	22
3.1.1. <i>Production.....</i>	22
3.1.2. <i>Développement.....</i>	23
3.1.3. <i>Recherche.....</i>	23
4. Armes chimiques "non-létales" françaises.....	26
4.1. Moyens de dispersion	27
4.2. Recherche militaire française sur les agents incapacitants	29
5. Mesures françaises de renforcement de la confiance et transparence	33
5.1.1. <i>Ratification de la CAB.....</i>	33
5.1.2. <i>Mesures de Renforcement de la Confiance – une culture de sous-déclaration</i>	33
6. Engagement gouvernemental sur les programmes de biodéfense.....	35

1. Résumé

1.1.1. Informations incomplètes et inconsistantes sur le programme français de biodéfense

La France n'est pas en conformité avec ses obligations envers la Convention sur les Armes Biologiques (CAB). Il n'y a pas d'indices que les forces armées françaises soient engagées dans des activités illicites en relation avec un programme de guerre biologique offensif, mais le gouvernement français a manqué à ses obligations de présenter annuellement aux Nations Unies des informations complètes sur son programme de biodéfense afin d'augmenter la transparence et d'établir la confiance entre les États Parties de la CAB.

Le gouvernement français a présenté aux Nations Unies des informations uniquement fragmentaires, incomplètes et contradictoires concernant ses activités militaires de biodéfense, bien que les Mesures de Renforcement de la Confiance (MRC) adoptées par la CAB engagent la France en tant qu'État Partie de la Convention. Des informations majeures sur la nature, l'étendue et la localisation du programme français de biodéfense ont régulièrement été omises dans les MRC. Le gouvernement français n'utilise également aucun moyen pour informer le public français de ses activités de biodéfense, et n'a pas répondu aux questions écrites à propos de son programme de biodéfense. Sur la base d'une analyse détaillée des sources ouvertes nous observons que les travaux de biodéfense en France sont réalisés dans plusieurs établissements. Les deux plus importants centres de recherches militaires sont le *Centre d'études du Bouchet* (CEB) et le *Centre de recherches du service de santé des armées* (CRSSA). D'autres complexes de recherches militaires, tels que l'*Hôpital d'instruction des armées Bégin*, près de Paris, et l'*Institut de médecine tropicale du service de santé des armées* (IMTSSA), à Marseille, ainsi qu'une variété d'établissements universitaires de recherches sont également impliqués dans les programmes de biodéfense français. Par suite de l'opacité du gouvernement français, nous n'avons pas été en mesure de déterminer le montant exact du budget militaire français de biodéfense.

Le programme de biodéfense français comprend la plupart des éléments d'un programme complet: détection, protection, et traitement/décontamination. De plus, des études prétendues "d'évaluation de la menace" sont réalisées, pouvant impliquer l'imitation pratique de capacités offensives afin d'estimer les possibilités de l'ennemi. Ce type de recherches brouillant la séparation entre travaux défensifs et offensifs, les projets de type "évaluation de la menace" sont un problème majeur pour le contrôle international des armes. Nous sommes en mesure de confirmer que des programmes français d'évaluation de la menace existent, mais nous n'avons pas pu élucider leur nature concrète.

En se fondant sur les sources ouvertes, il apparaît que le gouvernement français

- a récemment construit des laboratoires mobiles au cours de son programme de biodéfense;
- s'est engagé dans le passé dans la production de possibles agents de guerre biologique par les moyens du génie génétique; la nature exacte et l'importance de cette production n'ont pas été identifiées;
- a initié une étude sur les techniques de micro encapsulation de micro organismes;
- conserve une collection de souches d'agents infectieux dans sa principale installation militaire de biodéfense;
- a réalisé et/ou réalise des recherches sur la génération d'aérosols au cours de ses recherches de biodéfense;
- possède un laboratoire de référence pour les virus de la variole dans l'un de ses principaux laboratoires militaires de biodéfense;
- porte un intérêt comparativement fort, dans son programme de biodéfense, sur les toxines animales;

Aucune de ces activités ne signale nécessairement des programmes illicites, mais elles demandent des clarifications complémentaires. Sur la base des informations disponibles, fragmentaires et incomplètes, nous n'avons pas été capables d'établir la nature, l'étendue et –ce qui est le plus

important- les objectifs vraisemblables de ces activités. La clarification des questions suivantes est nécessaire pour permettre une estimation plus précise des activités de biodéfense françaises:

1. Quelles expériences spécifiques faisant partie du programme biologique français "d'évaluation de la menace" ont été conduites les années passées?
2. Quelle est l'importance et la nature des travaux faisant appel à des aérosols biologiques dans le programme français de biodéfense, par exemple le nombre, la taille et l'emplacement des chambres d'aérosols, la disponibilité de chambres d'aérosols explosifs, l'importance des études d'aérosols en plein air et en intérieur, et le type d'agents (type de simulants chimiques/microbiens ou d'agents actifs) utilisés dans ces études?
3. Outre les recherches *avec* des aérosols, certains travaux *sur* les aérosols ont été réalisés dans le programme français de biodéfense, incluant des études météorologiques et le développement de dispositifs générant des aérosols. Quels sont le but et l'échelle actuels de ce type de recherches sur les aérosols?
4. Quelles capacités et quelles aptitudes pour la production d'agents biologiques existent dans les installations de biodéfense françaises, et quels agents ont été produits, dans un passé récent, par le programme de biodéfense?
5. Jusqu'à quel point les expériences de génie génétique réalisées ou commandées par le programme de biodéfense français ont-elles créé des organismes ayant un potentiel d'arme biologique offensive accru, par exemple par la surexpression de toxines, le transfert de gènes conférant une résistance aux traitements, une pathogénicité augmentée, une stabilité environnementale, ou la production de toxines animales dans des micro organismes ?
6. Dans quel but des laboratoires biologiques mobiles ont-ils été construits au CEB et au CRSSA, et où sont-ils régulièrement stationnés et entretenus ?
7. Quel est le budget global de toutes les activités de biodéfense françaises ?
8. Quelles sont l'étendue et la nature des recherches en biodéfense ou des projets de développements contractés auprès d'établissements civils, et à qui ces projets ont-ils été attribués ?

Ces questions –que nous avons formulées par écrit auprès de la ministre de la Défense et des institutions françaises de biodéfense (sans aucune réponse)- pouvaient et devaient être déclarées dans les MRC présentées par la France aux Nations Unies. Si le gouvernement français soutient l'interdiction internationale des armes biologiques, et s'il soutient un renforcement de la Convention sur les Armes Biologiques, il doit contribuer à établir la confiance en présentant de futures MRC complètes, consistantes et sans ambiguïtés.

1.1.2. Indices d'un programme illicite de R&D d'armes "non-létales"

De nombreuses preuves indirectes suggèrent que la France pourrait travailler dans le domaine des armes chimiques prétendues "non-létales", et pourrait donc être en violation de la Convention sur les Armes Chimiques. Des chercheurs militaires français ont étudié une vaste gamme d'agents incapacitants – du gaz lacrymogène aux neurotoxines et aux drogues psychoactives – et un grand nombre de dispositifs de dispersion pour des armes chimiques "non-létales" ont été développés, brevetés, et commercialisés par des sociétés françaises.

Les sociétés françaises du secteur de la défense sont fortement engagées dans le développement d'armes pouvant disperser des agents chimiques prétendus "non-létaux". Plusieurs sociétés de ce secteur développent et commercialisent activement des dispositifs de dispersion de gaz lacrymogène et d'autres produits chimiques "non-létaux". Etienne Lacroix, qui a des liens avec les armes chimiques depuis les années 80, a développé un système destiné à l'entraînement qui pourrait également être utilisé pour le combat. En juin 2004, des commerciaux d'Etienne Lacroix nous l'ont proposé muni de charges d'agents chimiques non-létaux, tels que des malodorants.

Le principal laboratoire français de défense chimique et biologique, le CEB, maintient un *Laboratoire de pharmacologie du comportement* qui travaille sur de nombreuses drogues psychoactives, incluant les opiacés, et a établi une vaste gamme de tests comportementaux sur les animaux. L'objectif de ces expériences reste obscur. Elles pourraient être en relation avec le développement d'agents chimiques

"non-létaux", mais pourraient aussi liées à des composés destinés à l'amélioration des performances ou de la mémoire du soldat français. En l'absence de clarification de la part du gouvernement français, l'impression reste que des activités illicites de recherche ou de développement d'armes chimiques "non-létales" sont poursuivies au CEB.

En résumé, le comportement opaque et secret du gouvernement français concernant sa biodéfense et ses présumées activités relatives aux armes non-létales peut susciter une vaste gamme de soupçons. Si ceux-ci sont vraiment infondés, seul un changement radical vers la transparence et des mesures de renforcement de la confiance améliorées pourraient contrer à l'avenir de tels soupçons.

2. Activités de biodéfense en France

Les informations officielles du gouvernement français à propos de ses activités de biodéfense sont fragmentaires, incomplètes et contradictoires. Par exemple, dans un document officiel –les *Mesures de Renforcement de la Confiance* (MRC)¹ présentées à la CAB en 1992 – des informations incohérentes et contradictoires sont fournies. Dans un chapitre, trois installations de biodéfense dépendant du ministère de la Défense sont déclarées, tandis que dans un autre chapitre du même document seule une installation est listée².

Nous n'avons pas été en mesure d'établir ne serait-ce qu'un montant approximatif du budget militaire français de biodéfense. Les chiffres donnés dans les MRC sont d'origine incertaine et ne reflètent probablement que le budget de biodéfense d'une installation, le *Centre d'études du Bouchet* (CEB), vraisemblablement sans les coûts de personnel. Par exemple, les MRC françaises de 1992 et 2000 indiquent le même montant d'argent pour l'ensemble du programme de biodéfense et pour le CEB – bien que dans le document de 1992 il soit établi que deux autres complexes militaires de recherche étaient aussi impliqués dans la biodéfense. Selon les MRC 2002, le budget total de la biodéfense était de 8 millions €, 60% étant affecté aux contractants. En conséquence, 3,2 millions € étaient disponibles pour la recherche et le développement en biodéfense militaire.

Sur la base d'une analyse détaillée des sources ouvertes, nous concluons que les travaux de biodéfense en France sont réalisés dans plusieurs établissements différents. Les deux plus importants centres de recherches militaires sont le *Centre d'études du Bouchet* (CEB) et le *Centre de recherches du service de santé des armées* (CRSSA). Tandis que le CEB est un établissement dédié à la défense NBC, le CRSSA réalise aussi bien des recherches médicales standard que des activités de biodéfense. D'autres installations militaires, ainsi que de nombreux établissements universitaires de recherche, sont également impliquées dans le programme de biodéfense français.

Dans ce chapitre, les principales institutions pertinentes et certains de leurs projets sont listés, tels qu'indiqués par les sources ouvertes. Il se peut très bien que d'autres installations militaires françaises soient également impliquées dans des activités de biodéfense, et il est vraisemblable que les installations décrites ci-dessous sont engagées dans des activités additionnelles qu'il n'a pas été possible de documenter.

¹ Les États Parties de la Convention sur les Armes Biologiques (CAB) ont accepté en 1987, et dans une version révisée en 1992, de présenter annuellement des 'Mesures de Renforcement de la Confiance' (MRC), c'est-à-dire des informations sur les programmes de biodéfense, les capacités biologiques et d'autres domaines en relation. Voir chapitre 5 pour plus d'informations sur les MRC françaises.

² Dans la Mesure A, partie 2(iii), seul le Centre d'études du Bouchet est inscrit comme installation de biodéfense, tandis que dans la Mesure F (page 100) deux installations supplémentaires sont déclarées: le CRSSA et le Centre de recherches de médecine tropicale du service de santé des armées.

Définir la biodéfense

Toutes les recherches impliquant des agents de guerre biologique typiques tels que le charbon ne peuvent être qualifiées de 'biodéfense'. Il est évident qu'une distinction catégorique peut être faite entre la recherche pour combattre des maladies naturelles et la recherche réalisée dans le contexte des armes biologiques, bien que les domaines se chevauchent et soient interdépendants. Un grand nombre de recherches médicales et vétérinaires réalisées sur des microbes apparaissant naturellement ne sont pas liées à la biodéfense.

Aucune définition agréée n'existe pour le terme 'biodéfense'. Au cours des négociations pour un protocole de vérification de la Convention sur les Armes Biologiques durant les années 90, la définition suivante a été suggérée: "*les activités impliquant la recherche (...) le développement, (...) et (...) la production (...) destinées à détecter (...) l'impact d'un quelconque usage (...) d'agents biologiques (...) dans un but hostile (...) et/ou à (...) réduire (...) l'impact d'armes (...) biologiques (...)*".³ (souligné par nous)

En conséquence, dans le cadre de ce rapport toutes les activités explicitement réalisées dans le contexte des armes biologiques sont reprises sous le terme biodéfense. Nous considérons également que toutes les activités conduites (ou financées) par les militaires impliquant des agents de guerre biologique typiques tels que le charbon, la tularémie, la peste, la variole et/ou le botulisme sont des activités de biodéfense.

Le terme 'biodéfense militaire' inclut toutes les activités qui sont effectuées dans des installations dirigées par le ministère de la Défense ou tout autre organisme gouvernemental dédié aux questions militaires ou de contre-terrorisme (comme le Département de l'énergie aux États-unis).

Le cadre général du programme français de biodéfense n'est pas très surprenant, et comprend tous les éléments de base de tels programmes : détection, protection, et traitement/décontamination.⁴ Il est important de noter, néanmoins, que la France effectue de prétendues "évaluations de la menace" (selon les MRC françaises 2002). L'évaluation de la menace peut impliquer l'imitation pratique de capacités offensives pour évaluer les –peut-être hypothétiques- possibilités et limites de l'ennemi. Ce type de recherches brouillant la séparation entre travaux défensifs et offensifs, les projets "d'évaluation de la menace" sont un problème majeur pour le contrôle international des armes et pour les mesures de renforcement de la confiance.

La nature exacte des projets français "d'évaluation de la menace" reste incertaine. Les MRC 1992 donnaient un exemple d'une expérience qui généra une capacité offensive prononcée au cours de travaux prétendument défensifs "d'évaluation de la menace" : la création de bactéries génétiquement modifiées produisant de grandes quantités d'un venin de serpent mortel (voir infra pour plus de précisions). Un autre exemple intéressant a été donné dans les MRC 2000 : "*des études sont menées en collaboration avec le Service de Santé des Armées sur le pouvoir de certaines souches de Bacillus thuringiensis employées en agriculture*".

Les MRC 2002 décrivent "l'évaluation de la menace" comme suit : "*Des études de simulation(...) sur les risques liés aux attaques bioterroristes en milieux fermés*".

A la fin de ce chapitre, après avoir décrit les installations de biodéfense individuellement, des questions générales préoccupantes incluant l'aérobiologie, le génie génétique et les recherches militaires françaises sur les toxines sont discutées.

2.1. Centre d'études du Bouchet (CEB)

Le *Centre d'études du Bouchet* (CEB) est un élément-clé du programme de biodéfense français. Il est régulièrement présenté dans les publications officielles comme le centre expert pour la défense NBC des forces armées françaises, et il a été désigné à plusieurs reprises dans les Mesures de Renforcement de la Confiance (MRC) présentées à l'ONU par la France comme la (seule) installation française de biodéfense. Selon le gouvernement français, une partie de son ancien programme offensif de guerre

³ Voir chapitre 'définitions' du "Rolling Text" (BWC/AD HOC GROUP/55-1 du 1er mars 2001), disponible en ligne <http://www.opbw.org/ahg/docs/rolling%20text%20and%20annexes.pdf>.

⁴ Selon les MRC françaises 2002, les objectifs généraux de son programme de biodéfense sont: "*Développement de réactifs et de matériels pour la détection en vue de la mise au point de système de détection rapide de terrain. Études sur l'application des anticorps ou de sondes génétiques à des biocapteurs. Recherche du bruit de fond biologique dans l'environnement. Étude sur la diversité génétique des agents.*"

biologique (initié après la Seconde Guerre Mondiale) a été effectuée au CEB⁵. Les recherches du CEB ne se limitent pas au domaine biologique – il est également engagé dans la défense chimique⁶ et d'autres projets de R&D pour les militaires français. En 2001, son chiffre d'affaires annuel (pas uniquement la biologie) était de 21 millions €, avec un effectif total de 201 salariés⁷. En 2003, le département de microbiologie du CEB a publié des appels d'offres portant sur près de 3 millions € de nouveaux équipements de recherche⁸.

Organisation

Les principales installations du CEB sont situées à 40km au sud de Paris, à Vert-le-Petit⁹, mais il existe une antenne peu connue du CEB sur une base aérienne, à Cazaux en Gironde¹⁰, où le CEB conduit certains de ses travaux de biodéfense.

Au CEB de Vert-le-Petit, la biodéfense est réalisée dans de nombreux départements et laboratoires, comprenant une unité de microbiologie, une de biotechnologies, et une sur les effets biologiques. Selon des informations officielles, 31 personnes (dont 20 scientifiques) étaient engagées dans des travaux de biodéfense en 2001 au CEB; aucun laboratoire de confinement maximum n'est disponible, mais un laboratoire de haute sécurité (BL3) de 50 m².¹¹ L'installation du CEB à Cazaux n'a jamais été mentionnée dans les publications officielles du gouvernement dans un contexte de biodéfense. D'après son nom - Section de mesures et d'études de décontamination (SMEDD)- elle est affectée à des expériences de décontamination. Certains de ses travaux semblent en relation avec la décontamination d'armes chimiques, puisqu'une source indique deux tests de l'OTAN de décontamination de gaz enzymatiques neurotoxiques au CEB/Cazaux¹². Le SMEDD est implanté sur la base aérienne BA120-Cazaux, qui accueille également le Centre de formation des techniciens de sécurité de l'armée de l'air (CFTSAA), chargé de l'entraînement NBC, qui dispose d'un terrain d'entraînement, d'équipements de décontamination mobiles et, selon son site web, d'un "*simulateur d'entraînement à gaz*"¹³.

En 2002, le CEB a publié un appel d'offres pour la reconstruction d'un "*laboratoire de biologie*" pour le SMEDD¹⁴. Un autre appel d'offres, publié le 5 août 2004, mentionne aussi explicitement des laboratoires chimiques et biologiques et des systèmes de filtration d'air au CEB-Cazaux. Cela indique clairement que des travaux de défense biologique sont ou seront effectués à Cazaux. Il est possible que ces travaux incluent des tests en plein air, car il y a peu d'autres raisons pour que le CEB maintienne un laboratoire de biologie à plus de 600 km de son siège, sur une base aérienne disposant d'un champ de tir, adjacente à l'un des plus grands terrains de tests et de tirs de France, le Centre d'essais des Landes (CEL). On peut remarquer que le CEL a été créé en 1963 pour remplacer l'ancien Centre interarmées d'essais d'engins spéciaux (CIEES), situé à Colomb-Béchar, en Algérie¹⁵.

⁵ MRC françaises 1992, Mesure F, page 92.

⁶ Le CEB est également un 'laboratoire désigné' pour les analyses liées aux armes chimiques au sein de l'Organisation pour l'Interdiction des Armes Chimiques (OIAC).

⁷ www.ixarm.com

⁸ Selon un appel d'offres publié le 23 avril 2003 dans le Supplément du Journal Officiel des Communautés Européennes.

⁹ Adresse: BP N°3, 91710 Vert-le-Petit.

¹⁰ Adresse: CEB – Section de mesures et d'études de décontamination (SMEDD), base aérienne 120, bâtiment PC, 33240 CAZAUX.

¹¹ MRC françaises 1992, 2002

¹² US CBDCOM 1998 Annual Report, page 38. URL: <http://mmrs.fema.gov/PublicDocs/cbdcom98.pdf>.

¹³ <http://www.defense.gouv.fr/air/orga/bases/ba120/unit1.html>. Pour plus d'informations sur les activités NBC à la BA120-Cazaux, voir également http://www.defense.gouv.fr/air/orga/ecoles/speciali/f_pompier.html.

¹⁴ Publié au *Journal Officiel des Communautés Européennes* (JOCE), 4 juin 2002. Cet appel d'offres a été clos pour des motifs inconnus en 2003.

¹⁵ http://www.cheat.defense.gouv.fr/fr/histoire/guide_du_chercheur/source/site/monographies%20_des_etablissements_armement/direction_des_centres%20_expertises%20_essais/direction_des_centres_expertises_et_essais.html.

Projets

Si l'on considère que 20 chercheurs au CEB sont impliqués dans des études de biodéfense, les publications scientifiques du CEB dans le domaine biologique sont rares. Cela pourrait refléter un niveau scientifique plutôt bas, mais c'est plus vraisemblablement l'indice de recherches secrètes ou non publiques. Seule une part mineure des activités de recherches liées à la biodéfense au CEB est accessible par des sources ouvertes. Dans cette analyse, nous avons inclus seulement les publications les plus récentes, principalement de la fin des années 90 jusqu'à la mi-2004 :

- **Laboratoire biologique mobile** : en 2002/2003, le CEB a construit un laboratoire mobile, comme ceux qui n'ont jamais été trouvés en Irak. Un appel d'offres, d'abord publié le 12 juin 2002 et dans une version révisée le 5 février 2003, demande la "*fourniture et installation d'un laboratoire modulaire autonome, déplaçable et équipé de niveau de sécurité biologique 3*" pour un total de 3 millions €¹⁶. Cet appel d'offres n'ayant jamais été annulé, nous présumons que le laboratoire mobile a été construit et est opérationnel. Simultanément le CRSSA publiait un appel d'offres pour l'achat d'un autoclave "*destiné à équiper un laboratoire modulaire autonome niveau de sécurité biologique 3*"¹⁷.
- **Production d'agents** : d'après les titres de deux présentations données par des chercheurs du CEB, à la fin des années 90 le CEB a produit et purifié de la "toxine epsilon"¹⁸, vraisemblablement la toxine létale produite par *Clostridium perfringens*. Le CEB étant plutôt secret à propos de ces projets et aucune autre source ouverte n'étant disponible au sujet de cette production de toxine, le but, l'ampleur et les résultats de cet exercice restent obscurs. Quelques informations supplémentaires peuvent être disponibles dans les publications de l'Institut Pasteur, *Unité bactéries anaérobies et toxines*, qui a collaboré avec le CEB dans la production de toxines clostridiennes (voir infra, section 2.6.2. page 19).
- **Micro encapsulation** : en 2004, le CEB a commandé à l'université Paris-Sud une "*Étude sur les technologies de micro encapsulation applicables aux microorganismes et les risques bioterroristes afférents*". Il reste à éclaircir s'il s'agit purement d'une étude de bureau afin d'analyser les menaces possibles provenant de nouvelles études de micro encapsulation, ou si cela implique un travail expérimental actuel – c'est-à-dire le développement de microbes micro encapsulés. Le contrat se monte à près de 150.000 €.¹⁹
- **Collections de souches** : le CEB conserve de vastes collections de souches d'agents potentiels pour les armes biologiques, au moins pour le charbon (anthrax) et pour *Yersinia pestis*, l'agent responsable de la peste. Un rapport de recherche affirme que la plupart des 180 souches de *Yersinia pestis* utilisées dans l'expérience provenaient des collections du CEB.²⁰ Dans une autre expérience, l'ensemble des 31 souches de charbon provenaient du CEB.²¹
- **Détection** : l'un des axes des travaux de défense biologique au CEB semble être la recherche sur la détection rapide d'agents biologiques, comprenant le développement d'anticorps spécifiques²² ou de marqueurs génétiques - par exemple pour le charbon-²³, le développement d'un détecteur de bactéries par laser²⁴, ou l'utilisation de la spectroscopie de masse pour la détection biologique.²⁵

¹⁶ Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE), 5 février 2003.

¹⁷ Selon le Bulletin Officiel des Annonces de Marchés Publics (BOAMP) du 22 mai 2003.

¹⁸ D'après deux conférences données par les scientifiques du CEB Didier Hilaire, cité dans les MRC françaises 1998, page 230, et Valérie Morineaux, citée dans les MRC 1999, page 49.

¹⁹ Selon le BOAMP du 31 janvier 2004. Le contractant est le CNRS 8612, Faculté de pharmacie de l'université Paris-Sud, 5 rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry.

²⁰ Pourcel C, André-Mazeaud F, Neubauer H, Ramisse F, Vergnaud G (2004) Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. BMC Microbiology 4:22.

²¹ LeFlèche P, Hauck Y, Onteniente L, Prieur A, Denoed F, Ramisse V, Sylvestre P, Benson G, Ramisse F, Vergnaud G. (2001) A tandem repeats database for bacterial genomes : application to the genotyping of *Yersinia pestis* and *Bacillus anthracis*. BMC Microbiology 1:2.

²² Selon une offre d'emploi du CEB (code IDFSTO7) sur http://www.defense.gouv.fr/dga/fr/travailler/recrutement_volontaires/ile_de_france/fdp_idf_vhn_set.pdf, le 8 août 2004.

²³ Ramisse, V, Patra, G, Vaissaire, J, Mock, M. (1999) The Ba813 chromosomal DNA sequence effectively traces the whole *Bacillus anthracis* community. Journal of Applied Microbiology 87:224-228.

- **Protection** : peu d'informations sont disponibles sur cette section du CEB, mais une offre d'emploi indique que de nouveaux systèmes de filtres contre les agents chimiques et biologiques y sont développés, en coopération avec des établissements universitaires et des entreprises.²⁶
- **Thérapie** : des recherches fondamentales sur les thérapies contre les infections microbiennes sont poursuivies²⁷, incluant des études sur la sensibilité du charbon et de la peste aux antibiotiques.²⁸ La prophylaxie contre les infections du virus de la grippe a été également développée au CEB en coopération avec des chercheurs universitaires.²⁹
- **Recherche génétique/génomique fondamentale** sur les génomes des bactéries de la peste et du charbon³⁰, ainsi que sur *B. thuringiensis* et *B. cereus*.³¹ En se fondant sur plusieurs publications scientifiques, on peut conclure qu'un groupe de recherches du CEB se consacre entièrement aux techniques génomiques, qui sont appliquées à de nombreux organismes, incluant des micro organismes tels que *Legionella pneumophila*³², *Burkholderia sp.*³³ et *Pseudomonas aeruginosa*³⁴, ainsi qu'à des humains.³⁵ Une publication indique que "*des travaux sur la typologie et l'épidémiologie moléculaire des pathogènes dangereux est soutenue par le ministère de la Défense français*"³⁶ Un des co-auteurs de toutes ces publications liées aux génomes est Gilles

Ramisse V, Patra G, Garrigue H, Guesdon J-L, Mock M (1996) Identification and characterization of Bacillus anthracis by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. FEMS Microbiol Lett. 145:9-16.

- ²⁴ Morel S, Leone N, Adam P, Amouroux J (2003) Detection of bacteria by time-resolved laser-induced breakdown spectroscopy. Appl Opt.42:6184-6191.
- ²⁵ Wind FL, Stephan P, Tabet JC (2000) Biological detection using self-ionization optimization in an ion trap mass spectrometer. Eur J Mass Spectrom 6:415-419.
- ²⁶ http://www.defense.gouv.fr/dga/fr/travailler/recrutement_volontaires/ile_de_france/fdp_idf_vhn_set.pdf, le 8 août 2004 (offre d'emploi code IDFST19).
- ²⁷ DeHennezel L, Ramisse F, Binder P, Marchal G, Alonso J-M (2001) Effective combination therapy for invasive pneumococcal pneumonia with ampicillin and intravenous immunoglobulins in a mouse model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 45:316-318.
- ²⁸ Cavallo J-D, Ramisse F, Girardet M, Vaissaire J, Mock M, Hernandez E (2002) Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of Bacillus anthracis isolated in France between 1994 and 2000. Antimicrob Agents Chemotherap 46:2307-2309
- Hernandez E, Girardet M, Ramisse F, Vidal D, Cavallo JD (2003) Antibiotic susceptibilities of 94 isolates of Yersinia pestis to 24 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 52:1029-1031..
- ²⁹ Ramisse F, Deramoudt F-X, Szatanik M, Bianchi A, Binder P, Hannoun C, Alonso J-M (1998) Effective prophylaxis of influenza A virus pneumonia in mice by topical passive immunotherapy with polyvalent human immunoglobulins or F(ab')₂ fragments. Clin Exp Immunol 111:583-587.
- Dreffier C, Ramisse F, Dubernet C (2003) Pulmonary administration of IgG loaded liposomes for passive immunoprophylaxy. Int J Pharm 254:43-47.
- ³⁰ LeFlèche P, Hauck Y, Onteniente L, Prieur A, Denoeud F, Ramisse V, Sylvestre P, Benson G, Ramisse F, Vergnaud G. (2001) A tandem repeats database for bacterial genomes : application to the genotyping of Yersinia pestis and Bacillus anthracis. BMC Microbiology 1:2.
- ³¹ Salamitou S, Ramisse F, Brehelin M, Bourguet D, Gilois N, Gominet M, Hernandez E, Lereclus D (2000) The pIcR regulon is involved in the opportunistic properties of Bacillus thuringiensis and Bacillus cereus in mice and insects. Microbiology 146:2825-2832.
- ³² Pourcel C, Vidgop Y, Ramisse F, Vergnaud G, Tram C (2003) Characterization of a tandem repeat polymorphism in Legionella pneumophila and its use for genotyping. J Clin Microbiol 41:1819-1826.
- F. Ramisse et G. Vergnaud sont des membres du personnel du CEB, et ces travaux ont aussi été financés par deux subventions militaires (de la Délégation Générale pour l'Armement).
- ³³ Ramisse V, Balandreau J, Thibault F, Vidal D, Vergnaud G, Normand P (2003) DNA-DNA hybridization study of Burkholderia species using genomic DNA macro-array analysis coupled to reverse genome probing. Int J Syst Evol Microbiol 53:739-746. Il s'agit d'une publication en collaboration du CEB, du CRSSA, et de l'université de Lyon.
- ³⁴ Onteniente L, Brisse S, Tassios PT, Vergnaud G. (2003) Evaluation of the polymorphisms associated with tandem repeats for Pseudomonas aeruginosa strain typing. J Clin Microbiol 41:4991-4997.
- ³⁵ Denoeud F, Vergnaud G, Benson G (2003) Predicting human minisatellite polymorphism. Genome Research 13:856-867.
- ³⁶ Fabre M, Koeck J-L, LeFleche P, Simon F, Hervé V, Vergnaud G, Pourcel C (2004) High genetic diversity revealed by VNTR genotyping and analysis of hsp65 gene polymorphism in a large collection of

Vergnaud qui, selon ces publications, est affilié aussi bien au CEB qu'à l'université Paris-Sud. G. Vergnaud est également l'auteur correspondant d'une étude récente sur la corrélation entre altérations chromosomiques et retard mental chez l'Homme.³⁷ Que ces travaux visent, à long terme, à sélectionner des soldats ou des chercheurs plus intelligents, cela reste obscur.

- **Modélisation moléculaire** : selon une offre d'emploi du CEB, des travaux sur la relation structure-activité des enzymes sont réalisés au CEB. Aucune information complémentaire n'est disponible sur cette unité, mais d'après cette offre d'emploi, l'unité de recherches sur la modélisation moléculaire semble bien établie et équipée. Cette unité pourrait principalement travailler sur des questions d'armement chimique mais, - à défaut d'autres informations -, pourrait aussi travailler sur les facteurs de pathogénicité de toxines ou de bactéries à l'occasion de prétendus travaux d'"évaluation de la menace".³⁸

Il doit être précisé que les travaux de biodéfense au CEB semblent être entièrement consacrés aux bactéries. A la notable exception de la grippe (voir infra, section 2.6.4. page 21), aucun travail sur les virus ou les prions n'est réalisé au CEB selon les MRC 2002.

Certains des travaux au CEB ont été entrepris en coopération avec le CRSSA (voir ci-dessous), d'autres établissements militaires ou des chercheurs civils.

Les activités d'un groupe spécifique de recherches du CEB, le *Service évaluation des effets biologiques*, restent obscures. Certains travaux sur des toxines, par exemple sur le venin du poisson-pierre, y sont réalisés et pourraient être liés à des armes chimiques, plus particulièrement à de prétendus agents non-létaux.³⁹ (Voir chapitre 4 pour une discussion approfondie de cette question).

Plusieurs offres d'emplois ou de stages donnent aussi des indices clairs que des travaux relatifs aux aérosols sont effectués au CEB. La nature spécifique de ces travaux, et s'ils sont en quoi que ce soit connectés aux travaux de biodéfense, reste incertaine. Les questions sur les recherches aérobiologiques françaises sont discutées infra, section 2.6.1.

2.2. Centre de recherches du service de santé des armées (CRSSA)

Bien que le CRSSA de La Tronche n'ait été déclaré qu'une seule fois dans les MRC françaises comme installation de biodéfense sous la Mesure MRC A2⁴⁰, il s'agit clairement d'un élément-clé du programme de biodéfense français, peut-être aussi important que le CEB. Selon un site web officiel du gouvernement français, la mission principale du CRSSA est la "*recherche sur la protection médicale contre les effets des armes biologiques, chimiques, nucléaires ou radiologiques*".⁴¹

'Mycobacterium canettii' strains indicates that the M. tuberculosis complex is a recently emerged clone of 'M. canettii'. J Clin Microbiol 42:3248-3255.

³⁷ Giraudeau F et al. (2001) Use of a set of highly polymorphic minisatellite probes for the identification of cryptic 1p36.3 deletions in a large collection of patients with idiopathic mental retardation. J Med Genet 38:121-125.

³⁸ <http://www.defense.gouv.fr/dga/index.html> (page web de recrutement de la DGA, le 5 août 2004).

³⁹ Breton P, Delamanche I, Buee J, Goudey-Perrière F, Perrière C (2002) Evidence for a neurotoxic activity in crude venom of the stonefish (*Synanceia verrucosa*). J Nat Toxins 11:305-313.

Deurveilher S, Delamanche IS, Hars B, Breton P, Hennevin E (1999) Chronic, low-level exposure to the cholinesterase inhibitor DFP. I. Time course of neurochemical changes in the rat pontomesencephalic tegmentum. Pharmacol Biochem Behav 64:95-103.

⁴⁰ Le CRSSA La Tronche était uniquement inscrit et décrit dans les MRC 2001 comme une installation de biodéfense. De plus, il était mentionné dans les MRC 1992 et 1998 sous la Mesure A1 comme centre de recherches disposant de laboratoires de haute sécurité. Il était aussi déclaré que certains travaux du CRSSA sont connectés avec la biodéfense, mais les informations plus détaillées requises sous la Mesure MRC A2 pour les installations de biodéfense ont seulement été données dans les MRC 2001.

⁴¹ <http://www.defense.gouv.fr/actualites/publications/defactu/n78/dossier.html>, as of 11 August 2004.

Dans le "Plan Biotox", le plan de biodéfense civile français, le CRSSA et le CEB sont les deux seuls laboratoires chargés de tester tous les échantillons biologiques supposés constituer une menace potentielle. Dans le cadre du "Plan Biotox", le CRSSA est responsable de la moitié sud de la France, les zones de défense de Lyon, Bordeaux et Marseille. En 2001, à la suite des attaques au charbon (anthrax) aux États-Unis, le CRSSA et le CEB ont analysé un déluge de fausses lettres piégées en France.⁴² Récemment, trois chercheurs du CRSSA ont été les co-auteurs – avec des scientifiques d'autres institutions françaises de biodéfense – d'un article d'initiation générale sur la défense contre les armes biologiques.⁴³ Le CRSSA est aussi le laboratoire officiel de référence français pour les poxvirus.⁴⁴ Considérant tous ces éléments, il n'y a aucun doute que le CRSSA est un complexe de biodéfense de l'armée française et aurait dû être mentionné comme tel par le gouvernement français dans ses MRC annuelles présentées aux Nations unies.

Une part importante des activités de recherche biomédicale du CRSSA sont liées aux travaux de biodéfense, bien que d'autres recherches médicales sur des agents ou des maladies infectieuses (comme le HIV, l'hépatite) n'ayant pas de lien direct avec les questions d'armes biologiques soient également réalisées.

Organisation

Les laboratoires du CRSSA sont situés à La Tronche, près de Grenoble.⁴⁵ Selon un site web officiel⁴⁶, les effectifs y sont de 300 personnes, organisées en quatre départements, deux d'entre eux étant liés à la défense biologique : le *Département de biologie des agents transmissibles* travaille sur de nombreuses maladies infectieuses, dont des agents d'armes biologiques, et développe des outils de diagnostic rapide pour les virus ainsi que de nouveaux composés antibactériens et antiviraux. Ce département était listé comme installation de biodéfense dans les MRC françaises 2001. En 2000 il disposait d'un effectif total de 36 personnes, dont 16 chercheurs.⁴⁷ Il semble être subdivisé en plusieurs laboratoires, dont un laboratoire de virologie⁴⁸, et un laboratoire de biophysique moléculaire.⁴⁹ Le *Département de toxicologie* est dédié à la défense chimique, comprenant la dégradation enzymatique de gaz neurotoxiques et le développement d'une substance neuroprotectrice, mais il travaille également sur des toxines animales et pourrait donc être lié aux armes biologiques. Selon les MRC françaises, 290 m² de surfaces de laboratoire BL3 sont disponibles au CRSSA/La Tronche, dont 200 m² font partie du *Département de biologie des agents transmissibles*, selon les MRC 2001. Un laboratoire BL3 supplémentaire ainsi qu'une installation de tests sur animaux de niveau A2 (ABSL-2) étaient en cours de construction en 2003/2004, d'après des appels d'offres.⁵⁰ En 1992 un laboratoire BL4 de 42 m² était projeté, pour être disponible en 1993, mais les MRC suivantes n'ont pas mentionné cette installation de confinement maximum.

⁴² Vidal D, Lévêque F : L'expérience Biotox de l'automne 2001. Extrait d'une conférence au symposium 'Biologie et Défense' à Strasbourg, octobre 2002. D'autres informations <http://www.cnrs.fr/cw/en/pres/compress/ScienceDefense/index.html>.

⁴³ Binder P, Attre O, Boutin J-P, Cavallo J-D, Debord T, Jouan A, Vidal D (2003) Medical management of biological warfare and bioterrorism: place of the immunoprevention and the immunotherapy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26:401-421

⁴⁴ Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Rapport de l'Institut national de veille sanitaire, 25 octobre 2001, page 39. http://www.invs.sante.fr/publications/variole_2001/variole_vf.pdf.

⁴⁵ Adresse : 24, avenue des Maquis du Grésivaudan, 38702 La Tronche. Les principaux chercheurs en biodéfense au CRSSA sont Alain Jouan, Daniel Garin et Dominique Vidal; dans le Département de neuropharmacologie, Guy Lallement.

⁴⁶ http://www.defense.gouv.fr/sante/sante_vue10a1.html, as of 11 August 2004.

⁴⁷ MRC françaises 2001, page 208.

⁴⁸ Directeur: D. Garin; entretien avec D. Garin: Le CRSSA et Roche Diagnostics répondent ensemble aux besoins du plan Biotox. *Journal d'Information Biomédicale* Vol. 65, mai 2003, p. 6.

⁴⁹ J.C. Debouzy ; <http://master-ism.imag.fr/listelaboimag.pdf>

⁵⁰ L'appel d'offres pour le laboratoire BL 3 a été publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOCE), 7 juin 2002. Le 30 mai 2003, le CRSSA publiait le résultat dans le JOCE: la société Labover, Montpellier, a fourni le laboratoire. L'appel d'offres pour l'animalerie A2 a été publié le 27 décembre 2003 dans le Bulletin Officiel des Annonces de Marchés Publics (BOAMP).

Projets

Le laboratoire de virologie du CRSSA travaille sur une vaste gamme de virus pathogènes, dont les poxvirus, hantavirus et flavivirus. Certains projets sont explicitement liés à la biodéfense, tandis que les autres sont plus focalisés sur d'autres maladies naturelles.

- **Recherches sur la variole** : comme mentionné ci-dessus, le CRSSA est le laboratoire français de référence pour les poxvirus. Des recherches sur le virus de la vaccine ont été entreprises au CRSSA afin de développer de nouveaux composés antiviraux pour traiter la variole.⁵¹
- **Détection** : de nombreuses publications scientifiques de chercheurs du CRSSA se concentrent sur la détection rapide de virus pathogènes, dont les hantavirus⁵², le virus de la fièvre du Rift⁵³, ou les flavivirus⁵⁴, ainsi que de la bactérie responsable de la peste, *Yersinia pestis*⁵⁵, et des espèces de *Burkholderia*.⁵⁶
- **Traitement** : des recherches fondamentales ayant pour but de développer des composés spécifiques pour stopper les infections par le virus de la dengue ont été effectuées, dans un projet associant le CRSSA et l'Institut Pasteur de Paris.⁵⁷ De nombreux projets de recherches fondamentales dans le domaine de l'immunologie sont également réalisés au CRSSA.⁵⁸
- **Décontamination** : des méthodes pour l'inactivation des spores de charbon ont récemment été explorées au CRSSA.⁵⁹

Un domaine de recherche particulier du CRSSA est consacré aux venins et aux toxines. Le département de neuropharmacologie du CRSSA travaille principalement (et publie abondamment) sur les questions de défense chimique et sur des agents neurotoxiques classiques, mais il réalise aussi des travaux de biodéfense liés aux toxines animales. Nous avons identifié des publications sur le mode d'action de la crotoxine⁶⁰, poison du serpent à sonnettes, et sur le venin du mamba vert, appelé

⁵¹ Scaramozzino N, Sanz G, Crance J-M, Saparbaev M, Drillien R, Laval J, Kavli B, Garin D (2003) Characterisation of the substrate specificity of homogenous vaccinia virus uracil-DNA glycosylase. *Nucleic Acid Research* 31:4950-4957.

⁵² Garin D, Peyrefitte C, Crance J-M, LeFaou A, Jouan A, Bouloy M (2001) Highly sensitive taqman PCR detection of Puumala hantavirus. *Microbes Infect* 3:739-745.

⁵³ Garcia S, Crance J-M, Billecocq A, Peinnequin A, Jouan A, Bouloy M, Garin D (2001) Quantitative real-time PCR detection of Rift Valley fever virus and its applications to evaluation of antiviral compounds. *J Clin Microbiol* 39:4456-4461.

⁵⁴ Scaramozzino N, Crance J-M, Jouan A, Debrief DA, Stoll F, Garin D (2001) Comparison of Flavivirus Universal Primer Pairs and Development of a Rapid, Highly Sensitive Hemi nested Reverse Transcription-PCR Assay for Detection of Flaviviruses Targeted to a Conserved Region of the NS5 Gene Sequences. *J Clin Microbiol* 39:1922-1927

⁵⁵ Thullier P, Guglielmo V, Rajerison M, Chanteau S (2003) Short report: Serodiagnosis of plague in humans and rats using a rapid test. *Am J Trop Med Hyg* 69:450-451.

⁵⁶ Sprague LD, Zysk G, Hagen RM, Meyer H, Ellis J, Anuntagool N, Gauthier Y, Neubauer H (2002) A possible pitfall in the identification of *Burkholderia mallei* using molecular identification systems based on the sequence of the flagellin fliC gene. *FEMS Immunol Med Microbiol* 34:231-236.

Hagen RM, Gauthier YP, Sprague LD, Vidal DR, Zysk G, Finke EJ, Neubauer (2002) Strategies for PCR based detection of *Burkholderia pseudomallei* DNA in paraffin wax embedded tissues. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 55:398-400.

⁵⁷ Thullier P, Demangel C, Bedouelle H, Megret F, Jouan A, Deubel V, Mazié J-C, Lafaye P (2001) Mapping of a dengue virus neutralizing epitope critical for the infectivity of all serotypes: insight into the neutralization mechanism. *J Gen Virol* 82:1885-1892.

⁵⁸ Pollet S, Bottex-Gauthier C, Li M, Potier P, Favier A, Vidal D (2002) Insight into some of the signaling pathways triggered by a lipid immunomodulator. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 24:527-546.

Tournier J-N, Hellmann AQ, Lesca G, Jouan A, Drouet E, Mathieu J (2003) Fever-like thermal conditions regulate the activation of maturing dendritic cells. *J Leukocyte Biol* 73:493-501.

⁵⁹ Clery-Barraud C, Gaubert A, Masson P, Vidal D (2004) Combined Effects of High Hydrostatic Pressure and Temperature for Inactivation of *Bacillus anthracis* Spores. *Appl Environ Microbiol* 70:635-637.

⁶⁰ Dorandeu F, Hesters R, Girard F, Four E, Foquin A, Bon C, Lallement G, Faure G (2002) Inhibition of crotoxin phospholipase A2 activity by manoalide associated with inactivation of crotoxin toxicity and dissociation of the heterodimeric neurotoxic complex. *Biochem Pharmacol* 63:755-761.

dendrotoxine.⁶¹ Ces deux venins sont des neurotoxines. Un autre projet financé par le ministère de la Défense français – numéro de subvention 93/3, 14/96 - est consacré à la paradoxine⁶², un autre venin de serpent. Il est intéressant de noter que le reptile produisant cette toxine (*Oxyuranus microlepidotus*, ‘taipan’) vit uniquement en Australie, où un déploiement de l’armée française est plutôt improbable. À l’évidence, ce travail n’a pas pour but de protéger les soldats français contre les morsures de serpents, mais est clairement lié aux armes chimiques et biologiques. Ce serpent est considéré comme le plus venimeux des serpents terrestres du monde. Les recherches sur les toxines en France sont discutées plus loin, section 2.6.3.

2.3. Hôpital d’instruction des armées Bégin (HIA Bégin)

Dans cet hôpital proche de Paris⁶³, un groupe de recherches travaille sur la biodéfense. Selon un site web officiel des forces armées françaises, le *Laboratoire de biologie médicale* de l’HIA Bégin coopère avec le CRSSA dans des projets de recherches sur le charbon pulmonaire.⁶⁴ Plusieurs publications des 2 dernières années suggèrent que ce laboratoire s’est récemment engagé dans des recherches liées au traitement d’agents de guerre biologique typiques. La plupart de ces publications ont été co-signées avec des membres du CEB et/ou du CRSSA. Outre un article général d’initiation à la défense contre les armes biologiques⁶⁵, l’équipe de l’HIA Bégin a aussi co-signé des articles sur la résistance du charbon⁶⁶ et de la peste⁶⁷ aux antibiotiques. Elle est également impliquée dans un projet du CEB sur le traitement de la grippe.⁶⁸

2.4. Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA)

L’IMTSSA, à Marseille⁶⁹, travaille principalement sur les maladies tropicales posant une menace naturelle sur les soldats français déployés à l’étranger.⁷⁰ La plupart des domaines de recherches à l’IMTSSA ne sont probablement pas connectés aux travaux de biodéfense. Aucune information disponible publiquement n’indique que l’IMTSSA soit engagé dans des travaux de biodéfense, mais selon les MRC françaises présentées aux Nations Unies, l’IMTSSA est l’établissement de référence en France pour les activités de biodéfense liées aux flavivirus (par exemple la dengue). Les MRC 1998 mentionnent que l’IMTSSA travaille sur la détection et la protection contre les flavivirus, aussi bien dans le contexte d’occurrences naturelles que d’utilisation comme arme biologique, et les MRC 1999 listent beaucoup de publications de l’IMTSSA. Récemment, un chercheur de l’IMTSSA a co-signé –

⁶¹ Dorandeu F, Wetherell J, Pernot-Marino I, Tattersall JEH, Fosbraey P, Lallement G (1998) Effects of excitatory amino acid antagonists on dendrotoxin-induced increases in neurotransmitter release and epileptiform bursting in rat hippocampus in vitro. *J Neurosci Res* 48:499-506.

⁶² Dorandeu F, Antier D, Pernot-Marino I, Lapeyre P, Lallement G (1998) Venom phospholipase A2-induced impairment of glutamate uptake: an indirect and nonselective effect related to phospholipid hydrolysis. *J Neurosci Res* 51:349-359.

⁶³ Adresse: Hôpital d’instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé. Chercheurs affiliés à l’HIA Bégin et travaillant sur les questions de biodéfense: Éric Hernandez, Jean-Didier Cavallo, Monique Girardet, Thierry Debord.

⁶⁴ <http://www.defense.gouv.fr/actualites/publications/defactu/n78/dossier.html>.

⁶⁵ Binder P, Attre O, Boutin JP, Cavallo JD, Debord T, Jouan A, Vidal D (2003) Medical management of biological warfare and bioterrorism: place of the immunoprevention and the immunotherapy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26:401-421

⁶⁶ Cavallo JD, Ramisse F, Girardet M, Vaissaire J, Mock M, Hernandez E (2002) Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of *Bacillus anthracis* isolated in France between 1994 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 46:2307-2309.

⁶⁷ Hernandez E, Girardet M, Ramisse F, Vidal D, Cavallo JD (2003) Antibiotic susceptibilities of 94 isolates of *Yersinia pestis* to 24 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 52:1029-1031.

⁶⁸ Hernandez E, Ramisse F, Lhonneux A, Noury J, Bazin H, Cavallo J-D (2003) Compared protective effect of nasal immunoprophylaxis using a new human monoclonal IgM antibody, human polyclonal antibodies, F(ab')₂, amantadine, and zanamivir for prophylaxis of influenza A virus pneumonia in mice. *Mil Med* 168:246-251

⁶⁹ Adresse: BP 46, Parc du Pharo, avenue Pasteur, 13998 Marseille Armées

⁷⁰ <http://www.defense.gouv.fr/actualites/publications/defactu/n78/dossier.html>.

avec des chercheurs d'autres établissements français de biodéfense - un article général d'initiation à la défense contre les armes biologiques.⁷¹ Selon un site web officiel, l'IMTSSA coopère avec le CRSSA sur "les risques biologiques émergents".⁷²

2.5. Contractants en biodéfense

Une part significative de la R&D française en biodéfense est réalisée dans des établissements de recherche civils. Selon les MRC françaises 2002, 60% du budget de biodéfense est affecté aux contractants⁷³. L'armée française utilise une large gamme d'instruments pour financer des travaux de biodéfense à orientation militaire dans des établissements civils. Cela comprend un accord-cadre formel entre le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et la Délégation générale pour l'armement (DGA)⁷⁴, des subventions de recherche de la DGA à des organismes spécifiques, des bourses de la DGA à des chercheurs individuels, ou des recherches en collaboration entre l'un des établissements militaires de biodéfense cités plus haut et des chercheurs civils. Dans la partie ci-dessous sont listés toutes les personnes et organismes qui, selon la documentation publique disponible, ont coopéré avec des établissements militaires de recherches ou ont reçu de l'argent de la DGA pour des recherches en biodéfense. Il doit être précisé que ces informations peuvent ne pas être actualisées, certaines sources datant de plusieurs années, et les subventions de recherches, les bourses ou les accords de coopération pouvant avoir pris fin entre temps.

2.5.1 *Commissariat à l'énergie atomique (CEA)*

Près de la moitié du budget total (2,8 milliards € en 2003) du CEA est financé par le ministère de la Défense. Le CEA dispose d'une importante division Sciences de la Vie (CEA-SDV). Au sein du *Département d'ingénierie et d'études des protéines* de Gif-sur-Yvette, à environ 25 km au sud-ouest de Paris, une équipe de chercheurs travaille explicitement sur le charbon et les toxines botuliques dans le contexte de la défense biologique.⁷⁵ Un projet en rapport avec de possibles vaccins contre la toxine botulique A a été mené en coopération avec l'Institut Pasteur (Dr. Popoff, voir ci-dessous).⁷⁶ Le *Département d'ingénierie et d'études des protéines* du CEA-SDV travaille aussi intensivement sur de nombreuses autres toxines et venins animaux.

Le CEA est également engagé dans des travaux de biodéfense pour le CEB. Début 2004, il a reçu une commande du CEB pour une "Étude d'un dispositif d'hybridation d'acides nucléiques", pour plus d'1,3 million €.⁷⁷

2.5.2 *Institut Pasteur, Paris*

L'Institut Pasteur de Paris⁷⁸ est l'un des berceaux de la microbiologie et un centre de recherches en microbiologie d'envergure mondiale. Formellement, c'est une fondation privée à but non lucratif.⁷⁹

⁷¹ Binder P, Attre O, Boutin JP, Cavallo JD, Debord T, Jouan A, Vidal D (2003) Medical management of biological warfare and bioterrorism: place of the immunoprevention and the immunotherapy. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26:401-421

⁷² <http://www.defense.gouv.fr/actualites/publications/defactu/n78/dossier.html>.

⁷³ Il faut néanmoins préciser que les informations budgétaires dans les MRC semblent ne pas être fiables (voir page 6).

⁷⁴ Cet accord avec le CNRS a été signé en 2001 et inclut spécifiquement des recherches sur les "menaces biologiques". Il était disponible sur www.defense.gouv.fr/dga/fr/pdef/dp_recherche1.pdf mais a récemment été retiré du site web de la DGA.

⁷⁵ http://www-dsv.cea.fr/content/cea/d_dep/d_diep/d_lsp/cristallo/toxines-bacteriennes.htm, as of 12 August 2004.

⁷⁶ Tavallaie M, Chenal A, Gillet D, Pereira Y, Manich M, Gibert M, Raffestin S, Popoff MR, Marvaud J-C (2004) Interaction between the two subdomains of the C-terminal part of the botulinum neurotoxin A is essential for the generation of protective antibodies. *FEBS Letters* 572:299-306.

⁷⁷ Selon l'édition du 9 février 2004 du Bulletin Officiel des Annonces de Marchés Publics (BOAMP).

⁷⁸ Adresse: 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris.

⁷⁹ Plus d'informations: <http://www.pasteur.fr/>

Considérant son expertise en microbiologie et dans les maladies infectieuses, il n'est pas surprenant qu'au moins deux départements de l'Institut Pasteur aient été ou soient encore impliqués dans des travaux liés à la biodéfense :

- L'Unité *toxines et pathogénies bactériennes* (responsable: Michelle Mock) est spécialisée dans le charbon.⁸⁰ De nombreuses publications sur le charbon ont été co-publiées avec le personnel du CEB⁸¹, indiquant une coopération étroite entre l'Institut Pasteur et les forces armées en matière de biodéfense. S'il existe ou non un contrat formel entre le ministère de la Défense et l'Institut Pasteur, cela reste à éclaircir. Un membre de l'équipe (Guy Patra) travaillant sur la caractérisation moléculaire de souches de charbon a été financé par une subvention de la DGA (no. 96/44133).⁸²
- L'Unité *bactéries anaérobies et toxines* (responsable: Michel R. Popoff) travaille sur les toxines botuliques et d'autres toxines de *Clostridium*. Un récent travail de ce laboratoire sur la toxine de *Clostridium perfringens* a été financé par la DGA⁸³, et selon le rapport annuel 2003 de l'unité, deux chercheurs ont reçu des subventions de la DGA.⁸⁴ Dans le rapport annuel 1998 de cette unité, les travaux sur les toxines de *Clostridium* sont explicitement discutés dans le contexte de la défense biologique, et il est déclaré qu'"en coopération avec le CEB, nous étudions l'expression et la régulation de la toxine epsilon"⁸⁵ (pour plus d'informations sur ces travaux, voir ci-dessous section 2.6.2. page 19).

Plusieurs autres départements de recherches de l'Institut Pasteur ont reçu des subventions de la DGA ou ont coopéré avec des établissements militaires, mais ceux-ci se concentraient sur des organismes autres que les agents classiques d'armes biologiques. Ces départements comprennent le *Laboratoire des fièvres hémorragiques virales*⁸⁶, l'Unité *des interactions bactéries-cellules* (travaux sur *Rickettsia*⁸⁷ et *Listeria*⁸⁸), l'Unité *génétique moléculaire des Bunyaviridés* (travaux sur la fièvre du Rift⁸⁹), l'Unité *des Neisseria* (travaux sur de nouvelles thérapies antibactériennes⁹⁰) ainsi que le *Laboratoire d'ingénierie des anticorps* et l'Unité *de biochimie* (travaux sur la dengue⁹¹).

2.5.3. Université Paris-Sud

Comme nous l'avons indiqué dans la section consacrée au CEB, le Dr. Gilles Vergnaud est affilié à deux établissements, le CEB et l'université Paris Sud, *Institut de génétique et microbiologie*. Des travaux sur les génomes des bactéries de la peste et du charbon, menés avec le CEB, ont été financés par deux subventions de la DGA.⁹² Le groupe de recherche CNRS 8612 à la Faculté de pharmacie de

⁸⁰ Par exemple: Fouet A, Smith KL, Keys C, Vaissaire J, LeDoujet C, Levy M, Mock M, Keim P (2002) Diversity among French Bacillus anthracis isolates. J Clin Microbiol 40:4732-4734.

⁸¹ Ramisse, V., Patra, G., Vaissaire, J. & Mock, M. (1999) The Ba813 chromosomal DNA sequence effectively traces the whole Bacillus anthracis community. Journal of Applied Microbiology 87:224-228.

Cavallo JD, Ramisse F, Girardet M, Vaissaire J, Mock M, Hernandez E (2002) Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of Bacillus anthracis isolated in France between 1994 and 2000. Antimicrob Agents Chemotherap 46:2307-2309.

⁸² Patra G, Vaissaire J, Weber-Levy M, LeDoujet C, Mock M (1998) Molecular characterization of Bacillus strains involved in outbreaks of anthrax in France in 1997. J Clin Microbiol 36:3412-3414.

⁸³ Mentionné dans la publication suivante: Marvaud JC, Stiles BG, Chenal A, Gillet D, Gibert M, Smith LA, Popoff MR (2002) Clostridium perfringens iota toxin. J Biol Chem 277:43659-43666.

⁸⁴ <http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2003/Batox-en.html>

⁸⁵ Voir www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR1998/Anaer.html.

⁸⁶ Selon les MRC françaises 1992.

⁸⁷ Gouin E, Egile C, Dehoux P, Villiers V, Adams J, Gertler F, Li R, Cossart P (2004) The RickA protein of Rickettsia conorii activates the Arp2/3 complex. Nature 427:457-461.

⁸⁸ Braun L, Ghebrehwet B, Cossart P (2000) gC1q-R/p32, a C1q-binding protein, is a receptor for the InIB invasion protein of Listeria monocytogenes. EMBO journal 7:1458-1466.

⁸⁹ <http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2002/Gmbun.html>.

⁹⁰ Voir note 27.

⁹¹ Thullier P, Demangel C, Bedouelle H, Megret F, Jouan A, Deubel V, Mazié JC, Lafaye P (2001) Mapping of a dengue virus neutralizing epitope critical for the infectivity of all serotypes: insight into the neutralization mechanism. J Gen Virol 82:1885-1892.

⁹² Voir note 30.

l'université Paris Sud a récemment reçu un contrat du CEB pour étudier des techniques de micro encapsulation .

2.5.4 Institut Gustave Roussy et Établissement français du sang-Alsace

Des chercheurs du *Groupe réparation de l'ADN* (UMR 8113) de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif, près de Paris, et de l'*Établissement français du sang-Alsace* de Strasbourg ont coopérés avec le CRSSA dans un projet de traitement de la variole financé par les militaires français.⁹³

2.5.5 Centre national d'études vétérinaires et alimentaires (CNEVA)

Un chercheur de l'*Unité des zoonoses bactériennes* du CNEVA à Maisons-Alfort a coopéré avec le CEB sur la détection du charbon⁹⁴ et sur la sensibilité du charbon aux antibiotiques.⁹⁵

2.5.6 École nationale supérieure de chimie de Paris

Un chercheur du *Laboratoire de génie des procédés plasmas et traitement de surfaces* de cette école a coopéré avec des scientifiques du CEB pour le développement d'un détecteur de bactéries par laser.⁹⁶

2.5.7 Université de la Méditerranée, Faculté de médecine

Le groupe de recherches du CNRS *Unité des Rickettsies* à l'*université de la Méditerranée*⁹⁷ travaille sur les infections par le charbon dans le contexte de la biodéfense⁹⁸ Il a également reçu une subvention de la DGA pour des recherches fondamentales sur les Rickettsia.⁹⁹

2.5.8 Centre hospitalier régional universitaire de Lille

Le *Laboratoire de bactériologie-hygiène* de cet hôpital universitaire a développé un test rapide de diagnostic de la peste explicitement en réponse à de possible attaques bioterroristes.¹⁰⁰

2.6. Aspects particuliers de R&D sur la biodéfense en France

2.6.1 Recherches sur les aérosols

La manière la plus efficace de disséminer des agents biologiques dans un but hostile est sous forme d'aérosol, afin d'assurer une bonne dispersion dans l'air. En conséquence, l'aérobiologie est souvent une partie intégrale des efforts de biodéfense. Même dans un but défensif, certaines capacités de production de bio aérosols doivent être développées : pour tester les détecteurs ou l'efficacité de vaccins contre les particules portées par le vent, des agents d'armes biologiques ou des simulants doivent être aérosolisés. A la différence des programmes offensifs, néanmoins, des tests de laboratoire effectués en intérieur devraient être suffisants dans des buts défensifs.

⁹³ Scaramozzino N, Sanz G, Crance J-M, Saparbaev M, Drillien R, Laval J, Kavli B, Garin D (2003) Characterisation of the substrate specificity of homogenous vaccinia virus uracil-DANN glycosylase. *Nucleic Acid Research* 31:4950-4957.

⁹⁴ Voir note 23.

⁹⁵ Voir note 28.

⁹⁶ Voir note 24.

⁹⁷ Adresse: Université de la Méditerranée - UMR 6020 - IFR Pathologies transmissibles & pathologies infectieuses tropicales, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 05. Responsable : Prof. Didier Raoult.

⁹⁸ Conférence de conclusion de Mme Berger, le 8 octobre 2002, symposium 'Biologie et Défense' à Strasbourg. Plus d'informations <http://www.cnrs.fr/cw/en/pres/compress/ScienceDefense/index.html>.

⁹⁹ <http://www.timone.univ-mrs.fr/medecine/recherche/crecherche.html>.

¹⁰⁰ Loiez C, Herwegh S, Wallet F, Armand S, Guinet F, Courcol RJ (2003) Detection of *Yersinia pestis* in sputum by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 41:4873-4875.

Il reste à éclaircir si des tests d'aérosols en plein air sont réalisés par le programme de biodéfense français. Selon toutes les MRC françaises qui nous ont été disponibles, aucune étude en extérieur n'a été effectuée au CEB, mais aucune information n'est donnée sur les autres installations ou sur l'antenne du CEB de Cazaux.

Il n'y a aucun doute qu'au moins quelques travaux sur les aérosols sont réalisés au CEB. Des offres de stages d'études sur les aérosols ont été publiées¹⁰¹, une thèse de doctorat sur la détection des aérosols a été effectuée au CEB¹⁰², et à l'université Paris XII un cours scientifique sur les aérosols fait appel à des chercheurs du CEB.¹⁰³ Selon une offre d'emploi pour un spécialiste en détection chimique et biologique publiée par le CEB, la détection des aérosols est l'un des domaines de recherche du CEB.¹⁰⁴ Une référence indiquée dans les MRC 1992 indique qu'une chambre d'aérosols a été construite dans un but de biodéfense¹⁰⁵

Un brevet européen du début des années 90 montre que l'armée française était –au moins à cette époque- activement engagée dans le développement de dispositifs de génération d'aérosols à grande échelle. Le brevet EP 0 446 134 A1, déposé en 1991 par la DGA, concerne un "*Dispositif générant avec un débit élevé un aérosol monodispersé*". Selon ce brevet, le générateur d'aérosols est destiné à l'"*Application à la recherche expérimentale, à l'agriculture*". Ce brevet ne mentionnant spécifiquement aucun matériel biologique, il n'est pas clair si oui ou non il est lié aux travaux de défense biologique.

Un autre brevet, enregistré en France le 03/08/90 sous le No. 90 02914, et déposé par la DGA, couvre un "*Appareil générateur d'aérosols à disque tournant*".¹⁰⁶

Il se pourrait que certaines de ces études sur les aérosols soient réalisées dans le cadre de la défense chimique – et non biologique-. Quant à la nature spécifique des recherches sur les aérosols au CEB, et si des travaux sur les aérosols sont effectués ailleurs dans l'armée française, ces points ne sont pas clairs. Aucune publication scientifique des chercheurs militaires français sur les aérosols n'est disponible. Mais le développement d'un générateur d'aérosols à grande échelle il y a 15 ans, l'obscur installation du CEB sur une vaste base aérienne du sud de la France, et le secret du gouvernement français à l'égard des recherches sur les aérosols, ne favorisent pas la confiance envers le programme français de biodéfense. Des explications claires sur les activités actuelles, et un engagement de transparence sur les buts et l'échelle de ces travaux en aérobiologie sont requis, ainsi qu'une limitation de l'aérosolisation des agents d'armes biologiques à des expériences en laboratoire.

2.6.2. Génie génétique-production de toxines

Les nouvelles technologies biomédicales peuvent contribuer de multiples façons à des activités offensives d'armement biologique. Des agents classiques d'armes biologiques tels que le charbon ou la peste peuvent être rendus plus efficaces en tant qu'arme, des barrières d'accès à des agents comme la variole et Ebola sont levées, et des types d'armes entièrement nouveaux deviennent possibles.

Il est donc particulièrement important d'assurer la plus grande transparence dans le domaine du génie génétique. Tout programme de biodéfense devrait considérer comme hors limites toute utilisation ou construction de nouveaux agents biologiques ayant un potentiel offensif augmenté, telle que la résistance aux traitements ou une stabilité environnementale accrue.

¹⁰¹ http://www.defense.gouv.fr/jeunes/stage/dga_04.pdf, page 10.

¹⁰² Par Audrey Soric, 'Time detection and identification of aerosols by laser induced breakdown spectroscopy (TRELBS)', dans le département de M. P. Adam.
<http://www.upmc.jussieu.fr/Fdoct/CAPI/CAPI/anglais/master20022003.htm>.

¹⁰³ http://www.univ-paris12.fr/fst/formations/formation_initiale/3eme_cycle/dess/dess_saga.htm.

¹⁰⁴ http://www.defense.gouv.fr/dga/fr/travailler/recrutement_volontaires/ile_de_france/fdp_idf_vhn_set.pdf, le 8 août 2004 (offre d'emploi code IDFSTO6).

¹⁰⁵ Labarre A, Silvestre P, Sarciaux J-Y, Bouteville G, Binder P (1991) " Réalisation et validation d'une enceinte confinée pour l'étude "in-vivo" et "in-vitro" d'aérosols microbiologiques ". Conférence au 8^{ème} congrès sur les aérosols, à Paris, novembre 1991.

¹⁰⁶ Brevet français # 90 02914.

Très peu d'informations sont disponibles sur les expériences de génie génétique dans le programme français de biodéfense Certains indices suggèrent qu'au moins deux agents d'armes biologiques ont été produits par les moyens du génie génétique par des chercheurs du CEB au début des années 90. En 1991, des chercheurs du CEB ont présenté une production de toxine de serpent à l'échelle pilote lors d'une conférence aux États-Unis sur la biodéfense Selon cette exposé, le gène de l'Erabutoxine A, provenant d'un serpent marin asiatique, a été introduit dans des bactéries *E. coli* afin de produire cette toxine à l'échelle pilote.¹⁰⁷ Alors que cette application apparaît comme plutôt offensive, l'expérience est citée dans les MRC françaises 1992 comme un exemple de travail "d'évaluation de la menace". Selon les titres de deux présentations faites par des chercheurs du CEB, le CEB s'est engagé à la fin des années 90 dans la production et la purification de "toxine epsilon"¹⁰⁸, vraisemblablement la toxine létale de *Clostridium perfringens*. Le CEB est assez secret sur ce projet, mais des informations supplémentaires sont disponibles dans des publications de l'*Unité bactéries anaérobies et toxines* de l'Institut Pasteur, qui a collaboré avec le CEB dans la production de toxines clostridiales.

Le rapport annuel 1998 de cette unité déclare sans ambiguïtés: "...la toxine epsilon pourrait être utilisée comme une arme biologique et le Service de Santé de l'Armée s'intéresse à cette toxine. Des études de pharmacologie de cette toxine ont été entreprises au Centre d'études du Bouchet (CEB). En collaboration avec le CEB, nous étudions l'expression et la régulation de la toxine epsilon (...) Nous avons transféré ce gène [pour la toxine epsilon dans différents vecteurs navettes *E. coli*-*C. perfringens* (...) et nous avons transformé des souches de *E. coli* et de *C. perfringens* non toxiques.(...) Nous avons obtenu ainsi une souche produisant environ 10 fois plus de toxine epsilon que la souche sauvage..."¹⁰⁹

Donc, en coopération avec le CEB le gène d'un agent potentiel d'arme biologique a été inséré dans des souches non pathogènes afin de produire 10 fois plus de cet agent que les souches naturelles. Dans une autre étude mentionnée dans le même rapport annuel, la toxine beta-2 de *C. perfringens* a été modifiée génétiquement dans une autre souche et a été produite avec une concentration de 40 à 80 fois supérieure à celle de la souche sauvage. Dans le même laboratoire, des études sur (et des transferts de gènes avec) des gènes de la toxine botulique ont également été réalisés par un chercheur invité venu du centre des forces armées US pour la biodéfense médicale, l'USAMRIID.

Alors que ce type d'expériences pourrait être présenté comme défensif, ses applications offensives sont évidentes et posent problème. Considérant le secret du CEB autour de ce type d'expériences – après tout nous en avons seulement eu connaissance à travers un rapport annuel de 1998 malencontreusement laissé sur le site web d'une institution universitaire – de nombreuses questions sur l'objectif général de ces expériences, leur statut actuel, leur connection possible avec les capacités de production à l'échelle pilote du CEB, et de possibles expériences additionnelles sur d'autres toxines restent ouvertes.

2.6.3. Recherches sur les toxines animales en France

Un aspect spécifique important à mentionner des activités de biodéfense françaises est leur intérêt plutôt marqué pour les venins de serpents, de poissons et d'autres animaux, ainsi que pour les toxines fongiques.

La France a une longue histoire coloniale, et dispose toujours de territoires dans les régions tropicales. Elle continue à être régulièrement engagée dans des missions militaires dans des régions tropicales, particulièrement dans ses anciennes colonies d'Afrique. Il n'est donc pas surprenant que la recherche sur les venins animaux intéresse les chercheurs français, dans les universités comme dans la communauté de la recherche militaire, et on peut supposer que certaines de ces recherches sont liées à la prévention et au traitement des empoisonnements naturels, plutôt qu'à des armes biologiques.

¹⁰⁷ P Silvestre, M A Labarre and P Binder, "Expression of erabutoxin-a gene in Escherichia coli cultivated in pilot fermenter", US Army CRDEC Scientific Conference on Chemical Defense Research, 19-22 novembre 1991, livre d'extraits, p 27.

¹⁰⁸ D'après deux conférences données par des chercheurs du CEB: Didier Hilaire, cité dans les MRC françaises 1998, page 230, et Valérie Morineaux, citée dans les MRC 1999, page 49.

¹⁰⁹ www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR1998/Anaer.html.

De nombreux facteurs, néanmoins, indiquent qu'il y a également une composante spécifique à la biodéfense dans ces recherches sur les venins:

- Le CEB, qui est un complexe de recherches dédié à la biodéfense, a publié des travaux sur les venins de poissons¹¹⁰ ainsi que sur une toxine fongique.¹¹¹
- Au moins un projet du CRSSA s'est focalisé sur le venin d'un serpent endémique de l'Australie, une menace donc improbable pour les soldats français¹¹² (voir chapitre 2.2., page 12).
- Deux articles sur la toxine du mamba vert ont été co-écrits par des membres du CRSSA et de l'unité de biodéfense britannique de Porton Down.¹¹³
- Les recherches sur les venins ont été mentionnées à plusieurs reprises dans les MRC françaises, comme exemples d'expériences d'évaluation de la menace en 1992, ou comme exemples de coopération internationale en 1995 et 1996.¹¹⁴

L'objectif général de ces recherches sur les venins reste peu clair. La plupart des toxines étudiées sont des neurotoxines, et de nombreuses études neurologiques ont été réalisées, incluant l'analyse des effets neurotoxiques de venins bruts¹¹⁵, des recherches fondamentales sur les mécanismes de la toxicité¹¹⁶, sur les effets d'une toxine de poisson sur l'activité du cerveau¹¹⁷, et sur les effets comportementaux de mycotoxines.¹¹⁸ Une vaste gamme de toxines de serpents a été étudiée au CRSSA, dont la dendrotoxine, la paradoxine, la crotoxine, et l'ammodytoxine.¹¹⁹

On peut présumer que les recherches publiées sont seulement une partie de la recherche militaire sur les venins, et que de nombreux projets inconnus ont été et sont toujours réalisés au CEB et au CRSSA. Si l'on considère la large gamme de toxines citées dans les publications disponibles et les nombreux membres du personnel du CEB et du CRSSA qui ont co-signés ces publications, il est extrêmement improbable qu'une telle force de travail et une aussi vaste expertise se soient limitées aux études reflétées par la poignée de publications disponibles.

Ces recherches sur les toxines sont en correspondance avec les travaux réalisés au CRSSA il y a plus d'une dizaine d'années, qui se consacraient aux toxines fongiques telles que trichothecenes et toxine

¹¹⁰ Breton P, Delamanche I, Buee J, Goudey-Perrière F, Perrière C (2002) Evidence for a neurotoxic activity in crude venom of the stonefish (*Synanceia verrucosa*). *J Nat Toxins* 11:305-313.

¹¹¹ Breton P, Bizot JC, Buee J, DeLaManche I (1998) Brain neurotoxicity of penitrem A: electrophysiological, behavioural and histopathological study. *Toxicon* 36:645-655.

¹¹² Dorandeu F, Antier D, Pernot-Marino I, Lapeyre P, Lallement G (1998) Venom phospholipase A2-induced impairment of glutamate uptake: an indirect and nonselective effect related to phospholipid hydrolysis. *J Neurosci Res* 51:349-359.

¹¹³ Dorandeu F, Wetherell J, Pernot-Marino I, Tattersall JEH, Fosbraey P, Lallement G (1998) Effects of excitatory amino acid antagonists on dendrotoxin-induced increases in neurotransmitter release and epileptiform bursting in rat hippocampus in vitro. *J Neurosci Res* 48:499-506.
Lallement G, Fosbraey P, Baille-Le-Crom V, Tattersall JE, Blanchet G, Wetherell JR, Rice P, Passingham SL, Sentenac-Roumanou H (1995) Compared toxicity of the potassium channel blockers, apamin and dendrotoxin. *Toxicology* 104:47-52.

¹¹⁴ Dans les MRC, sous la Mesure D, les pays doivent déclarer les activités de promotion active de contacts avec les chercheurs d'autres pays. La France a listé ces deux années-là certaines conférences scientifiques, ainsi que plusieurs étudiants étrangers qui travaillaient dans des laboratoires français. Presque toutes ces données concernaient la neurobiologie, les venins animaux, et les toxines.

¹¹⁵ Voir note 110

¹¹⁶ Voir par exemple, notes 60, 112 et 113.

¹¹⁷ Breton P, Delamanche I, Buee J, Goudey-Perrière F, Perrière C (1999) Anomalies électroencéphalographiques chez le rat après administration de venin de poisson-pierre (*Synanceia verrucosa*). Extrait d'une affiche au Colloque SFET 1999. <http://www.sfet.asso.fr/resumbreton.htm>.

¹¹⁸ Deschaux O, Bizot JC (1997) Effects of penitrem A on rat's performances in passive avoidance and Morris water maze test. *Mycopathologia* 138:99-104.

Breton P, Bizot JC, Buee J, DeLaManche I (1998) Brain neurotoxicity of penitrem A: electrophysiological, behavioural and histopathological study. *Toxicon* 36:645-655.

¹¹⁹ Dorandeu F, Pernot-Marino I, Veyret J, Perrichon C, Lallement G (1998) Secreted phospholipase A2-induced neurotoxicity and epileptic seizures after intracerebral administration: an unexplained heterogeneity as emphasized with paradoxin and crotoxin. *J Neurosci Res* 54:848-862.

de Fusarium T-2.¹²⁰ En 1994, un article détaillé sur des “ Réalités sur les animaux venimeux” tels que serpents, scorpions et escargots marins était publié par un chercheur du CRSSA.¹²¹

Une piste sur la nature des possibles projets supplémentaires pourrait être la production à l'échelle pilote de la toxine de serpent Erabutoxine A (voir section 2.6.2.). Nous ne savons pas si le CEB maintient ou non ses capacités de production à l'échelle pilote d'agents biologiques, et s'il travaille ou non sur la production de venins animaux. Des chercheurs du CEB ayant fait des conférences à la fin des années 90 sur la production de toxines bactériennes (voir ci-dessus chapitre 2.1), il semble probable que des capacités de production biologique soient disponibles au CEB.

On peut aussi remarquer que le groupe de recherches du CEB sur les toxines animales est également engagé dans des recherches sur les agents chimiques non-létaux (voir chapitre 4), mais il reste à éclaircir si le volet neurotoxicité de la recherche sur les venins est d'une façon ou d'une autre lié au développement de composés neuro-actifs.

De nombreux établissements de recherche en France sont également spécialisés dans les venins animaux neurotoxiques. Plus particulièrement, le *Commissariat à l'énergie atomique* (CEA) (voir section 2.5.1.) a une forte expertise dans les venins et leur synthèse chimique.¹²² A part certains travaux sur les toxines microbiennes, néanmoins, aucune connection visible n'existe entre ces recherches sur les venins et les activités françaises de biodéfense

2.6.4 Recherches sur la grippe

Il est notable qu'un élément constant des travaux français de biodéfense a été et reste les recherches sur la grippe. La grippe est le seul virus sur lequel travaille le CEB. Des recherches sur les infections de la grippe par voie aérienne ont été publiées dès 1974 par des chercheurs du service de santé de l'armée française.¹²³ Plus récemment, le CEB et l'hôpital militaire HIA Bégin, en collaboration avec des chercheurs universitaires, étaient impliqués dans plusieurs projets se concentrant sur le développement de traitements possibles contre les infections de la grippe propagées par voie aérienne.¹²⁴ Un des volets de ce travail est la surinfection par d'autres pathogènes d'animaux infectés par la grippe.¹²⁵ Selon une publication récente, une "*souris modèle d'infection par le virus létal de la grippe A*" a été créée pour ces expériences.¹²⁶

Ce type de recherches n'est pas exceptionnel, et les personnels militaires sont autant sujets aux infections par la grippe que le public en général. Un programme militaire de recherches sur le traitement de la grippe ou sur sa prophylaxie peut aisément être justifié. Il faut noter, cependant, que le CEB est un complexe dédié à la biodéfense et que l'hôpital militaire Bégin est l'une des trois principales institutions militaires de recherches en biodéfense Il est donc prudent de présumer que ces

¹²⁰ Vidal DR (1990) Immunosuppressive activity of trichothecene mycotoxins. Bull Inst Pasteur 88:159-192
Vidal D, Mavet S (1989) In vitro and in vivo toxicity of T-2 toxin, a Fusarium mycotoxin, to mouse peritoneal macrophages. Infect Immun 57:2260-2264

¹²¹ Goyffon M (1994) Facts on venomous animals. Ann Pharm Fr 52:99-109.

¹²² Le *Laboratoire de chimie et d'immunologie des protéines* (responsable : Dr. André Ménez) du *Département d'ingénierie et d'études des protéines*, à Gif-sur-Yvette, a publié abondamment sur les toxines de serpents, d'anémones de mer, et de scorpions.

¹²³ Lemercier G, Schmitt D, Quenin P, Jayne A, Fontanges R (1974) Local immune response in experimental airborne influenza of Balb/c mice infected with myxovirus influenza A/Hong-Kong/1/68 (H3N2). Arch Gesamt Virusforsch. 45:113-121.

Bottex C, Bienvenu P, Fontanges R (1977) Affinity chromatography purification of surface antigens from Myxovirus influenzas. C R Hebd. Seances Acad Sci Ser D 284:2059-2062.

¹²⁴ Ramisse F, Deramoudt FX, Szatanik M, Bianchi A, Binder P, Hannoun C, Alonso JM (1998) Effective prophylaxis of influenza A virus pneumonia in mice by topical passive immunotherapy with polyvalent human immunoglobulins or F(ab')₂ fragments. Clin Exp Immunol 111:583-587.

Dreffier C, Ramisse F, Dubernet C (2003) Pulmonary administration of IgG loaded liposomes for passive immunoprophylaxy. Int J Pharm 254:43-47.

¹²⁵ Hernandez E, Ramisse F, Gros P, Cavallo JD (2000) Super-infection by Bacillus thuringiensis H34 or 3a3b can lead to death in mice infected with the influenza A virus. FEMS Immunol Med Microbiol 29:177-181.
Alonso JM, Guiyole A, Zarantonelli ML, Ramisse F, Pires R, Antignac A, Deghmane AE, Huerre M, vanderWerf S, Taha MK (2003) A model of meningococcal bacteremia after respiratory superinfection in influenza A virus-infected mice. FEMS Microbiol Let 222:99-106.

¹²⁶ Voir note 68.

recherches sur la grippe se consacrent spécialement à la défense biologique. Bien que le virus de la grippe puisse réellement être une arme biologique efficace- en particulier si l'on considère des souches modifiées génétiquement portant des gènes de la souche mortelle de 1918¹²⁷ – il n'est pas, d'un point de vue militaire, le principal agent viral d'armes biologiques. La plupart des experts considèrent d'autres virus tels qu'Ebola, Lassa ou la variole comme des menaces biologiques majeures.¹²⁸ La question reste ouverte de savoir pourquoi la communauté militaire française de biodéfense a maintenu une attention spéciale sur la grippe, au moins de 1974 à aujourd'hui.

3. Aperçu des capacités biologiques françaises

La microbiologie et la production d'agents biologiques sont des domaines de technologie qui ont un caractère prononcé d'utilisation duale. Presque toutes les connaissances et presque tous les objets nécessaires à la production de grands volumes d'agents biologiques dans des buts d'armement sont également utiles dans des buts civils, par exemple médicaux. Ainsi, de nombreux pays dans le monde possèdent les bases technologiques pour engager un programme offensif d'armement biologique, car ils maintiennent des activités de recherche, de développement et/ou de production dans des buts légitimes. La capacité d'un pays à produire des agents biologiques n'indique donc aucune intention maligne, mais l'absence d'une telle capacité est l'indice qu'un pays donné pourrait moins aisément s'engager dans des activités illicites, ou qu'il pourrait être confronté à des difficultés technologiques majeures s'il démarrait un programme d'armement biologique.

Nous donnons ci-dessous un bref aperçu des capacités françaises dans le domaine biologique, basé sur une méthodologie standardisée suivie dans toutes les études de pays de Sunshine Project. Cela permet une évaluation comparative (ou un classement) des capacités de différents pays dans les domaines de la recherche, du développement et de la production.

Afin de comparer les pays, nous avons utilisé des paramètres pour lesquels des données mondiales sont disponibles. Cela est particulièrement difficile dans le domaine de la biotechnologie. Aucune définition agréée et universelle du terme "biotechnologie" n'existant, presque aucun classement ou évaluation mondial n'est disponible sur les capacités biotechnologiques. Les paramètres utilisés ci-dessous ont été sélectionnés pour la simple raison que des données comparatives étaient disponibles. Ils ont leurs limites, mais en les combinant ils donnent un indice des capacités biologiques d'un pays. Dans les domaines de la production et du développement, seules des données quantitatives sont disponibles, tandis que la base de données PubMed¹²⁹ permet également une évaluation qualitative des capacités de recherche.

3.1.1. *Production*

La France a de très fortes capacités de recherche, de développement et de production en biotechnologies. La capacité à produire des agents biologiques peut être évaluée sur la base de deux paramètres : le nombre de sociétés de biotechnologies et les capacités de production de vaccins. **Sociétés de biotechnologies** : la société de consultants internationale Ernst & Young publie régulièrement des vues d'ensemble de l'industrie biotechnologique mondiale. Pour certains pays, Ernst & Young détermine le nombre de sociétés privées et publiques de biotechnologies, basé sur une définition cohérente. Bien que le nombre de sociétés à lui seul n'indique ni leur taille ni leur potentiel technologique, il peut être pris comme un indice de capacités modernes en biotechnologies dans un pays. Selon le rapport 2004 d'Ernst & Young la France possède 246 sociétés de biotechnologies, et détient le 5ème rang mondial.¹³⁰

¹²⁷ Pour une discussion de la résurrection génétique du virus de la grippe espagnole de 1918, voir notre page d'accueil www.sunshine-project.org.

¹²⁸ Voir, par exemple, les listes d'agents de bioterrorisme du CDC, qui inscrivent en catégorie A uniquement les filovirus (Ebola, Marburg) et les arenavirus (tels que Lassa).

¹²⁹ Voir <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.

¹³⁰ Ernst & Young Global Biotechnology Report 2004.

Production de vaccins : l'OMS entretient une base de données sur la plupart des producteurs de vaccins humains dans le monde. Tandis que certaines de ces informations – particulièrement les quantités de production – sont confidentielles et non rendues publiques, la liste des fabricants et des types de vaccins qu'ils produisent est disponible auprès de l'OMS. Le nombre de différents types de vaccins produits dans un pays est un indice des capacités de production biologique. Il faut toutefois signaler que plusieurs pays disposant d'une biotechnologie moderne hautement développée n'ont pas de production significative de vaccins. L'absence d'une production de vaccins n'indique donc pas nécessairement des capacités de production biologique limitées. Il faut également signaler que certains pays peuvent ne pas produire de vaccins à usage humain, mais à usage animal. La France a un fabricant qui produit un total de 16 vaccins humains différents, à la seconde place dans le monde.

3.1.2 Développement

Le nombre de brevets dans le domaine d'une technologie particulière peut être pris comme une valeur approximative des capacités d'un pays donné dans le domaine des développements. Les bases de données nationales étant susceptibles d'être biaisées au niveau régional, et une recherche basée sur des mots-clés pouvant refléter des variations de terminologie plutôt que des différences dans le brevetage, nous avons choisi une recherche internationale sur les brevets utilisant un système de codes par technologie mondialement harmonisé.

La banque de données EspaceNet de l'Office Européen des Brevets permet des recherches mondiales utilisant le système IPC (International Patent Classification). Nous avons recensé tous les brevets IPC de la classe C12, qui comprend toutes les inventions reliées à "*Biochimie ; Bière ; Alcools ; Vin ; Vinaigre ; Microbiologie ; Enzymologie ; Génie génétique ou mutations*".¹³¹

Avec un total de 23.302 brevets prioritaires dans la classe IPC C12, la France détient le cinquième rang mondial.

3.1.3 Recherche

La force relative de la recherche française dans les domaines relevant des armes biologiques est indiquée par le nombre de publications scientifiques sur des sujets relatifs aux agents de guerre biologique. Pour cette étude ont été utilisés comme exemples typiques d'agents de guerre biologique les agents anti-personnels qui, d'après les États possesseurs, ont été stockés ou d'une manière ou d'une autre militarisés par les forces armées d'un État depuis 1946¹³² (voir figure 1).

Une recherche dans la banque de données PubMed a été réalisée, en utilisant le terme "France" dans l'affiliation de l'auteur correspondant, combiné aux noms scientifiques des agents (bactéries et virus) ou au nom de la toxine dans le cas des quatre toxines. La recherche a été restreinte à la période de cinq ans 1999-2003 pour avoir un décompte plus récent des activités de recherche.¹³³

Pour chaque agent biologique, le nombre total d'articles scientifiques a été déterminé et exprimé en pourcentage du total mondial¹³⁴ d'articles de sa catégorie. A fin de contrôle, une interrogation générale

¹³¹ La recherche sur le site Recherche Avancée d'EspaceNet (http://ep.espacenet.com/search97cgi/s97_cgi.exe?Action=FormGen&Template=ep/en/advanced.hts&REF=y) a été effectuée le 8 septembre 2004. La question exacte était: IPC = C12 et Numéro de priorité = code pays à deux données (FR pour France). Cette question porte sur les brevets enregistrés en premier en France (appelés brevets prioritaires). Des vérifications aléatoires ont montré que plus de 95% des brevets prioritaires enregistrés en France ont été développés et/ou appliqués par des institutions ou des citoyens français. EspaceNet ne permet pas la recherche sur des périodes de temps spécifiques.

¹³² Tels que listés dans le rapport OMS de 2004 'Public health response to biological and chemical weapons', Table 3.1, page 33. Deux agents de cette liste n'ont pas été utilisés dans notre analyse: *Rickettsia prowazeki*, car la base de données PubMed ne contient qu'une seule publication scientifique sur cet agent pour les années 1999-2003. Et l'aflatoxine, qui est considérée comme un agent de guerre biologique peu probable, en dépit du fait que l'ancien gouvernement irakien prétendait avoir produit et militarisé de l'aflatoxine dans son ancien programme d'armes biologiques.

¹³³ L'interrogation exacte pour la recherche dans PubMed était: France[Affiliation] ET nom de l'agent. Limites: Date de publication 1.1.1999 – 31.12.2003. La recherche a été effectuée le 20 septembre 2004.

¹³⁴ Comme référence 'mondiale', a été utilisé l'ensemble des articles moins ceux avec premier auteur/auteur correspondant aux USA. Cela a été rendu nécessaire car les États-Unis à eux seuls comptent pour plus de

relative à la microbiologie¹³⁵ a été utilisée pour déterminer la part mondiale des articles français dans le domaine pertinent.

La figure 1 ci-dessous montre les résultats : 6,3% de toutes les publications sur des sujets de microbiologie ont été publiées par un auteur français correspondant. Pour certains des agents typiques de guerre biologique analysés, un plus faible pourcentage d'articles originaires de France est déterminé, mais cinq agents montrent un pourcentage supérieur à la moyenne du total mondial. Une concentration de recherches spécifiques dans un pays pouvant être attribuée à des conditions environnementales ou régionales spécifiques, une analyse similaire a été effectuée sur trois pays voisins (Allemagne, Italie, Espagne). Comme le montre la figure 2, aucune concentration de recherches supérieure à la moyenne n'a pu être déterminée dans ces pays pour les cinq agents, à l'exception d'une concentration de recherches modestement plus forte de l'Espagne sur la fièvre Q et la brucellose.

Sur la base des publications, les agents suivants sont une spécialité française. Pour élucider le sens général de la recherche française dans ces domaines spécifiques, une analyse sommaire des publications retrouvées par notre interrogation dans PubMed a été effectuée:

Brucellose : la bactérie *Brucella suis* provoque typiquement des symptômes ressemblant à la grippe chez les êtres humains, et a été militarisée par les États-Unis dans les années 50 en tant qu'arme biologique "non-létale". La France a une grande polarisation sur les recherches relatives à la brucellose : en 1999-2003, sur un total de 75 publications traitant de *Brucella suis*, l'auteur correspondant de 30 articles était basé en France (40%). 29 d'entre elles provenaient de l'unité 431 de l'INSERM *Microbiologie et pathologie cellulaire infectieuse* de l'université de Montpellier (direction: Jean-Pierre Liautard). Cette unité est entièrement consacrée aux recherches sur *Brucella*, et a pour but de comprendre l'évolution de l'infection ainsi que de développer des traitements et des vaccins contre la brucellose.¹³⁶

Fièvre Q : sur un total de 66 publications françaises relatives à *Coxiella burnetii*, l'agent provoquant la fièvre Q, 47 étaient co-signées par Didier Raoult, responsable de l'Unité des *Rickettsies* de l'université de la Méditerranée, à Marseille (voir section 2.5.7.). 8 autres publications sont co-signées par A. Rodolakis de l'Unité de *pathologie infectieuse et immunologie* de l'INRA, à Nouzilly. L'Unité des *Rickettsies* semble se concentrer principalement sur le développement d'outils de diagnostic rapide pour *C. burnetii*, ainsi que sur des traitements potentiels.

Charbon : sur un total de 44 publications françaises relatives à *Bacillus anthracis*, l'agent provoquant le charbon, 31 ont été co-signées par Michelle Mock, responsable de l'Unité *toxines et pathogénies bactériennes* de l'Institut Pasteur, à Paris (voir ci-dessus chapitre 2.5.2). Comme décrit plus haut, certains de ces travaux sont directement liés à la défense biologique et financés par le ministère de la Défense. De nombreux aspects différents du charbon sont étudiés en France, incluant ses voies d'infection, ses toxines, de possibles développements de vaccins, sa sensibilité aux antibiotiques, etc....

Peste : aucun intérêt marqué de la recherche n'a été identifié pour *Yersinia pestis*, l'agent provoquant la peste. Quelques études concentrées sur le diagnostic ou le traitement ont été publiées en France, de même que plusieurs publications traitant des paramètres génétiques qui ont une influence sur la virulence de *Yersinia pestis*.

30% de tous les articles de microbiologie indexés dans PubMed. Toute sous ou sur-représentation d'un sujet de recherches donné aux États-Unis conduirait à une sous ou sur-représentation correspondante de ce sujet dans n'importe quel autre pays. Les articles des USA ont donc été retirés de la référence mondiale.

¹³⁵ L'interrogation générale en microbiologie était 'microbiologie OU bactérie OU virus OU toxine'.

¹³⁶ Voir la page d'accueil de cette unité sur <http://www.montp.inserm.fr/unit431/U431.html>.

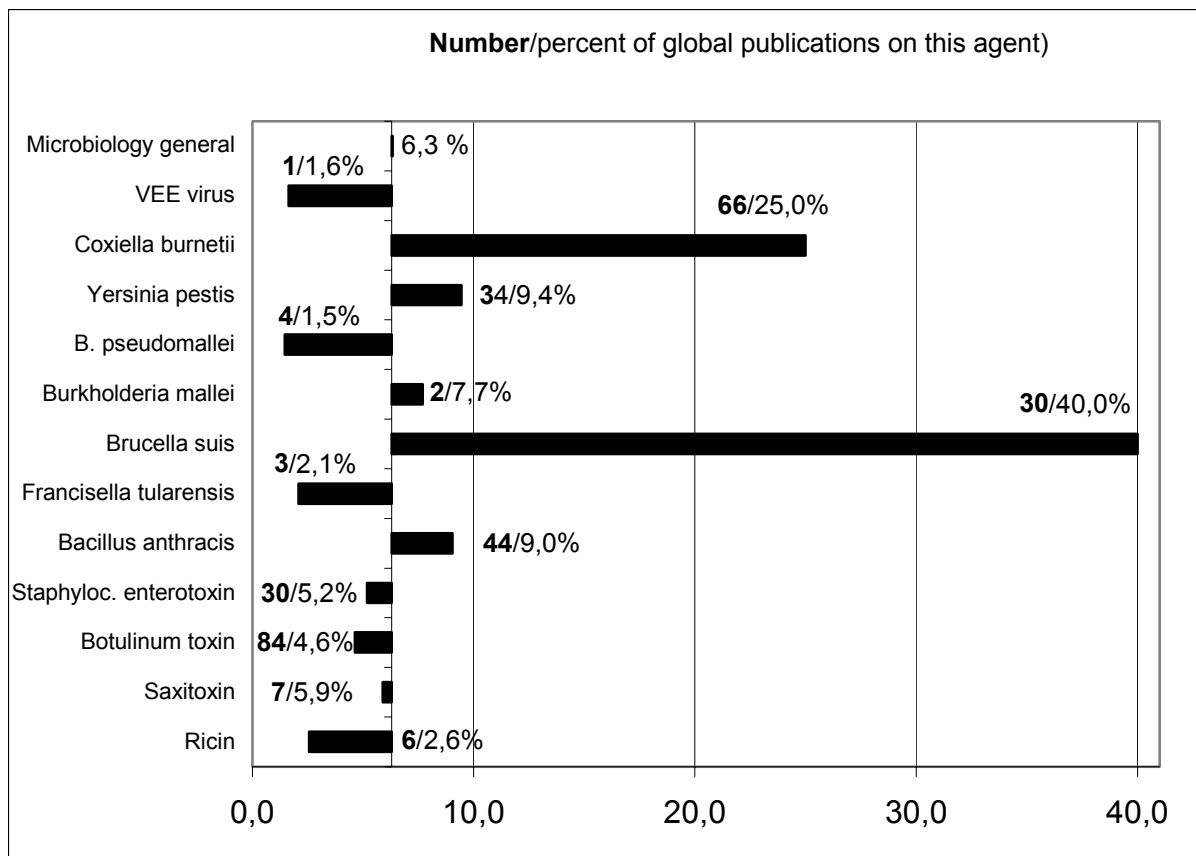


Figure 1: Articles de recherches listés dans PubMed sur les agents sélectionnés, publiés en 1999-2003, et dont l'auteur correspondant est basé en France.

Les nombres en gras indiquent le nombre absolu d'articles pour chaque agent, le second nombre indique sa proportion par rapport à la recherche mondiale sur cet agent (exprimée en pourcentage de toutes les publications mondiales par agent).

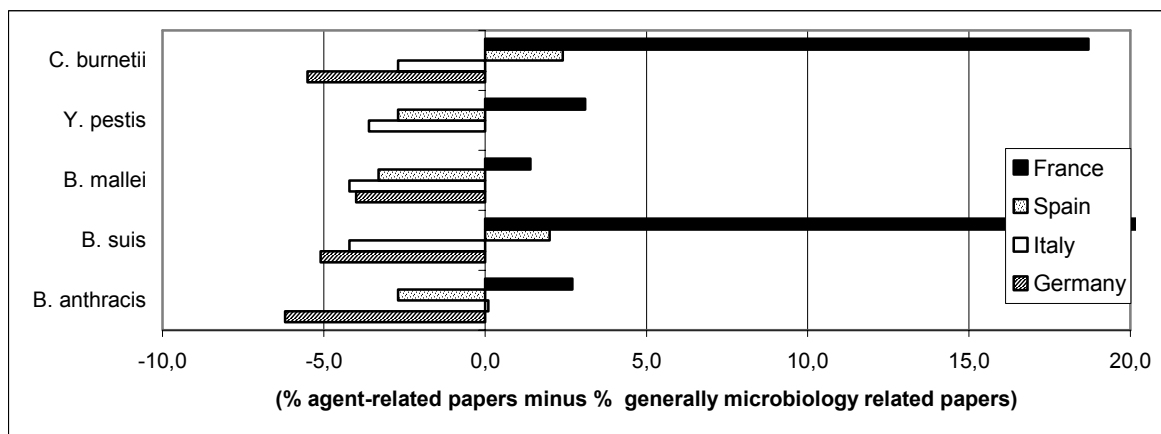


Figure 2: Activités de recherche sur les agents sélectionnés supérieures à la moyenne en France par rapport à trois pays voisins

Comme le montre la figure 1, une concentration de recherches en France supérieure à la moyenne a été déterminée pour cinq agents. Pour ceux-ci, la même analyse a été effectuée pour les articles d'auteurs correspondants basés en Espagne, en Italie et en Allemagne, afin de révéler toute condition régionale potentielle pouvant contribuer à cet effet. Dans un premier temps, pour chaque pays sa part du total mondial d'articles dans le domaine général de la microbiologie a été déterminée. Cette part est de 7,8% pour l'Allemagne, 4,2% pour l'Italie, et 3,3% pour l'Espagne. Dans un second temps, la part des articles de chaque pays pour chaque toxine a été déterminée et soustraite de sa part générale.

4. Armes chimiques "non-létales" françaises

De nombreuses preuves indirectes suggèrent que la France pourrait développer des armes chimiques prétendues "non-létales" et pourrait ainsi être en violation de la Convention sur les Armes Chimiques. Des chercheurs militaires français ont exploré une vaste gamme d'agents incapacitants - du gaz lacrymogène aux neurotoxines et aux drogues psycho-actives. Un grand nombre de moyens de dispersion pour des armes chimiques "non-létales" ont été développés, brevetés, et commercialisés par des sociétés françaises.

Le programme français d'armes chimiques "non-létales" pourrait être comparable par son envergure et son importance au programme des États-Unis, mais en l'absence d'une loi équivalente en France à la Freedom of Information Law, seules des preuves circonstanciées et des informations isolées sont disponibles, laissant quelque latitude à la spéculation. Il doit être signalé, néanmoins, que sur la base des informations disponibles on ne peut pas conclure avec certitude que la France ait réellement coordonné un programme militaire de R&D sur ces armes prohibées.

L'armée française est équipée de gaz lacrymogène et l'utilise, y compris à l'étranger. Au cours des récentes opérations en Côte-d'Ivoire, par exemple, les soldats français ont employé plusieurs fois le gaz lacrymogène. En octobre 2002, en janvier et en décembre 2003, les troupes du 43^e Bataillon d'Infanterie de Marine ont été confrontées à des manifestations et à des barricades à l'extérieur de leur base de Port-Bouët et, selon des sources officielles, ont utilisé du gaz lacrymogène.¹³⁷

Armes chimiques "non-létales" – une menace majeure pour le contrôle des armes chimiques et biologiques

La Convention sur les Armes Chimiques (CAC) interdit toutes les sortes d'armes chimiques – les gaz neurotoxiques mortels comme les agents chimiques moins létales. Cela inclut l'utilisation de gaz lacrymogène comme méthode de guerre.¹³⁸ Cette interdiction complète et sans ambiguïté est actuellement menacée par l'intérêt accru de plusieurs pays pour les agents prétendument 'non-létaux', tel que le 'gaz assommeur' opiacé utilisé par les forces spéciales russes au cours du siège du théâtre à Moscou en octobre 2002.

L'intérêt pour les agents chimiques incapacitants n'est pas nouveau. Durant la course aux armes chimiques de la Guerre Froide, des armes chimiques 'non-létales' ont été développées et stockées par les pays de l'OTAN. Mais alors que la révolution des biotechnologies conduit à une compréhension accrue des processus moléculaires dans le cerveau, des substances neuroactives ciblées deviennent disponibles, et pourraient être utilisées comme armes à action rapide pour immobiliser ou "calmer" un ennemi. Plusieurs pays développent et/ou stockent ce type d'armes, dont la Russie – comme cela a été tragiquement démontré lors de la crise des otages – et les États-Unis.¹³⁹

Ces développements techniques et un intérêt militaire renouvelé s'accompagnent de tentatives pour ouvrir des brèches dans les interdictions de la CAC. Les États-Unis défendent une interprétation de la CAC qui permettrait l'utilisation de gaz lacrymogène, de substances opiacées et d'autres composés neuro-actifs au combat. Considérant le rythme des découvertes biotechnologiques et les multiples possibilités de manipuler le comportement humain avec des substances chimiques, ce développement est une menace majeure pour le contrôle des armes. Un éditorial récent du Bulletin de la CABC résumait: "*Il est difficile d'imaginer un dossier ayant un aussi fort potentiel pour compromettre à long terme le futur des Conventions sur les Armes Chimiques et Biologiques que n'en a l'intérêt pour créer des exemptions spéciales pour des armes chimiques prétendues 'non-létales'. (...) L'exemption brouille la position simple, pas de poisons dans la guerre. (...) Prévenir l'exploitation hostile des biotechnologies (...) est incomparablement plus important que l'utilité marginale des armes chimiques "non-létales" dans les opérations militaires et paramilitaires.*"¹⁴⁰

¹³⁷ Voir le site web du ministère de la Défense français

www.defense.gouv.fr/gendarmerie/actualite/archives/licorne.html

¹³⁸ L'utilisation de gaz lacrymogène et d'autres 'agents de contrôle d'émeute' est néanmoins permis par la CAC pour le "*maintien de l'ordre, dans le but de contrôler des émeutes domestiques*", par exemple le gaz lacrymogène employé par la police contre des manifestations ou des émeutes de prisonniers.

¹³⁹ Les recherches de Sunshine Project ces trois dernières années ont révélé un important programme d'armes chimiques 'non-létales' aux États-Unis. Plus d'informations: www.sunshine-project.org/incapacitants/

¹⁴⁰ The CBW Conventions Bulletin – Journal trimestriel du Harvard Sussex Program on CBW Armament and Arms Limitation. N° 61:1-2, septembre 2003. <http://www.sussex.ac.uk/spru/hsp/cbwc61.pdf>.

4.1. Moyens de dispersion

Les sociétés françaises portent un grand intérêt au marché des armes chimiques "non-létales". Plusieurs sociétés du secteur français de la défense développent et commercialisent activement des moyens de dispersion pour le gaz lacrymogène et –potentiellement – d'autres produits chimiques "non-létaux". Selon la base de données *Jane's Defence Industry*, plusieurs sociétés françaises fabriquent et vendent des grenades à gaz lacrymogène, dont SAE Alsetex et Nobel Sécurité.¹⁴¹ Mais le principal acteur en France apparaît être *Étienne Lacroix Tous Artifices S.A.*, installé dans le sud-ouest. La société Étienne Lacroix est principalement connue pour ses feux d'artifices; mais elle est également connue depuis longtemps pour s'intéresser aux armes chimiques. En 1988, dans un répertoire des industries françaises de défense, Étienne Lacroix est la seule société inscrite dans la catégorie 1040: *Armes et équipements chimiques*.¹⁴² Il est difficile de déterminer si les armes chimiques proposées par Étienne Lacroix à cette époque étaient de conception plus ou moins létale.

L'un des best-sellers actuels dans la gamme de produits Étienne Lacroix est le système GALIX pour la protection des véhicules de combat. Développé conjointement avec le fabricant d'armes français Giat-Industries, le système GALIX est monté sur des chars et peut tirer des grenades fumigènes, des leurres infrarouges, et des grenades lacrymogènes. Selon le catalogue d'Étienne Lacroix, le système GALIX peut être équipé aussi bien avec des munitions de "*maintien de l'ordre (lacrymogène et semonce)*" qu'avec des "*munitions peacekeeping*", qui ne sont pas mieux définies dans le catalogue. Il doit être signalé ici que les chars français Leclerc sont équipés en routine du système GALIX. Ce serait une violation pure et simple de la Convention sur les Armes Chimiques si le système GALIX monté sur un char de combat était chargé de munitions au gaz lacrymogène, ou de tout autre munition chimique.



Le système GALIX¹⁴³

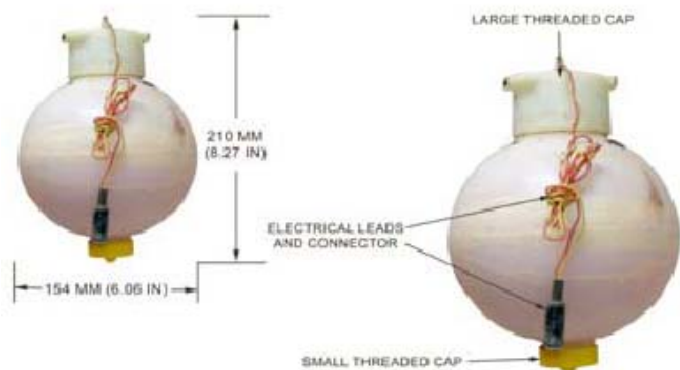
Autre développement français dans ce domaine, le peu connu SIMULTITOX (image ci-dessous). Présenté comme étant développé pour les entraînements NBC, ce système semble également conçu pour disperser des aérosols dans des situations proches du combat.

En juin 2004, à l'occasion du salon de l'armement Eurosatory près de Paris, nous nous sommes présentés comme une organisation humanitaire intéressée par l'achat d'armes "non-létales" pour une utilisation dans des camps de réfugiés. Un ingénieur d'affaires d'Étienne Lacroix nous a déclaré que le système SIMULTITOX pouvait facilement être fourni avec une charge d'agents chimiques "non-létaux", comme des malodorants.

¹⁴¹ Selon la base de données *Jane's Defence Industry*, dans la sous-catégorie grenades anti-émeutes au CS, <http://fasttrack.janes.com/janesdata/ft/2358/2435/2436/2438/index.html> (consultée le 18 août 2004)

¹⁴² Voir fac-similé reproduit par *La Politique*, 27 octobre 1988, dans l'article *La Connection Chimique* de Jean-Pierre Ravery.

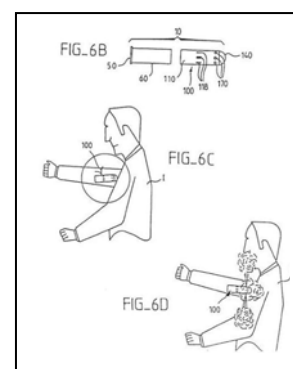
¹⁴³ Photo prise sur <http://www.pyrotronics.com/military.html>. Pyrotronics est membre du groupe Lacroix.



SIMULTITOX: Etienne Lacroix propose des malodorants pour cette grenade, un modèle présenté pour les entraînements NBC.¹⁴⁴

Etienne Lacroix semble être la société française faisant le plus grand effort de recherche et de développement dans le domaine des moyens de dispersion pour les armes chimiques “non-létales”. Cela est indiqué par plusieurs brevets français et américains des 15 dernières années relatifs à des dispositifs pour disperser du gaz lacrymogène ou des fluides “incapacitants” de composition indéfinie:

- Un brevet américain (# 6,250,226) de juin 2001 est intitulé “*Munition non-létale à effet incapacitant*”. Cette munition est conçue pour disperser n’importe quel “agent actif” qui, selon le texte du brevet, est préférentiellement un “agent incapacitant”. La nature d’un tel incapacitant n’est pas plus spécifiée dans le brevet. L’agent actif “peut se présenter sous de nombreuses formes, parmi lesquelles (...) des poudres, notamment des poudres dans un solvant, des fumigènes et des aérosols.” Aucun calibre ou portée définie de cette munition n’est donnée dans le brevet. Tandis que certains schémas du brevet suggèrent plutôt de petits calibres (voir schéma à droite), la munition est conçue pour être tirée par un tube de lancement.



- Le brevet américain 6,209,461,¹⁴⁵ attribué en avril 2001, est déposé pour un “*projectile non-létal (...) pour disperser un fluide pressurisé de façon contrôlée lors de l’impact*”. Le type de fluide est de nouveau indiqué dans le brevet: “*en particulier un fluide incapacitant ou un fluide de marquage*”.
- Le brevet américain 5,501,153 attribué à Étienne Lacroix en mars 1996 décrit une roquette destinée à disperser des “*substances lacrymogènes*” et/ou pyrotechniques, et des “*compositions incapacitantes*”. Le brevet ne portant pas sur un dispositif de dispersion complet, mais uniquement sur un modèle de roquette, aucun calibre ou portée n’est donnée.
- Le brevet français 94 03852 daté de 1994 décrit un “*Projectile, notamment balle non-létale*” libérant un “*fluide actif sur l’organisme d’une cible vivante*”. Ce fluide est caractérisé dans le brevet comme étant un “*fluide irritant*”. Le demandeur est RUGGIERI, un fabricant français de feux d’artifices et de munitions appartenant maintenant à Étienne Lacroix.
- D’autres brevets français (87 17661, 89 03457, 92 02036) décrivent des munitions qui sont toutes conçues pour disperser des substances de nature non spécifiée.

¹⁴⁴ Image prise sur <http://naveodtechdiv.navsea.navy.mil/IraqOIG/PDF-low/10-MiscExplosiveDevice.pdf> le 18 août 2004.

¹⁴⁵ Ce brevet a été enregistré en France en juin 1996 sous le n° 96 07780.

Tandis que tous ces brevets sont accordés à Étienne Lacroix, indiquant que cette société est plus active dans ce domaine, d'autres sociétés ont également développé des dispositifs qui pourraient être capables de disséminer des agents chimiques.

La suivante est GIAT-Industries, le plus important fabricant d'armes détenu par l'État français, produisant principalement des chars et des canons, et co-produisant le système GALIX avec Étienne Lacroix, GIAT possède deux brevets sur un projectile non-létal permettant la dispersion d'une charge solide ou liquide en vol, et sur un dispositif de lancement pour un tel projectile.¹⁴⁶

Thales, la plus importante société d'armement privée en France, détient un brevet sur une "*Munition pour la répartition d'un mélange incendiaire*", décrivant une bombe aérienne destinée à projeter des gels incendiaires (par exemple du napalm), mais également d'autres produits de nature indéfinie.¹⁴⁷

Deux autres brevets Thales couvrent des dispositifs dispersant des aérosols, bien qu'ils soient essentiellement destinés à libérer de l'énergie électrique et/ou acoustique afin de disperser une foule hostile¹⁴⁸, et de l'acide fluorhydrique concentré pour mettre hors service les systèmes optiques.¹⁴⁹

La *Société nationale des poudres et explosifs* (SNPE) est particulièrement intéressante. Ce grand fabricant de produits chimiques et d'explosifs possède un centre de R&D à Vert-le-Petit, juste à côté du CEB. La SNPE détient un brevet sur des composés anesthésiques, et un autre sur un mécanisme de propulsion à longue portée pour grenades lacrymogènes.¹⁵⁰ La SNPE semble s'intéresser aux produits chimiques de contrôle d'émeutes: en 1989, un brevet américain lui a été accordé sur une méthode nouvelle de dispersion de gaz lacrymogène par l'utilisation d'un papier brûlant à très basse température et imprégné d'un composé actif.¹⁵¹

Installée à Plan-de-Grasse, près de Nice, la *Société méditerranéenne d'aérosols* (SMA) paraît également travailler sur les armes chimiques incapacitantes. Selon son site web, la SMA est un fournisseur agréé de l'OTAN et du ministère français de l'Intérieur.¹⁵² La SMA possède un brevet déposé en 1998 sur une "*composition incapacitante et dispositif pour l'utiliser*" qui couvre un mélange de pipérine et de capsaïcinoïdes.¹⁵³ Selon un article scientifique daté de 1999, la SMA a fourni des sprays à l'OC à la police française.¹⁵⁴

4.2. Recherche militaire française sur les agents incapacitants

Il n'y a aucun doute que le CEB soit intéressé, dans une certaine mesure, par le gaz lacrymogène. Deux publications du *Laboratoire de toxicologie respiratoire* du CEB, en collaboration avec le centre de recherche de la police française, couvrent des expériences sur la toxicité de gaz lacrymogène (CS) et de sprays au poivre.¹⁵⁵

¹⁴⁶ Brevets français 95 13632 "*Dispositif pour lancer un projectile non-létal*", et 95 13634 "*Projectile permettant la dispersion d'un produit sur trajectoire*".

¹⁴⁷ Brevet européen EP 0 399 907 A1 de mai 1990.

¹⁴⁸ Brevet français 96 08390.

¹⁴⁹ Brevet français 86 07987.

¹⁵⁰ Brevet français 93 13615 de novembre 1993: "*Ensemble propulseur-allumeur adaptable aux grenades à bouchon*", conférant une portée plus grande qu'un tir au fusil.

¹⁵¹ Brevet américain 4,859,454.

¹⁵² www.sma.fr (le 14 mai 2004).

¹⁵³ Brevet américain 5,821,450, brevet français 95 09856.

¹⁵⁴ Debarre S, Karinthi L, Delamanche S, Fuché C, Desforges P, Calvet JH (1999) Comparative acute toxicity of o-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and oleoresin capsicum (OC) in awake rats. *Human Exp Toxic* 18:724-730.

¹⁵⁵ Debarre S, Karinthi L, Delamanche S, Fuché C, Desforges P, Calvet JH (1999) Comparative acute toxicity of o-chlorobenzylidene malonitrile (CS) and oleoresin capsicum (OC) in awake rats. *Human Exp Toxic* 18:724-730.

Delamanche S, Desforges P, Morio S, Fuche C, Calvet JH (2001) Effect of oleoresin capsicum (OC) and ortho-chlorobenzylidene malonitrile (CS) on ciliary beat frequency. *Toxicology* 165:79-85

De plus, le CEB maintient deux départements affectés aux recherches pouvant relever des agents chimiques "non-létaux": le *Laboratoire de toxicologie respiratoire* et le *Laboratoire de pharmacologie du comportement*. Ce dernier est particulièrement intéressant. Des chercheurs de ces deux laboratoires publient abondamment sur des agents classiques d'armes chimiques, tels que le gaz moutarde et le sarin, leurs effets et les contre-mesures médicales possibles. En plus de ces francs efforts de défense chimique, de nombreuses expériences indiquant un intérêt pour d'autres composés psycho-actifs ou neurotoxiques ont été publiées.

Jean-Charles Bizot, du *Laboratoire de pharmacologie du comportement* du CEB, est le co-auteur de plusieurs publications scientifiques sur une vaste gamme de substances psycho-actives (dont l'atropine, la scopolamine, l'halopéridol, le diazépam, des amphétamines, et beaucoup d'autres) qui ont été utilisées dans des études comportementales sur des animaux. Les anesthésiques ou autres composés calmant ou réduisant les capacités agressives d'un ennemi sont des armes "non-létales" potentielles. Une étude co-écrite par Bizot explorait les effets de plusieurs drogues sur les comportements agressifs et/ou impulsifs. Comme le fait remarquer cet article, ces recherches sont liées à "*de nombreux désordres dont les signes cliniques incluent des conduites agressives et/ou impulsives (pyromanes impulsifs, délinquants violents, sujets à la personnalité dérangée, incendiaires, joueurs pathologiques...*").¹⁵⁶

Dans une publication, les effets de composés variés -dont des gaz organophosphorés neurotoxiques à des niveaux sub-toxiques et des médicaments contrant leurs effets- ont été testés pour leurs effets psychotropes.¹⁵⁷

En plus de ces études liées à la mémoire ou au comportement, quelques recherches neuropharmacologiques ont été menées au CEB.¹⁵⁸ Une publication décrit une nouvelle méthode d'analyse des enképhalines¹⁵⁹ – les substances corporelles apparentées à la morphine et destinées à réduire la douleur ou à calmer. La seule explication de l'intérêt du CEB pour l'analyse des enképhalines, est que des expériences en cours au CEB impliquent des enképhalines, des opiacés similaires ou des récepteurs d'opiacés. Alors qu'il s'agit d'un sujet légitime de recherches biomédicales, cela pose question s'il est poursuivi secrètement dans une unité des forces armées françaises dédiée aux recherches de défense chimique/biologique.

De nombreuses autres expériences menées au CEB ont exploré les effets des drogues sur la mémoire et l'apprentissage chez les animaux. Les drogues testées incluent l'apamine –la toxine de l'abeille-¹⁶⁰, le diazépam (nom commercial: Valium), la physostigmine et la scopolamine¹⁶¹, l'AP5 –un antagoniste

¹⁵⁶ Bizot JC, LeBihan C, Puech AJ, Hamon M, Thiebot MH (1999) Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology* 146:400-412.

¹⁵⁷ Bizot JC (1998) Effects of various drugs including organophosphorus compounds (OPC) and therapeutic compounds against OPC and DRL responding. *Pharmacol Biochem Behav* 59:1069-1080.

¹⁵⁸ Deurveilher S, Delamanche IS, Hars B, Breton P, Hennevin E (1999) Chronic, low-level exposure to the cholinesterase inhibitor DFP. I. Time course of neurochemical changes in the rat pontomesencephalic tegmentum. *Pharmacol Biochem Behav* 64:95-103.

Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, Durand G, Chalon S (2002) The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 75:662-667.

Nio J, Besson M-J, Breton P (1993) Ontogenic distribution of muscarinic receptors and acetylcholinesterase in the rabbit hippocampus. *Brain Res Bull* 31:723-732.

¹⁵⁹ Bossée A, Fournier F, Tasseau O, Bellier B, Tabet JC (2003) Electrospray mass spectrometric study of anionic complexes of enkephalins with Cu(II): regioselective distinction of Leu/Ile at the C-terminus induced by metal reduction. *Rapid Commun Mass Spectrom* 17:1229-1239.

¹⁶⁰ Deschaux O, Bizot JC (1997) Effect of apamin, a selective blocker of CA2+-activated K+-channel, on habituation and passive avoidance responses in rats. *Neuroscience Letters* 227:57-60

¹⁶¹ Anglade F, Chapouthier G, Dodd RH, Baudoin C (1999) Olfactory memory in rats, cholinergic agents and benzodiazepine receptor ligands. *J Physiol* 93:225-232.

Anglade F, Galey D, Chapouthier G (1996) Septal scopolamine-systemic diazepam interaction in passive avoidance learning in rats. *Behav Pharmacol* 7:827-829.

Anglade F, Bizot JC, Dodd RH, Baudoin C, Chapouthier G (1994) Opposite effects of cholinergic agents and benzodiazepine receptor ligands in a passive avoidance task in rats. *Neuroscience Letters* 182:247-250

des récepteurs NMDA¹⁶²- et la toxine fongique penitrem A.¹⁶³ Cette dernière est connue pour provoquer des tremblements et, à forte concentration, des convulsions et la mort. Les forces armées américaines ont aussi montré leur intérêt dans les convulsants en tant qu'armes "non-létales". Tout comme les éléments du programme de défense chimique/biologique américain qui poursuivent des recherches sur les armes chimiques "non-létales", le CEB a la capacité de produire ses propres composés psycho-actifs. Selon une publication, la d-amphétamine a été synthétisée au département chimique du CEB¹⁶⁴ (la plupart des autres composés ont été habituellement achetés auprès de revendeurs ou de sociétés pharmaceutiques).

A la fin des années 90, le personnel du CEB a co-publié des études avec le groupe de recherches de Marie-Hélène Thiébot, unité INSERM 288 à l'*Hôpital de la Salpêtrière*, Paris. Ce groupe a une très grande expertise sur les drogues psycho-actives. S'il coopère toujours avec le CEB, ou s'il reçoit de l'argent du ministère de la Défense pour ses recherches, cela n'est pas clair.

Le CEB n'est pas le seul établissement militaire impliqué dans de telles études. Le groupe de défense chimique du CRSSA a publié au moins une étude sur les effets comportementaux des drogues¹⁶⁵ et en a exploré une vaste gamme.¹⁶⁶ L'*Institut de médecine navale du service de santé des armées* (IMNSSA), à Toulon, maintient un *Laboratoire de pharmacologie comportementale*. Des recherches y sont conduites pour explorer les effets de nombreux anesthésiques dont la kétamine¹⁶⁷, des antagonistes de la dopamine¹⁶⁸, l'oxyde nitrique sur le comportement et la mémoire (expériences conduites sur des volontaires humains et des animaux).¹⁶⁹

L'intérêt des militaires français pour les opiacés n'est pas nouveau. Selon les MRC françaises de 1992, un rapport publié en 1988 expose en 25 pages la "*Pharmacologie moléculaire des récepteurs d'opiacés*".¹⁷⁰ Le fait que cet article ait été listé dans une MRC indique que ce travail est lié à des recherches sur les armes chimiques ou biologiques.

L'objectif général des expériences (connues) du *Laboratoire de pharmacologie comportementale* du CEB est difficile à comprendre. Certaines de ces études pourraient bien être liées à des travaux de défense chimique, par exemple l'étude des effets secondaires de médicaments couramment utilisés pour traiter les empoisonnements aux gaz neurotoxiques. Mais l'important effort qui a été entrepris pour établir une vaste gamme de tests comportementaux sur les animaux peut difficilement être justifié

¹⁶² Puma C, Bizot JC (1998) Intraseptal infusions of a low dose of AP5, a NMDA receptor antagonist, improves memory in an object recognition task in rats. *Neuroscience Letters* 248:183-186.

¹⁶³ Deschaux O, Bizot JC (1997) Effects of penitrem A on rat's performances in passive avoidance and Morris water maze test. *Mycopathologia* 138:99-104.

Breton P, Bizot JC, Buee J, DeLaManche I (1998) Brain neurotoxicity of penitrem A: electrophysiological, behavioural and histopathological study. *Toxicol* 36:645-655.

¹⁶⁴ Bizot JC (1998) Effects of various drugs including organophosphorus compounds (OPC) and therapeutic compounds against OPC and DRL responding. *Pharmacol Biochem Behav* 59:1069-1080.

¹⁶⁵ Filliat P, Pernot-Marino I, Baubichon D, Lallement G (1998) Behavioral effects of NBQX, a competitive antagonist of the AMPA receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 59:1087-1092.

¹⁶⁶ Lejoyeux M, Daveloose D, Maziere J-C, Ades J, Viret J (1993) A spin label study of the membrane effect of various psychoactive drugs in human erythrocytes. *Life Sci* 52:PL7-PL11.

¹⁶⁷ Micallef J, Guillermain Y, Tardieu S, Hasbroucq T, Possamai C, Jouve E, Blin O (2002) Effects of subanesthetic doses of ketamine on sensorimotor information processing in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol* 25:101-106.

Guillermain Y, Micallef J, Possamai CA, Blin O, Hasbroucq T (2001) NMDA receptors and information processing: human choice reaction time under a subanaesthetic dose of ketamine. *Neuroscience Letters* 303:29-32.

¹⁶⁸ Courtière A, Hardouin J, Goujon A, Vidal F, Hasbroucq T (2003) Selective effects of low-dose dopamine D1 and D2 receptor antagonists on rat information processing. *Behav Pharmacol* 14:589-598.

¹⁶⁹ Rabat A, Hardouin J, Courtière A (2004) Nitrous oxide impairs selective stages of working memory in rats. *Neuroscience Letters* 364:22-26.

Courtière A, Hardouin J, Vidal F, Possamai CA, Hasbroucq T (2003) An additive factor analysis of the effect of sub-anesthetic doses of nitrous oxide on information processing: evidence for an impairment of the motor adjustment stage. *Psychopharmacology* 165:321-328.

Courtière A, Hardouin J (1997) Behavioural effects induced by nitrous oxide in rats performing vigilance task. *Behav Pharmacol* 8:408-415.

¹⁷⁰ Selon les CBM 1992, page 78, rapport n° D8REP4 88 du Centre de documentation de l'armement, n°de commande PB88-2193332.

par des études sur les effets secondaires. L'établissement de modèles animaux requiert de l'expérience et des infrastructures, ce qui suggère un engagement systématique et à long terme au CEB de mener des études psychopharmacologiques sur une gamme de composés psycho-actifs et leurs effets sur le comportement et/ou la mémoire.

Il y a plusieurs explications possibles de la motivation du CEB dans ce programme. L'une peut être le développement d'agents chimiques "non-létaux", une autre le développement de composés augmentant la mémoire ou les performances destinés aux soldats français. Certaines de ces recherches peuvent concerner des études sur les performances sans lien avec les agents chimiques "non-létaux". Mais à défaut de clarifications de la part du gouvernement français, les recherches du CEB pourraient être interprétées comme incluant des activités de développement d'armes chimiques "non-létales".

5. Mesures françaises de renforcement de la confiance et transparence

5.1.1. Ratification de la CAB

La France fait partie de tous les principaux accords de contrôle des armes chimiques et biologiques. Le 10 mai 1926, elle ratifiait le Protocole de Genève, malgré deux réserves qui correspondaient essentiellement à un engagement du gouvernement français de non utilisation en premier.¹⁷¹ La France a retiré ces réserves 70 ans plus tard, le 25 novembre 1996.

La France n'a formellement accédé à la Convention sur les Armes Biologiques que le 27 septembre 1984¹⁷², mais une loi nationale d'application fondée sur les dispositions fondamentales de la CAB avait été votée auparavant, le 9 juin 1972 (loi n° 72-467). Des informations détaillées sur la législation nationale relative aux armes biologiques peuvent être obtenues dans le recueil VERTIC des législations d'application nationales.¹⁷³ La Convention sur les Armes Chimiques a été ratifiée par la France le 2 mars 1995.¹⁷⁴

5.1.2. Mesures de Renforcement de la Confiance – une culture de sous-déclaration

De 1992 à 2002, la France a présenté chaque année des Mesures de Renforcement de la Confiance (MRC) à la CAB. Certaines d'entre elles, mais pas toutes, comprenaient des informations sur les programmes de biodéfense (Mesure A2) et/ou sur les centres de recherches biologiques (Mesure A1). Voir tableau 1 pour une vue d'ensemble.

Année	A1 centres de recherches	A2 programmes de biodéfense
1992	Rien de nouveau à déclarer	Déclaration présentée
1993	Déclaration présentée	Rien de nouveau à déclarer
1994	Déclaration présentée	Rien de nouveau à déclarer
1995	Rien de nouveau à déclarer	Rien de nouveau à déclarer
1996	Rien de nouveau à déclarer	Rien de nouveau à déclarer
1997	Rien de nouveau à déclarer	Rien de nouveau à déclarer
1998	Déclaration présentée	Rien de nouveau à déclarer
1999	Rien de nouveau à déclarer	Rien de nouveau à déclarer
2000	Déclaration présentée	Déclaration présentée
2001	Rien de nouveau à déclarer	Déclaration présentée
2002	Aucune information présentée	Déclaration présentée

Tableau 1: MRC présentées par la France à la CAB.

Les MRC françaises ne contenaient pas toutes des informations sur les programmes de biodéfense ou les centres de recherches. Pour certaines, la France déclarait n'avoir "rien de nouveau à déclarer" dans ces Mesures de Renforcement de la Confiance.¹⁷⁵

¹⁷¹ <http://projects.sipri.se/cbw/docs/cbw-hist-geneva-parties.html>. Les réserves étaient: 1) Le Protocole cité n'engage le gouvernement de la République française qu'à l'égard des États qui l'ont signé ou ratifié ou qui pourraient y accéder. (2) Le Protocole cité cessera ipso facto d'engager le gouvernement de la République française à l'égard de tout État ennemi dont les forces armées ou les alliés manqueraient à respecter les interdictions inscrites au Protocole.

¹⁷² Décret n° 84-1014 du 16 novembre 1984, publié au Journal officiel le 18 novembre 1984, page 3562, selon la MRC française 1992, Mesure F.

¹⁷³ Pour la législation française, voir <http://www.vertic.org/datasets/F.htm>

¹⁷⁴ <http://projects.sipri.se/cbw/docs/cw-cwc-rat.html>

¹⁷⁵ Documents des Conférences de Révision de la CAB, BWC/CONF.V/2, BWC/CONF.V/2/Add.1, BWC/CONF.IV/2.

Une analyse détaillée du contenu de toutes les MRC présentées par la France révèle qu'elles contiennent des informations très limitées, et ne sont donc pas en mesure de renforcer la confiance du point de vue du contrôle des armes. De nombreux problèmes limitent sévèrement l'utilité des MRC françaises en termes de renforcement de la confiance et de promotion du contrôle des armes biologiques:

- Elles sont incomplètes. Des informations majeures sur la nature, l'ampleur et la localisation du programme français de biodéfense ont constamment été omises dans les MRC. Seul le CEB est constamment déclaré comme installation de biodéfense, alors que d'autres installations sont également fortement engagées dans le programme français de biodéfense. Le CRSSA, avec son *Département de biologie des agents transmissibles*, est une installation-clé du programme français de biodéfense, mais n'a été déclaré qu'une seule fois comme installation de biodéfense dans les MRC françaises. Les installations du CEB à Cazaux et l'HIA-Bégin n'ont jamais été déclarés par la France.
Il a été soutenu dans le passé que le format actuel des MRC requiert une déclaration seulement pour les installations "*dont une proportion substantielle des ressources sont dévolues au programme national de recherche et développement en défense biologique*"¹⁷⁶, et non pour toutes les installations impliquées dans le programme de biodéfense. Si l'on considère le fait que le terme "installation" n'est pas clairement défini, pratiquement tous les établissements de biodéfense dans le monde pourraient être exclus de la demande de déclaration si seulement "l'installation" est définie de façon suffisamment large. Le CRSSA par exemple est en charge de nombreuses autres activités, et la biodéfense est seulement une part mineure de son activité générale. Mais la plupart des travaux du *Département de biologie des agents transmissibles* du CRSSA apparaissent être liés à la biodéfense. Il devrait donc être déclaré. Considérant que tout le but des MRC est de créer la confiance, les pays devraient s'abstenir d'utiliser un argument légal discutable pour justifier l'omission dans leurs déclarations d'établissements de biodéfense significatifs. Plus de faits sur un programme national de biodéfense sont exclus des MRC, plus les effets des MRC sont paradoxaux.
- Elles sont incohérentes. Il apparaît que le gouvernement français n'a pas pris les MRC au sérieux et a été négligent dans leur préparation. Alors que la plupart des MRC mentionnent le CEB comme étant la seule et unique installation de biodéfense, les MRC 2000 déclarent seulement le *Département de biologie des agents transmissibles* du CRSSA, mais pas le CEB. Les MRC 1992 déclarent seulement le CEB sous la Mesure A2, mais sous la Mesure F le CRSSA et le Centre de recherches de médecine tropicale du service de santé des armées sont également listés comme installations de biodéfense.
- Elles fournissent des informations insuffisantes sur les contractants. Puisqu'une part significative du programme français de recherche et développement en biodéfense est sous contrat avec des institutions civiles, il est souhaitable d'avoir plus d'informations sur le type de recherches qui sont externalisées et sur la nature des contractants. Seules les MRC 2000 fournissent une liste de tous les projets de recherches externalisés comprenant les noms des contractants civils en biodéfense. Ceci devrait devenir une procédure standard pour toutes les futures MRC du gouvernement français et de tous les autres.
- Elles sont indisponibles au public. D'autres gouvernements (Australie, États-Unis) ont mis leurs MRC à disposition sur Internet. La France ne l'a pas fait.

De nombreuses questions posées par ce rapport pourraient et devraient avoir été traitées dans les MRC soumises par la France aux Nations Unies. Selon le document final de la Troisième Conférence de Révision de la Convention sur les Armes Biologiques, la France a l'obligation de soumettre annuellement aux Nations Unies une déclaration complète et définitive sur son programme de biodéfense. Jusqu'à présent, la France ne s'est pas entièrement conformée à cette obligation.

Si le gouvernement français soutient l'interdiction internationale des armes biologiques, et s'il soutient un renforcement de la Convention sur les Armes Biologiques, il devrait contribuer au renforcement de la confiance en soumettant de futures MRC complètes, conséquentes, et sans ambiguïtés.

Il est significatif que le gouvernement français et les institutions pertinentes n'aient pas répondu à nos demandes écrites de clarifications sur les nombreuses questions soulevées dans ce rapport.

¹⁷⁶ Selon l'Annexe à la Déclaration finale sur les Mesures de Renforcement de la Confiance', Troisième Conférence de Révision de la CAB, document BWC/CONF.III/23, Partie II, Formulaire A, partie (ii) numéro 7: "Fournir une déclaration en accord avec le Formulaire A, partie 2 (iii) pour chaque installation, aussi bien gouvernementale que non gouvernementale, qui a une proportion substantielle de ses ressources dévolue au programme national de recherche et développement en défense biologique."

6. Engagement gouvernemental sur les programmes de biodéfense

La Convention sur les Armes Biologiques et les Toxines (CABT) interdit le développement, la production et le stockage d'agents biologiques destinés à nuire aux êtres humains, aux animaux, aux plantes, aux matériels ou à l'environnement. La CABT autorise les recherches défensives, mais ne contient aucune exception pour le maintien de l'ordre, le contrôle d'émeutes ou des buts similaires. Alors que les programmes de biodéfense¹⁷⁷ sont nécessaires pour la protection contre la guerre biologique, ils peuvent également brouiller la distinction entre activités offensives et défensives, et une capacité offensive peut être générée au cours de travaux défensifs.

Il existe un besoin urgent de s'assurer que les gouvernements se limitent dans leurs programmes de biodéfense et garantissent une pleine transparence dans tous les aspects des recherches en biodéfense, afin d'éviter une course aux capacités offensives sous couvert de défense. Nous appelons tous les gouvernements à adopter cet Engagement et à y subordonner leur programme de biodéfense.

Garantir la transparence

Aucune recherche en biodéfense ne doit être conduite dans le secret légal (classement confidentiel). Tous les aspects des activités de biodéfense doivent être disponibles pour le public et les autres pays, en incluant des détails sur le type, les coûts, le budget, l'emplacement, la durée, l'intention et, dans la plupart des cas, les résultats de tous les projets. Dans un nombre limité de cas les résultats détaillés (mais pas les autres aspects) d'activités de biodéfense peuvent nécessiter d'être classés confidentiels, mais cela doit être limité de toutes façons aux résultats qui sont plus que susceptibles de générer une menace démontrable.

Interdiction de Certaines Activités

Moyens de dispersion: les mécanismes de dispersion d'une conception appropriée aux utilisations hostiles avec des agents biologiques ne doivent pas être, pour une quelconque raison, développés ou construits.

Génie Génétique: les programmes de biodéfense ne devront pas, pour une quelconque raison, utiliser ou construire, y compris par la modification de gènes isolés, de nouveaux agents biologiques ayant un potentiel offensif accru.¹⁷⁸

Militarisation: les agents biologiques actifs pouvant être utilisés pour nuire ne doivent pas être militarisés.¹⁷⁹

Aérosolisation: l'aérosolisation d'agents biologiques actifs dans des programmes de biodéfense doit être interdite, à l'exception de tests en laboratoire pour les défenses passives.

A propos de Sunshine Project

De nombreuses armes biologiques sont rapidement détruites par la lumière du jour. Sunshine Project travaille à faire apparaître en pleine lumière les faits relatifs aux armes biologiques!

Nous sommes une organisation internationale à but non lucratif ayant des bureaux en Allemagne, à Hambourg, et aux États-Unis à Austin, Texas. Nous travaillons à empêcher l'utilisation des biotechnologies à des fins hostiles à l'ère post-guerre froide. Nous effectuons des enquêtes et les publions afin de renforcer le consensus mondial opposé à la guerre biologique, et pour assurer que les traités internationaux préviennent réellement le développement et l'utilisation d'armes biologiques.

Pour en savoir plus sur Sunshine Project: www.sunshine-project.org.

Sunshine Project USA: PO Box 41987, Austin TX 78704

Sunshine Project Germany: Scheplerstrasse 78, 22767 Hamburg

¹⁷⁷ Le terme "programme de biodéfense" inclut toutes les activités gouvernementales et privées liées à la défense contre les armes biologiques, sans tenir compte du nom des programmes ou des agences qui mènent ces activités.

¹⁷⁸ (par exemple la résistance aux traitements, la stabilité environnementale, l'augmentation de la pathogénicité)

¹⁷⁹ Le terme "militarisation" est défini par la préparation et le traitement d'un agent biologique afin d'augmenter son efficacité en tant qu'arme, et/ou l'insertion d'un agent biologique dans un système de dispersion adapté aux usages hostiles.