QUATRIEME CONFERENCE DES PARTIES CHARGEE DE L'EXAMEN DE LA CONVENTION SUR L'INTERDICTION DE LA MISE AU POINT DE LA FABRICATION ET DU STOCKAGE DES ARMES BACTERIOLOGIQUES (BIOLOGIQUES) OU A TOXINES ET SUR LEUR DESTRUCTION

BWC/CONF.IV/4
30 octobre 1996

FRANCAIS
Original : ANGLAIS, ESPAGNOL

Genève, 25 novembre - 6 décembre 1996

DOCUMENT D'INFORMATION SUR LES PROGRES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES RECENTS QUI ONT UN RAPPORT AVEC LA CONVENTION SUR L'INTERDICTION DE LA MISE AU POINT, DE LA FABRICATION ET DU STOCKAGE DES ARMES BACTERIOLOGIQUES (BIOLOGIQUES) OU A TOXINES ET SUR LEUR DESTRUCTION

Etabli par le secrétariat

1. Au paragraphe 21 de son rapport (BWC/CONF.IV/1), le Comité préparatoire de la quatrième Conférence des parties chargée de l'examen de la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction a décidé d'inviter les Etats parties qui le souhaitaient, y compris les gouvernements dépositaires, à soumettre au secrétariat des informations sur les progrès scientifiques et techniques récents qui ont un rapport avec la Convention. Ces informations devraient couvrir les applications faites de ces progrès et leur rapport avec divers aspects de la Convention.

2. Le présent document contient les renseignements fournis au secrétariat par les Etats parties à la date du 30 octobre 1996, en application du paragraphe 21 du rapport du Comité préparatoire.

Cuba

Informations pour la quatrième Conférence d'examen de la Convention sur les armes biologiques en relation avec les principaux progrès scientifiques et techniques réalisés à Cuba ces 25 dernières années dans le domaine de la microbiologie dans les branches de la biomédecine, de la biotechnologie, de la médecine vétérinaire et de l'action phytosanitaire (août 1996)

Les informations rassemblées dans le présent rapport ne peuvent être considérées comme exhaustives, mais reflètent de la manière la plus générale et la plus complète possible les travaux d'un groupe d'institutions parmi les plus représentatives dans le domaine considéré.

Résultats importants

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA)

- Mise au point de moyens diagnostiques pour l'homme et les animaux.

- Mise au point de moyens diagnostiques pour la détection des agents phytopathogènes.

- Diagnostic moléculaire de micro-organismes difficiles à détecter par des moyens conventionnels (mycoplasmas, maladies virales rencontrées en médecine vétérinaire et zoonoses bactériennes).

- Obtention de vaccins par des méthodes classiques et travaux de recherche pour la mise au point de vaccins recombinants à usage vétérinaire.

- Diagnostic de maladies exotiques et quarantenaires chez les animaux et les plantes.

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

- Obtention, production et application de substances biologiques : interférons alpha, leucocitaire et recombinant; streptoduinase recombinante; interleukine 2 (IL-2) recombinante; facteur de croissance épidermique humaine (EGF) recombinant; facteur de transfert : insuline humaine; enzyme bêta galactosidase; interféron gamma humain recombinant; protéine A recombinante; etc.

- Etablissement de technologies pour la fabrication d'enzymes de restriction et de modification de l'ADN.

- Obtention de vaccins recombinants contre le virus de l'hépatite B et la tique Ecophilus microbius, ainsi que comme vaccin naturel contre la colibacillose porcine néonatale et après sevrage. On travaille sur des candidats vaccinaux possibles pour le VIH/SIDA.

- Obtention d'hybridomes sécréteurs d'anticorps monoclonaux et d'anticorps chimériques souris/homme.

- Etudes de caractérisation génétique et immunologique de protéines et de souches de micro-organismes.

- Mise au point de moyens diagnostiques pour les maladies transmissibles humaines, animales et végétales par des méthodes conventionnelles et des méthodes de biologie moléculaire. Mise au point de nouvelles trousses de diagnostic pour le SUMA.

- Obtention de plantes et d'animaux transgéniques (canne à sucre, chou, pomme de terre, tabac, tilapias, lapins, etc.) et de variétés commerciales de plantes résistantes aux invasions de parasites. Technologies de maturation et de fertilisation in vitro d'ovocytes bovins.

- Etudes sur l'infection par l'hépatite C, la névropathie épidémique et d'autres maladies.

- Fabrication de pyorrhé médiateurs et de moyens de lutte biologique (nématicide).

Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Obtention et fabrication :

- D'un panel d'anticorps monoclonaux pour l'immunophénotypification de sous-populations lymphocytaires.

- D'un panel d'anticorps monoclonaux pour l'immunohistochimie des tumeurs.

- De l'anticorps monoclonal ldr-t3 injectable pour la prévention et le traitement des crises de rejet dans la transplantation d'organes.

- De deux anticorps monoclonaux pour la visualisation du cancer.

On travaille actuellement sur de nouveaux anticorps monoclonaux en vue de leur utilisation en médecine nucléaire, et pour le traitement des lymphomes et des tumeurs du poumon et du sein; sur des anticorps monoclonaux humanisés recombinants; et sur des vaccins contre le cancer. On mène également des études fondamentales de régulation des réseaux génotypiques.

Centro Nacional de Biopreparados (CNB)

Centre de fabrication/recherche qui produit 62 types de milieux de culture de champignons et de bactéries; vaccin recombinant contre l'hépatite B (obtenu par le CIGB); stérilisation de streptoduinase, d'interférons et d'albumine; matières premières pour l'industrie biopharmaceutique; remplissage de produits pour usage parentéral humain.

- Lignes de recherche destinées à incorporer de nouveaux milieux de culture dans la production; mise au point de préparations d'allergènes pour le diagnostic et le traitement; et mise au point de reconstituants d'origine naturelle pour l'homme.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC)

- Obtention par génie génétique de souches atténuées pour immuniser contre le choléra.

- Système DIRAMIC pour la détection rapide de l'infection urinaire et de la sensibilité aux antibiotiques des germes infectants.

Centro Nacional de Sanidad Vegetal (CNSV)

- Utilisation de techniques de microscopie électronique, de techniques sérologiques et de techniques de biologie moléculaire pour le diagnostic des micro-organismes phytopathogènes.

- Obtention d'antisérums et production de souches diagnostiques pour les phytopathogènes.

- Développement de technologies pour la production de biopréparations pour la lutte contre les parasites dans les plantes cultivées.

- Utilisation de techniques de manière intégrée pour la lutte contre les parasites agricoles.

- Mise au point de plantes industrielles pour la production commerciale de préparations biologiques.

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK)

- Surveillance épidémiologique des maladies transmissibles exotiques pour Cuba. Moyens de lutte pour éviter leur propagation dans notre pays.

- Perfectionnement et automatisation du système national de surveillance épidémiologique des maladies transmissibles.

- Développement de nouveaux moyens pour le diagnostic des maladies transmissibles (amibe, fascidia hépatique, dengue). Fabrication de réactifs biologiques et collaboration à la mise au point de nouvelles souches diagnostiques (SUMA). Introduction de technologie avancée (PCR, etc.).

- Participation à des recherches fondamentales préliminaires pour l'obtention de candidats vaccinaux viraux et bactériens chez l'homme. Evaluation de nouvelles préparations vaccinales (contre le méningocoque et l'hépatite B). Etudes sur l'impact des vaccins utilisés dans le programme national de vaccination (triple viral : rougeole, rubéole et oreillons).

- Recherches sur la dengue. Facteurs de risque et progrès technologiques concernant la dengue hémorragique. Détermination de l'origine géographique des souches cubaines de l'épidémie de 1981. Etudes fondamentales pour l'obtention d'un vaccin.

- Recherches sur la tuberculose et d'autres mycobactérioses et sur la résistance aux médicaments antibacillaires à Cuba.

- Recherches qui confirment l'absence de poliomyélite sur le territoire cubain. Etude de la circulation du poliovirus virulent. Enquêtes nationales sur les anticorps en relation avec la vaccination.

- Etudes sur l'infection par le VIH et soins de santé intégrés pour les malades du VIH/SIDA.

- Méthodes de contrôle intégral des vecteurs ayant de l'importance en médecine. Programme de surveillance de la résistance aux insecticides. Lutte biologique contre les vecteurs au moyen de biolarvicides bactériens et parasitaires et avec utilisation de poissons larvivores.

- Facteurs qui influent sur la présence et l'abondance des mollusques fluviaux. Leur importance en épidémiologie et dans la lutte contre les maladies tropicales.

- Perfectionnement du diagnostic et de la gestion des infections respiratoires aiguës (IRA) d'étiologie virale ou bactérienne.

- Etudes génétiques, biochimiques et immunologiques sur des souches atténuées de vibrio cholerae.

Laboratorios Biológicos Farmacéuticos (LABIOFAM)

- Fabrication de vaccins contre les maladies virales des animaux : mesky; encéphalomyocardite du porc; bronchite infectieuse aviaire; encéphalomyélite aviaire; gumboro (bursite infectieuse des volailles); Newcastle; virus ecthyma contagieux; moquillo (maladie de Carré) et hépatites canines.

- Fabrication de vaccins contre les maladies bactériennes des animaux : érésipèle; Brucella abortus; ictérohémoglobinurie bacillaire bovine; leptospira; neu-s-suis (salmonella typhimurium, salmonella chalerasius et pasteurella multocida).

- Elaboration de produits biologiques pour la lutte contre les vecteurs; biolarvicides "Griseler" (bacillus sphaericus), "Bactivec" (bacillus thuringiensis); et rodenticide "Biorat" (salmonella enteritidis).

Instituto de Medicina Veterinaria

- Aboutissement du programme d'éradication de la tuberculose bovine.

- Contrôle par vaccination des immunogènes produits dans le pays de l'encéphalomyélite équine de l'Est. Maladie de Newcastle. Charbon symptomatique et beaucoup d'autres maladies qui affectent les animaux et, dans de nombreux cas, peuvent aussi frapper les humains (zoonose).

- Elimination de plus de 90 % de l'ensemble de la brucellose bovine, y compris chez toutes les bêtes à lait.

- Maintenir le pays exempt de la majorité des maladies graves qui affectent les animaux.

- Elaboration d'un nouveau vaccin contre l'encéphalomyocardite virale du porc.

- Fabrication de moyens biologiques et d'autres moyens pour le diagnostic des maladies enzootiques des animaux domestiques.

Finlande

La Finlande n'a aucune innovation scientifique ou technologique ayant un rapport avec la Convention à signaler.

Suisse

Progrès scientifiques et technologiques ayant un rapport avec la Convention sur l'interdiction des armes bactériologiques

Ces dernières décennies, la biotechnologie et la technologie génétique ont révolutionné de nombreux secteurs des sciences biologiques et médicales et continuent de le faire. Les possibilités d'étude et de manipulation de l'information génétique ont permis d'acquérir une somme considérable de connaissances sur les principes fondamentaux de la vie. Ces connaissances ont donné lieu à de nombreuses applications pacifiques qui servent aujourd'hui dans le monde entier à résoudre des problèmes d'intérêt général comme ceux touchant à la santé publique et à l'environnement.

Au tout début de cette révolution biologique, on s'est toutefois rendu compte que ces technologies risquaient d'avoir aussi un côté négatif en étant dévoyées à des fins militaires pour créer de nouveaux agents de guerre biologiques.

Le génie génétique et les installations nouvelles de production biotechnologique, en particulier les techniques de recombinaison de l'ADN et des anticorps monoclonaux, offraient des possibilités apparemment presque illimitées de manipuler les micro-organismes et certaines de leurs parties. Au début des années 70, on considérait que les agents de guerre biologiques présentaient peu d'intérêt sur le plan militaire, du fait essentiellement qu'ils étaient incontrôlables, que leur efficacité était imprévisible et qu'il était difficile de les produire en grande série. On a beaucoup spéculé à ce sujet et on continue de le faire, mais les scientifiques estiment que les techniques de recombinaison de l'ADN constituent un moyen idéal de supprimer ces caractéristiques indésirables des agents de guerre biologiques. Par conséquent, de nombreux pays ont intensifié leur programme de recherche sur la défense contre les armes bactériologiques.

Cette évolution a été jugée préoccupante par les Etats parties à la Convention sur les armes biologiques qui en ont abondamment discuté à l'occasion des conférences d'examen. On s'accorde à reconnaître que le champ de l'article premier de la Convention s'étend aux progrès scientifiques et technologiques ayant un rapport avec la Convention.

Depuis la dernière conférence d'examen, en 1991, de nouveaux progrès scientifiques ont permis de perfectionner et d'améliorer les méthodes dans le domaine de la biotechnologie et de la technologie génétique, et certaines techniques nouvelles, dont beaucoup visant à faciliter d'une manière ou d'une autre la création d'organismes ou de cellules modifiées, sont venues enrichir la panoplie des spécialistes de la biologie moléculaire. Comme les travaux de recherche relatifs aux armes bactériologiques offensives portent sur les moyens de modifier les caractéristiques des agents pathogènes pour qu'ils puissent servir de base à la fabrication d'armes biologiques et à toxines adaptées aux critères militaires, un grand nombre de ces techniques risquent d'avoir des retombées sur la mise au point de pareils agents de guerre.

Outre les progrès scientifiques et technologiques déjà exposés à l'approche de la troisième Conférence d'examen, des avancées ont été réalisées en ce qui concerne la capacité de bioproduction, notamment avec les bioréacteurs assistés par ordinateur à système de flux continus et biocapteurs intégrés. A présent, de nombreux facteurs génétiques présentant de l'intérêt dans l'optique de la guerre biologique, comme les toxines, les facteurs de résistance et de virulence, les produits biochimiques, etc., peuvent être avec une assez grande facilité caractérisés, isolés et transférés dans divers organismes hôtes au moyen de techniques améliorées de recombinaison de l'ADN.

La polymérisation en chaîne (PCR) est devenue un des outils les plus puissants permettant d'identifier, de caractériser et d'analyser le matériel génétique. La technique de PCR n'a cessé de se diversifier et de s'améliorer ces dernières années, et le nombre de ses applications est à présent considérable. L'amplification in vitro simple et rapide de matériel génétique par polymérisation en chaîne donne la possibilité d'identifier de petites quantités de séquences spécifiques d'ADN mais convient aussi pour étudier l'ADN d'organismes très pathogènes. En utilisant une amorce différant de la séquence cible à un ou plusieurs points, il est même possible de modifier une séquence d'ADN connue sur certains sites spécifiques. La réplication in vivo de la séquence cible dans un organisme hôte à l'aide de la technique de clonage traditionnelle de l'ADN repose sur des procédés techniquement délicats était auparavant réservée à des spécialistes chevronnés de la biologie moléculaire. Mais le fait de pouvoir isoler plus facilement des séquences ADN grâce à la polymérisation en chaîne a rendu l'analyse génique accessible à des scientifiques possédant une expérience bien moindre dans le domaine de la biologie moléculaire.

La recherche médicale et la thérapie font toujours plus appel aux toxines biologiques. La demande de ces substances éminemment toxiques augmente donc dans le monde entier. Grâce à la biotechnologie et au génie génétique on dispose de méthodes permettant de produire en grande série, rapidement et à bas prix des protéines toxiques très puissantes. La possibilité de fabriquer

de grandes quantités de toxines en quelques semaines résout le problème du stockage de matériaux biologiques relativement peu stables et rend ainsi les toxines adaptées à un emploi comme agent de guerre.

S'ils peuvent donc être dévoyés pour mettre au point de nouveaux agents de guerre biologiques, le génie génétique et les technologies dérivées sont en revanche très largement employés dans la recherche sur les mesures permettant de se protéger contre de telles armes.

Les méthodes de recombinaison de l'ADN sont utilisées pour développer des vaccins nouveaux et plus sûrs. Ces dernières années, on a mis au point des vaccins obtenus à partir de vecteurs viraux, des vaccins sous-unitaires et des vaccins à base de peptides de synthèse pour lutter contre de nombreuses maladies. Ils peuvent permettre de mieux protéger non seulement une population cible contre une éventuelle attaque biologique mais aussi les propres troupes de l'agresseur. On peut non plus exclure le risque de voir les méthodes modernes de recherche sur les vaccins être utilisées pour insérer des gènes de toxines dans le matériel génétique de divers virus.

De nouvelles méthodes (Lerner et Benkovic) permettent de produire rapidement et en grande quantité des fragments hautement spécifiques d'anticorps monoclonaux susceptibles d'être utilisés pour assurer une protection contre les agents biologiques et les toxines grâce à une immunisation passive. Couplés à la micro-électronique, les anticorps monoclonaux pourraient utilement contribuer à la détection et à l'identification rapides de nombreux agents pathogènes. Ces tests diagnostiques reposant sur des biocapteurs sont non seulement indispensables pour assurer une défense efficace contre une attaque biologique mais ils peuvent aussi constituer des instruments précieux pour une future vérification de l'application de la Convention sur l'interdiction des armes biologiques.

Ces progrès scientifiques et technologiques relèvent toujours du champ de l'article premier de la Convention. Les micro-organismes manipulés génétiquement, les virus inconnus, les toxines biologiques, les biorégulateurs et les produits biochimiques prendront à l'avenir une importance grandissante en tant qu'agents potentiels de guerre biologique. Ces armes peuvent être fabriquées et stockées secrètement sur des sites de petites dimensions.

Les méthodes relevant de la biotechnologie et de la technologie génétique se sont généralisées et deviennent donc toujours plus accessibles à des scientifiques moins expérimentés, ce qui accroît le danger de prolifération des techniques de guerre biologique. Faire face à ce danger est possible, notamment en renforçant la convention par l'adoption d'un régime efficace de vérification.

Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

NOUVELLES REALISATIONS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES AYANT UN RAPPORT AVEC LA CONVENTION

1. INTRODUCTION

1.1 Conformément à l'article XII de la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction, une conférence des Etats parties devait avoir lieu dans les cinq ans suivant l'entrée en vigueur de la Convention afin d'examiner le fonctionnement de l'instrument. A l'occasion de cet examen, les Etats parties auraient, entre autres, à tenir compte "de toutes les nouvelles réalisations scientifiques et techniques" qui avaient "un rapport avec la Convention".

1.2 Afin de faciliter les travaux de la première Conférence d'examen, tenue en 1980, les trois gouvernements dépositaires ont présenté conjointement un document où ils traitaient des nouvelles réalisations scientifiques et techniques ayant un rapport avec la Convention sur les armes biologiques. Ils ont établi séparément des études nationales en vue de la deuxième Conférence d'examen, de 1986. Les dépositaires et un certain nombre d'autres Etats parties ont rédigé des documents pour la troisième Conférence d'examen, de 1991. Le Comité préparatoire de la quatrième Conférence, prévue pour 1996, a demandé lui aussi que des documents de ce type soient présentés.

1.3 Dans ses documents antérieurs, le Royaume-Uni a étudié le progrès et l'évolution des applications scientifiques, médicales et industrielles, intervenus durant la période qui s'était écoulée depuis la conférence d'examen précédente et a examiné l'impact de ces phénomènes compte tenu du champ d'application de la Convention et des risques d'abus des sciences et des techniques autant que des possibilités d'un renforcement des mesures de défense. Dans le présent document, il suivra à nouveau ces axes de réflexion et étudiera en outre les incidences éventuelles des réalisations nouvelles sur les travaux en cours du Groupe spécial qui a été chargé de rédiger un instrument juridiquement contraignant qui renforcerait la Convention.

2. TENDANCES GENERALES

2.1 Les applications de la biotechnologie ont accusé un accroissement et une extension constants, en intégrant mieux et toujours plus largement les connaissances et les techniques qui pouvaient être empruntées à des domaines très divers, tels que la microbiologie, la biochimie, la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, l'immunologie, le génie protéique, la reproduction classique, la technologie du traitement par la voie biologique et les applications traditionnelles de la biotechnologie (l'utilisation de micro-organismes pour la fabrication de la bière, du vin, du fromage et d'autres denrées). Nombre de projets menés dans l'industrie et les universités ont pour effet d'établir des rapports nouveaux entre les spécialistes de la microbiologie, de la biologie moléculaire et du génie chimique, tandis que les rapports créés au gré des circonstances sont renforcés par les programmes d'enseignement tels que ceux qui sont entrepris sous l'égide du programme européen BIOTOL (Biotechnology by Open Learning).

2.2 L'étude de la génétique et l'application des techniques de modification génétique dans des domaines ayant un rapport avec la Convention sur les armes biologiques ont accusé une extension sensible au cours des cinq années qui se sont écoulées depuis la troisième Conférence d'examen. L'application de ces techniques à la recherche dans le secteur de la médecine et de la pharmacologie n'a pas cessé de s'intensifier - elle s'est aussi élargie, comme l'indiquent les réalisations constatées dans les secteurs agricole et alimentaire. Il est fait état de certains de ces progrès ci-après. Il y a eu un accroissement très considérable des connaissances en ce qui concerne l'assise génétique du pouvoir pathogène de certaines bactéries et de certains virus - des séquences de gènes sont désormais disponibles sur Internet. On assiste également à une dissémination toujours plus large, à l'échelle mondiale, des techniques de recherche qui offrent la possibilité de cloner les gènes, notamment ceux de toxines et de sous-unités toxiniques, en utilisant tout un éventail d'hôtes : au très grand nombre de clonages dans des micro-organismes s'ajoute aujourd'hui, selon les renseignements reçus, la création d'animaux et de plantes évoluées transgéniques. La gamme des moyens techniques très perfectionnés s'offrant à quiconque chercherait à mettre au point des armes s'est ainsi sensiblement élargie au cours de la période considérée.

2.3 Les questions de sécurité biologique ont continué de retenir l'attention et les pays ont multiplié les règlements régissant le confinement des travaux mettant en jeu des micro-organismes et produits chimiques toxiques ainsi que des micro-organismes (et autres organismes) génétiquement modifiés ou le rejet délibéré de ces derniers dans l'environnement. La coopération internationale touchant la sécurité des applications de la biotechnologie s'est accrue elle aussi : c'est ainsi que les gouvernements se sont notamment engagés, au titre d'Action 21, à partager des données d'expérience concernant la sécurité, à renforcer leurs capacités dans ce domaine et à conclure des accords internationaux sur les principes à suivre en la matière. Ces engagements se sont déjà traduits par l'élaboration de directives techniques dans le cadre du Programme des Nations Unies pour l'environnement, en 1995.

2.4 Il se peut fort bien que les micro-organismes viennent à être utilisés régulièrement aux fins de la réalisation des objectifs importants en matière de désarmement qu'énonce la Convention sur les armes chimiques. Il a été établi que le traitement microbiologique pouvait constituer l'un des moyens de détruire le gaz moutarde en vrac dans le cadre des programmes nationaux de destruction des stocks d'armes chimiques. Il serait aussi possible d'appliquer des méthodes analogues aux sols contaminés par divers agents de guerre chimique et autres produits chimiques toxiques.

2.5 L'explosion de l'information issue d'Internet, qui relie environ deux millions de systèmes informatiques de par le monde, a accentué la conscience des responsabilités et la sensibilisation aux questions en jeu qu'a suscitées la Convention sur les armes biologiques, tout comme les travaux menés par le Groupe spécial à Genève. Il conviendrait d'étudier plus avant le point de savoir si Internet pourrait jouer un rôle dans les mesures prévues par un futur protocole se rapportant à la Convention.

3. TECHNIQUES DE DETECTION

3.1 Des spécialistes de la recherche-développement en matière de techniques de détection génériques et spécifiques ont continué à s'intéresser aux applications de la microbiologie dans les domaines clinique, alimentaire et écologique ainsi que dans la défense biologique. La mise au point de systèmes de caractérisation à plusieurs paramètres, fondés sur des éléments tels que la taille et la forme des particules, leur fluorescence et leur polarisation de la lumière, ont multiplié les possibilités de caractérisation des aérosols - il existe aujourd'hui dans le commerce toute une gamme de matériels de ce type. C'est ainsi qu'un dispositif de surveillance disponible dans le commerce fait intervenir la détection de l'adénosine triphosphate en tant que test générique de la présence d'organismes vivants. Les cytomètres de flux ont été miniaturisés au point d'être portables; de tels dispositifs pourraient servir à la détection générique ou spécifique de bactéries, selon le principe des indicateurs. A l'instar des tests de grossesse rapides, un certain nombre de méthodes de détection microbiologiques fondées sur le principe des sondes de gènes et d'anticorps ont été mises au point qui se présentent sous la forme de dispositifs tenus à la main et de bandelettes réactives.

3.2 Les travaux de recherche-développement se poursuivent en vue de mettre au point des dispositifs d'échantillonnage et des systèmes de détection et d'identification rapides d'éventuels agents de guerre biologique dans le cadre des mesures de défense biologique. Tout un éventail de méthodes génériques et spécifiques sont à l'étude. Parmi les techniques associées à des indicateurs de réactions du type anticorps/antigènes figurent la potentiométrie, la chimioluminescence et la fluorescence; on peut aussi citer d'autres principes de détection, tels que la dispersion optique laser dans la cytométrie en flux, ainsi que la spectrométrie de masse avec pyrolyse et arrosage électrique. Cette dernière technique a été utilisée récemment par le centre de défense biologique de Porton Down pour identifier le virus de la paralysie du grillon. Des systèmes d'information combinant les données provenant de nappes de détecteurs multiples sont également à l'étude. Des systèmes d'échantillonnage et de détection d'agents biologiques ont été déployés par les forces alliées au cours de la guerre du Golfe, en 1991.

3.3 Les applications, à la recherche, des techniques de diagnostic microbiologique spécifique, qui sont fondées sur les principes de l'amplification en chaîne par polymérase, se sont multipliées du fait que ces techniques sont très spécifiques et très sensibles, puisque leur seuil de détection n'est que de dix micro-organismes; en revanche, on ne s'est pas encore rendu compte de toutes les possibilités qu'offriraient ces techniques en matière de diagnostic de routine - dans le laboratoire clinique, par exemple. Le coût élevé des réactifs, la nécessité de disposer d'un personnel spécialisé dans les techniques manuelles, ainsi que la faible disponibilité et le coût élevé des techniques automatisées, constituent toujours des freins. Cela dit, des techniques applicables aux mycobactéries, au VIH, aux virus de l'hépatite et aux salmonelles dans les denrées alimentaires sont à l'étude.

D'autres méthodes d'amplification de l'acide nucléique voient aussi le jour à présent. Pour atténuer les pressions exercées sur l'environnement, on cherche à mettre au point des stratégies d'indicateurs qui n'exigent pas l'emploi du radiomarquage, mais mettent en jeu les techniques d'absorption ou font intervenir des colorants fluorescents. De plus en plus, les moyens techniques correspondants sont fabriqués sous forme de bandes réactives.

3.4 Il serait utile que le Groupe spécial étudie les techniques énumérées ci-dessus dans le cadre de ses travaux sur les mesures que pourrait prévoir un futur protocole se rapportant à la Convention.

4. REALISATIONS GENETIQUES

4.1 Selon les prévisions, la séquence du génome humain aura été déterminée d'ici à l'an 2005. Cette information devrait déboucher sur des traitements nouveaux et radicaux de tout un éventail de maladies de l'être humain; elle pourrait aussi fournir des indications sur les voies biochimiques s'ouvrant aux peptides ainsi qu'à d'autres composés et, partant, être exploitée en vue de commettre des actes hostiles qui portent atteinte à la santé de l'homme. On ne saurait exclure que les résultats de telles recherches génétiques puissent servir à concevoir des armes visant des groupes ethniques ou raciaux particuliers. Toutefois, il est loin d'être évident que la mise au point de telles armes puisse être jamais plus qu'une possibilité théorique. L'existence d'armes génétiques de ce type constituerait une violation manifeste des dispositions de l'article premier de la Convention sur les armes biologiques.

4.2 La plus grande rapidité avec laquelle il est désormais possible d'exécuter automatiquement le séquençage à grand volume de l'ADN a permis des progrès remarquables au cours des cinq dernières années. Les laboratoires sont bien plus nombreux à être dotés de telles capacités de séquençage et donc à envisager de déterminer la séquence de génomes complets. Les génomes de certains des virus ayant une importance sur le plan médical ont été séquencés et trois génomes complets de bactéries ont été décrits dans des publications scientifiques, dont l'agent pathogène de *Haemophilus influenzae*. Il semblerait que des entreprises industrielles aient séquencé encore six ou sept génomes des espèces *Staphylococcus* et *Streptococcus*, également importantes sur le plan médical, mais il est peu probable que ces séquences tombent dans le domaine public. La séquence d'une trentaine de génomes encore aura vraisemblablement été déterminée dans un proche avenir. L'information découlant du séquençage a apporté des indications sur l'organisation du génome, ce qui devrait nous permettre de mieux comprendre le fonctionnement de celui-ci. Cela devrait aussi déboucher sur l'identification des gènes constitutifs et des facteurs de virulence, voire sur la découverte de nouvelles toxines ou de nouveaux immunomodulateurs.

4.3 La technique liée à la réaction en chaîne de la polymérase a révolutionné la biologie moléculaire. Elle s'est révélée être un outil très précieux dans le clonage et la manipulation des séquences de l'ADN naturel et offre encore la possibilité de créer de nouveaux fragments d'ADN, au gré du chercheur scientifique. Cela peut aussi se faire en combinant la réaction en chaîne de la polymérase à des méthodes chimiques en vue de former des fragments plus longs d'ADN, que l'on peut ensuite amplifier à l'aide de cette réaction afin d'obtenir les quantités voulues pour le clonage dans des vecteurs éventuels.

Malheureusement, cela signifie aussi que quiconque voudrait mettre au point des armes aurait désormais la possibilité de procéder au clonage de gènes de toxines, par exemple, sans devoir absolument utiliser comme source génétique l'organisme à l'état naturel. Un nombre bien plus important de microbes se prêtent maintenant à la modification génétique que ce soit en vue du clonage de l'ADN à partir de ces microbes ou de l'emploi de ceux-ci comme vecteur ou expression de gènes étrangers.

4.4 Les progrès dans l'application des techniques de modification génétique découlent en grande partie de l'amélioration des méthodes éprouvées. Cela dit, des méthodes nouvelles continuent à voir le jour. Il en est une dont l'emploi pourrait se répandre largement au cours des quelques années à venir : il s'agit de la visualisation des phages, méthode suivant laquelle des ensembles de phages filamenteux exprimant au hasard des fragments de peptides sont passés au crible en vue d'isoler les molécules présentant des caractéristiques de liaison particulières. Après amplification du phage voulu, on récupère le peptide recherché. Le criblage in vivo a été employé récemment pour trouver les phages qui infectent des organes particuliers; cette méthode pourrait éventuellement être utilisée pour identifier des peptides électifs au sein de tumeurs ou d'autres tissus malades et, partant, administrer des médicaments à cible définie ou, dans le cadre d'une thérapie génique, introduire des vecteurs viraux à molécule guidée.

4.5 La plupart des toxines microbiennes ont subi un clonage dans des micro-organismes. Dans bien des cas, il n'est guère faisable de produire sur une échelle intéressante des toxines non microbiennes à l'état naturel. Cependant, les taux de succès du clonage ont progressé au point que les toxines protéiques, à tout le moins, peuvent maintenant être fabriquées en principe sur une grande échelle à l'aide de techniques de fermentation éprouvées, par la culture d'une cellule hôte recombinante, eucaryote ou microbienne. Les séquences géniques de ces toxines ont été introduites dans les bases de données du domaine public se rapportant à la biologie moléculaire, qui s'étendent exponentiellement. En principe, il existerait aujourd'hui des possibilités toujours plus importantes de mélanger des séquences géniques en vue d'élaborer des toxines hybrides qui puissent servir d'agents de guerre biologique, mais il serait inutile de se donner tout ce mal étant donné que plus de 240 toxines bactériennes sont déjà connues - sans compter les venins de serpent ni les toxines sécrétées par les araignées et les champignons. Par l'application de techniques de modification génétique à des toxines bactériennes existant à l'état naturel, on peut accroître de 50 fois ou plus le rendement de la production dans le milieu de culture primaire, comparé à la production par souches sauvages, cependant que l'expression dans un organisme différent permet d'atténuer largement les problèmes de purification.

4.6 Le rapport entre la structure et la fonction de divers groupes de toxines est aujourd'hui bien mieux connu. On compte que, en combinant les techniques biophysiques, électrochimiques et autres, avec les méthodes de la biologie moléculaire, il sera possible de déterminer les mécanismes moléculaires de la pénétration de la cellule par les toxines protéiques. Des recherches assez importantes sont menées aujourd'hui sur les hybrides de toxines et de sous-unités toxiniques unies à des anticorps et des virus, souvent dans le but à long terme de détruire ponctuellement des cellules malades telles que

les cellules cancéreuses. Ce type de traitement consisterait à injecter dans le sang un complexe anticorps-toxine, les anticorps s'attachant aux récepteurs des cellules cibles qui seraient ensuite éliminées par l'action de la toxine sans que soient affectées les cellules saines ailleurs dans l'organisme.

4.7 On signale toujours plus de cas de création d'animaux et de plantes transgéniques - c'est ainsi que les gènes du ricin ont été insérés dans les plantes de tabac. De telles réalisations risquent de compliquer l'établissement de critères précis applicables aux déclarations à présenter dans le cadre d'un futur protocole conçu pour renforcer la Convention.

4.8 On assiste à une extension exponentielle des applications de la modification génétique dans le cadre de projets de recherche axés sur des objectifs à long terme en matière de traitement des maladies. Dans ce domaine, la tendance générale est à l'abandon des travaux qui mettent en jeu des bactéries, principalement des souches inactivées de *Escherichia coli*, pour les recherches sur les vecteurs viraux eucaryotes. A mesure que les données d'information sur le génome humain deviennent disponibles - par exemple, dans le cadre du projet sur le génome humain -, les virus sont utilisés toujours plus comme vecteurs pour transférer des gènes humains à des cellules mammféliennes dans des cultures de tissus ou dans des animaux vivants, dans le cadre de recherches sur les thérapies géniques. La thérapie génique, qui en est encore à ses balbutiements, consiste à insérer des gènes dans des individus souffrant de génopathies. L'un des premiers succès rencontrés à cet égard est celui de l'isolement des gènes associés à la fibrose kystique, ce qui offre la possibilité d'introduire par les poumons de l'ADN du type sauvage : on obtient ainsi une réversion des cellules alvéolaires au type sauvage, qui dure jusqu'à ce qu'une nouvelle couche de cellules mutantes ait rejailli des cellules microbiennes sous-jacentes.

4.9 Les vecteurs viraux sont un point de départ intéressant pour la conception d'une thérapie génique du fait que les virus ont élaboré des mécanismes efficaces en vue d'introduire et d'exprimer leur acide nucléique dans les cellules réceptrices. Il y a toutefois un inconvénient : les cellules hôtes se sont dotées de mécanismes perfectionnés afin de se débarrasser des virus. Il faut donc que les chercheurs s'intéressant à une thérapie génique s'attachent à obtenir une expression efficace et étendue du gène étranger tout en contournant les défenses de la cellule hôte. Les rétrovirus et les adénovirus sont deux des vecteurs les plus communément étudiés, principalement en vue de leurs applications au cancer. Les techniques de modification génétique pourraient être appliquées aux rétrovirus en vue d'en modifier le tropisme tissulaire et de surmonter ainsi l'inconvénient que constitue leur incapacité d'envahir des cellules qui ne se divisent pas. Dans un contexte différent, des chercheurs ont publié les résultats des études par lesquelles ils sont parvenus à modifier le tropisme tissulaire des virus-chimères de l'encéphalite transmise par les tiques et de la dengue du type 4.

4.10 Le séquençage de génomes viraux entiers a permis de mieux comprendre l'assise moléculaire de la virulence des virus. Des chercheurs ont publié la séquence des génomes entiers de quatre souches du virus de l'encéphalomyélite équine du Venezuela et de celui du dérivé de vaccin atténué de l'une de ces souches (la TC83); en définitive, ils n'ont dû provoquer que deux mutations d'un clone d'ADNc infectieux de la souche TC83 pour que celui-ci trouve sa

pleine virulence chez les souris adultes. Des virus-chimères ont été produits par recombinaison génétique afin qu'il soit possible de cultiver des virus dans des lignées de cellules aisément cultivables, pour la fabrication d'un vaccin ou dans le cadre d'une stratégie de production de médicaments. Cependant, les virus-chimères que fabriquerait quiconque voudrait mettre au point des armes biologiques seraient peut-être à même de circonvenir les systèmes de dépistage spécifiques ainsi que l'immunité acquise par vaccination. Des virus très divers qui s'attaquent à l'être humain, notamment celui de la vaccine B, l'adénovirus et le virus de l'encéphalomyélite équine du Venezuela, ont été utilisés comme vecteurs pour exprimer des gènes étrangers. En principe, celui qui voudrait en faire une arme pourrait utiliser ces systèmes de virus comme vecteurs d'agents bactériologiques et de toxines.

5. VACCINS

5.1 La variole a été éradiquée à l'échelle mondiale et n'a pas reparu, ce qui atteste les possibilités offertes par la vaccination dans la lutte contre les maladies. La suppression de la poliomyélite dans le monde a déjà bien avancé et la maladie est devenue rare dans les Amériques et en Europe occidentale. Dans certains pays, l'évolution des conditions économiques s'est traduite par un progrès des initiatives visant la mise au point de vaccins par le biais de techniques nouvelles, dans bien des cas. Les problèmes éthiques et pratiques associés à l'emploi pour des êtres humains de vaccins issus d'organismes recombinants ont freiné jusqu'ici les progrès annoncés en matière de vaccins vivants génétiquement atténués. Cela dit, certains vaccins recombinants sont utilisés pour les êtres humains depuis plusieurs années - un exemple en est le vaccin contre l'hépatite B obtenu par clonage dans des levures -, ce qui montre bien tous les avantages que pourrait présenter le fait de produire un vaccin recombinant au sein d'un hôte non pathogène et, partant, de le fabriquer et de le manipuler à des niveaux de confinement peu élevés. Les vaccins génétiquement modifiés pour les animaux ont eux aussi vu le jour. Il en existe notamment un qui utilise le virus de la variole caprine comme vecteur génique des antigènes du virus de la peste bovine. Ce vaccin, qui présente l'avantage de protéger simultanément les bovins contre la dermatose nodulaire contagieuse et la peste bovine, est essayé aujourd'hui au Kenya en milieu fermé. Un autre exemple est celui du vaccin recombinant contre la rage, qui est injecté dans la viande destinée à être répandue comme appât dans la nature pour immuniser les renards.

5.2 Toutefois, il arrive souvent que les vaccins recombinants protègent moins bien que les vaccins traditionnels. C'est la raison pour laquelle on s'est attaché davantage à identifier des adjuvants améliorés, encore que bon nombre de produits candidats essayés à ce jour se sont révélés être trop réactogènes pour que l'usage en soit répandu. En outre, on accorde aujourd'hui plus d'importance au rôle de l'immunité cellulaire dans l'action du vaccin, en particulier en ce qui concerne les affections virales, car il pourrait y avoir là un meilleur moyen d'imiter l'infection effective. D'importants travaux de recherche ont été consacrés à l'emploi d'adjuvants, de vecteurs et d'immunomodulateurs nouveaux en vue d'encourager la réponse immunitaire du type TH1 - l'une des méthodes établies consiste à utiliser des molécules dérivées de toxines. Des vaccins combinant des sous-unités ont été élaborés avec succès - par exemple, celui qui confère l'immunité contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, l'Haemophilus influenzae du type B et

l'hépatite B tout à la fois -, mais les tentatives d'accroître le nombre de composantes se sont révélées être peu utiles, car cet accroissement a abouti à une surcharge d'antigènes. Un certain nombre de vaccins ont été conçus pour être administrés par voie nasale ou orale ou pour se libérer lentement dans l'organisme. On s'est intéressé davantage à la vaccination par les muqueuses et il est évident que l'induction d'une immunité par cette voie peut se traduire par une diffusion de la réponse systémique. Ces stratégies d'administration par des voies nouvelles offrent non seulement des avantages logistiques dès lors que l'on envisage d'en faire un emploi courant, mais ouvrent aussi la perspective d'une protection accrue contre l'infection par les voies respiratoires, facteur qui pourrait avoir une importance pour les programmes de défense biologique.

5.3 Malgré les efforts faits pour mettre au point des vaccins, on ne dispose toujours pas de vaccins efficaces contre certaines maladies importantes. Ainsi, les vaccins actuels contre la grippe ne sont encore efficaces qu'à environ 80 % et ne procurent une immunité que pendant un à deux ans, soit moins longtemps que celle que procure une infection naturelle.

5.4 Il est maintenant admis que quand les effets d'une maladie ont diminué dans un pays, la nécessité d'effectuer des rappels augmente. Il y a eu un élargissement de la gamme des tests sérologiques servant au titrage des anticorps ainsi que de la gamme des tests disponibles portant sur l'activité fonctionnelle telle que l'activité bactéricide ou de neutralisation des virus et la tendance à mettre davantage l'accent sur l'assurance de qualité a amené à réaliser des études globales visant à valider de nouvelles méthodes d'essai et à normaliser les méthodes existantes.

5.5 L'emploi de vaccins à ADN est une nouveauté importante et s'est répandu depuis la troisième Conférence d'examen. L'ADN nu est utilisé comme inoculum qui est ingéré par des cellules où les gènes peuvent s'exprimer pendant une durée pouvant aller jusqu'à deux ans. Les premières applications toucheront probablement les vaccins contre les maladies virales telles que la grippe et les hépatites A, B et C, mais il existe aussi d'énormes possibilités de mettre au point de tels vaccins contre le cancer. Aucun adjuvant n'est nécessaire et le vaccin peut être administré par injection, par voie percutanée ou par voie orale. Comme dans le cas des autres techniques nouvelles appliquées à la conception des vaccins, on continuera d'accorder une grande importance aux questions de sécurité. Des questions éthiques continuent de se poser à propos de l'utilisation des vaccins chez les être humains en bonne santé et, du fait de la nécessité compréhensible, de démontrer l'absence de tous risques liés à des effets indirects des vaccins, on ne peut pas passer trop vite à des essais cliniques. Les vaccins à ADN sur lesquels on fait actuellement des recherches ont permis d'obtenir des résultats prometteurs chez les animaux et la mise au point de vaccins devrait être beaucoup plus rapide et meilleur marché avec cette méthode qu'avec toute autre approche fondée sur les modifications génétiques d'un vecteur microbien parce que l'on évite les difficultés de fabrication liées au fait de devoir exprimer une protéine puis effectuer un traitement en aval.

5.6 Du fait de la tendance à utiliser les vaccins recombinants et de l'attention portée à l'efficacité des vaccins, ainsi que des progrès qui ont été réalisés dans la compréhension et le contrôle des processus de fermentation, l'échelle à laquelle il faut réaliser la fermentation pour assurer une production régulière de vaccins diminue rapidement. Les opérations commercialement viables avec des fermenteurs de plusieurs dizaines de litres plutôt que de centaines ou de milliers de litres vont devenir la norme. Dans les cas de vaccins recombinants faisant appel à des hôtes sans danger, de faibles niveaux de confinement sont acceptables. Ces tendances en matière de fabrication de vaccins ont des incidences sur les arrangements relatifs aux déclarations et à la surveillance du respect au titre de la Convention sur les armes biologiques.

5.7 Certains pays mettent fortement l'accent dans le cadre de leurs programmes de défense biologique sur la mise au point, les essais et la production des vaccins.

6. TENDANCES EN CE QUI CONCERNE LES MALADIES INFECTIEUSES ET LEUR TRAITEMENT

6.1 On a enregistré d'importants succès dans le cadre des efforts internationaux visant à atténuer les effets des maladies. C'est dans une large mesure grâce aux activités d'organisations internationales telles que l'OMS que la variole a été éradiquée. Le programme de l'OMS pour l'éradication de la poliomyélite d'ici l'an 2000 est en bonne voie et un programme concernant la rougeole a commencé, mais il ressort de certains éléments que le vaccin est peut-être en train de favoriser une dérive antigénique parmi les virus pathogènes de la rougeole en circulation. De grands progrès ont été faits dans la lutte contre la dracunculose, la lèpre, la maladie de Chagas, le tétanos néonatal et l'onchocercose (cécité des rivières). On est cependant de plus en plus préoccupé face aux risques de propagation des maladies à l'échelle internationale et aux incidents mettant en jeu des maladies émergentes ou réémergentes et les Etats membres de l'Organisation mondiale de la santé ont demandé en 1995 à l'Organisation de renforcer et coordonner à l'échelle mondiale la surveillance des maladies transmissibles et la lutte contre ces dernières. Donnant suite à cette résolution, l'OMS a créé en octobre 1995 la Division des maladies émergentes et autres maladies transmissibles pour regrouper les activités existantes de surveillance de l'OMS et promouvoir le développement d'infrastructures et de ressources nationales et internationales pour reconnaître et surveiller les maladies transmissibles et les problèmes de santé qui apparaissent et y faire face.

6.2 Malgré l'attention portée à l'hygiène des denrées alimentaires et de l'approvisionnement en eau, d'importantes apparitions de maladies continuent d'être signalées dans les pays développés. *Escherichia coli* 0157 dans l'eau et les aliments et *Cryptosporidium* dans l'approvisionnement en eau sont particulièrement problématiques. La résistance aux antibiotiques continue de menacer gravement la lutte contre les maladies et les effets de *Mycobacterium tuberculosis* polypharmacorésistant ont été atténués uniquement parce qu'il ne semble pas se propager très facilement.

6.3 L'usage incontrôlé des antibiotiques est une des causes des apparitions de nombreuses souches de bactéries résistantes qui causent de graves problèmes dans les hôpitaux. On peut notamment citer *Staphylococus aureus* qui est résistant à la méthicilline. Le fait que l'on découvre peu de nouveaux antibiotiques aggrave encore la situation. Celle-ci pourrait cependant s'améliorer à mesure que les compagnies pharmaceutiques axeront leurs travaux de recherche sur les nouvelles séquences génomiques de pathogènes bactériens afin de rechercher de nouvelles cibles pour les médicaments antibactériens efficaces contre les souches polypharmacorésistantes. Du fait de l'introduction de la chimie combinatoire, le nombre et la complexité des composés qui peuvent être générés et passés au crible à des fins thérapeutiques ont beaucoup augmenté et il semble que cette stratégie remplacera le filtrage aléatoire des métabolites secondaires. Les informations obtenues grâce au séquençage génomique et aux progrès réalisés en matière d'ingénierie des protéines et d'analyse des structures des protéines pourraient permettre de concevoir des médicaments de manière rationnelle, mais ces techniques font aussi planer la menace de conception rationnelle de nouveaux composés toxiques.

6.4 Plusieurs maladies virales humaines nouvellement reconnues sont apparues au cours des dernières années. Parmi les virus qui causent des maladies respiratoires mortelles chez l'être humain, figurent l'hantavirus responsable du syndrome pulmonaire aux Etats-Unis et le morbillivirus équin en Australie. D'autres virus tels que le virus d'Ebola et le virus de l'encéphalite équine du Venezuela, qui n'avaient pas été détectés chez les êtres humains depuis plusieurs années, sont réapparus. Des éléments prouvent que l'accroissement des contacts des êtres humains avec des vecteurs a conduit à l'apparition de nouvelles maladies virales humaines et à la propagation rapide de certaines qui existaient déjà. On peut citer par exemple l'apparition des cas de dengue associés à l'augmentation du nombre des vecteurs que sont les moustiques en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Parmi les autres maladies infectieuses qui suscitent des préoccupations, figurent la fièvre de la vallée du Rift, la fièvre jaune, la maladie de Rocio, la maladie due au virus de Hantaan, la maladie due au virus de Sabia, la fièvre de Lassa et la peste. Malgré les efforts considérables faits pour produire des médicaments antiviraux efficaces contre les importants agents pathogènes tels que le VIH et l'herpèsvirus, les essais cliniques ont été décevants parce que ces médicaments semblent contribuer à la sélection de génotypes résistants des virus. On s'attend à ce que les applications de plus en plus courantes de la biologie moléculaire à la conception d'antivirus conduisent à prendre pour cibles des molécules qui sont essentielles à la survie des virus et qui deviennent non fonctionnelles en cas de mutation.

6.5 La récente apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine due à un prion et sa transmission éventuelle à l'homme sous forme de maladie de Creutzfeld-Jacob montrent quelles peuvent être les conséquences socio-économiques de la maladie même si le risque de transmission à des êtres humains est très faible (on a à ce jour signalé seulement une douzaine de cas de maladie de Creutzfeld-Jacob au Royaume-Uni). Il ressort d'expériences sur l'infectivité menées sur des animaux que la transmission de ce prion nécessite une inoculation directe d'éléments du cerveau. Ce prion est extrêmement résistant à l'inactivation et est probablement infectieux en aérosol, mais il a peu de chance d'être retenu comme arme biologique parce que son potentiel de

transmission est très faible et que le temps d'incubation entre l'exposition et l'apparition de la maladie est très long. Les prions, version mal conformée d'une protéine cellulaire normale, relèvent clairement du champ d'application de l'article premier de la Convention.

6.6 On a poursuivi les recherches sur de nouveaux composés actifs contre les phytopathogènes, mais il n'y a toujours ni composés antiviraux ni de bons phytobactéricides à l'exception des antibiotiques (dont l'application aux cultures n'est pas autorisée au Royaume-Uni et serait relativement coûteuse). Il n'y a toujours pas de fongicide efficace contre les pathogènes des espèces *Fusarium* et *Verticillium*. Les modifications génétiques des plantes visant à leur faire exprimer les protéines de l'enveloppe virale et à assurer ainsi une certaine protection contre l'infection par le ou les virus en cause sont maintenant relativement courantes dans la recherche, mais n'ont pas encore été utilisées commercialement au Royaume-Uni. Des anticorps monoclonaux à spécificité large ou étroite, destinés à servir à la détection de maladies ont été produits et il y a maintenant des méthodes sérologiques de détection des haptènes et des résidus de pesticides dans les végétaux.

7. MICROBIOLOGIE INDUSTRIELLE

7.1 On note une tendance à choisir pour les applications des modifications génétiques industrielles des organismes hôtes "utilitaires", organismes types dans lesquels on insère le matériel génétique. On citera à titre d'exemple l'organisme *Escherichia coli* K12 reconnu sans danger. L'avantage de cette méthode est que l'on utilise des organismes bien connus à croissance rapide et à forte productivité que l'on peut utiliser avec des techniques de fermentation types. Des biocapteurs en ligne conduiront à un meilleur contrôle de processus. Tous ces progrès devraient contribuer à accroître la productivité, permettant ainsi l'emploi d'équipements de taille modeste - ce qui a des incidences sur l'orientation des futures déclarations et des mesures sur place au titre de la Convention sur les armes biologiques.

7.2 On utilise des micro-organismes dans les processus de biotransformation pour réaliser des transformations stéréochimiques spécifiques sur des molécules qui sont la forme active dans une variété de produits pharmaceutiques et agrochimiques.

7.3 L'application de la biotechnologie à la fabrication d'une gamme plus large de produits pharmaceutiques et de produits à forte valeur ajoutée a été accompagnée par un renforcement de l'attention portée aux normes de qualité et à la protection de l'environnement dans certains secteurs industriels. Par la suite, on a utilisé plus largement les mesures de confinement qui visent à protéger le produit mais qui ont aussi souvent pour effet de protéger en même temps le personnel. Le recours croissant au génie chimique de haut niveau dans les processus de fermentation dans toutes les régions géographiques du monde augmente aussi les possibilités d'utiliser abusivement cette technique pour produire des pathogènes ou des toxines comme armes biologiques.

7.4 A titre d'exemple d'outils polyvalents qui ont été mis au point pour exprimer diverses protéines hétérologues dans l'industrie, on peut citer le système des cellules d'insecte à baculovirus. On peut produire des vecteurs de baculovirus stables rapidement et avec un minimum de manipulations virales. Au cours des dix dernières années, les progrès réalisés dans la conception des bioréacteurs et l'emploi d'additifs protégeant les cellules ont aidé à atténuer la sensibilité des lignées de cellules d'insecte à l'agitation et au barbotage et leur demande en oxygène relativement forte. De nouvelles préparations sur milieux non sériques ont permis de réduire les coûts et de purifier plus facilement les protéines recombinantes parmi lesquelles ont, dans le cas des baculovirus, figuré la ricine et des protéines de prions venant de
mammifères.

7.5 On est aussi parvenu à des expressions de protéines de haut niveau en utilisant des virus de la forêt de Semliki cultivés dans une gamme de cellules de mammifères. La protéine hétérologue peut constituer jusqu'à 25 % du total de la protéine cellulaire et on peut à partir du gène cible obtenir un virus infectieux en une à deux semaines seulement. L'emploi d'un mutant viral non infectieux permet de passer à une production à plus grande échelle avec un bon contrôle de la sécurité.

7.6 Dans le cadre d'études pratiques sur le suivi des rejets dus aux opérations industrielles, on a exploité la haute sensibilité des techniques PCR. On a montré qu'utilisées conjointement avec le calcul de la dynamique des fluides pour déterminer la trajectoire des rejets, la répartition spatiale et la concentration des cellules dans une zone de biotraitement, ces techniques permettaient de détecter du matériel génétique spécifique même en présence d'organismes connexes. Il devient possible de mettre au point des biocapteurs pouvant servir de "nez artificiel" dans les courants gazeux de sortie.

8. PESTICIDES MICROBIENS

8.1 *Bacillus thuringiensis (Bt)* reste l'agent le plus important utilisé dans la lutte contre les insectes. A partir d'études fondamentales sur le mode d'action de ces bactéries et de l'emploi de techniques de modification génétique avancées, on a transféré des gènes de toxines de Bt pour créer des plantes transgéniques. Ceci permet à la plante de se protéger contre les insectes en produisant une toxine de Bt spécifique. Les premières grandes cultures commerciales fondées sur ce principe ont été réalisées et annoncent ce qui pourrait s'avérer être une grande ère nouvelle en matière d'agriculture respectueuse de l'environnement, évitant l'emploi de produits chimiques. La bactérie *Bacillus sphaericus*, pathogène pour certaines espèces de moustiques, offre une autre solution biologique de rechange prometteuse pour lutter contre les organismes nuisibles.

8.2 L'emploi de virus pour lutter contre les insectes nuisibles a progressé avec l'apparition de nouveaux insecticides commerciaux fondés sur le virus de la polyédrose nucléaire et servant à lutter contre les espèces résistantes aux produits chimiques. On recourt aussi à des modifications génétiques pour améliorer les performances de ces pathogènes : on a créé de nouvelles souches de virus à action plus rapide en intégrant dans le génome des toxines

spécifiques qui tuent tels ou tels insectes et qui sont dérivées d'autres animaux tels que les scorpions. La création de plantes transgéniques intégrant des gènes de virus qui tuent les insectes offre aussi de nouvelles perspectives prometteuses pour protéger les cultures.

8.3 On met activement au point des agents fongiques tels que *Metarhizium spp* et *Beauvaria bassiana* comme agents de lutte biologique contré d'importants insectes nuisibles (acridiens en Afrique et pucerons sur les cultures de plein champ par exemple).

8.4 On a progressé dans la mise au point de microbes spécifiques servant à lutter contre les mauvaises herbes telles que *Rotbellia* en Asie du Sud-Est. L'étude de la biologie moléculaire des agents des maladies des cultures, telles que les pourritures bactériennes, les bactérioses et les flétrissures fongiques, et des virus des plantes a servi de base pour élaborer les tests diagnostics spécifiques dont ont besoin les diffuseurs de plants pour produire des plants sains à remettre aux agriculteurs.

8.5 L'attaque directe par des insectes peut sembler improbable comme moyen de guerre biologique. Cependant, les techniques permettant d'insérer des gènes, des virus ou des toxines dans des animaux ou des plantes supérieures pourraient accroître les possibilités de production dont disposerait celui qui contribuerait à la prolifération. Même des emplois tout à fait légitimes de telles plantes transgéniques pourraient créer des complications eu égard à de futures déclarations et mesures d'inspection au titre de la Convention.

9. CONCLUSIONS

9.1 Dans les trois précédents documents sur les nouvelles avancées scientifiques et techniques établis par le Royaume-Uni pour les conférences d'examen antérieures, on concluait que le rythme rapide de ces progrès dans des domaines touchant la Convention prouvait que l'application des dispositions de cet instrument n'avait pas empêché les activités visant des fins pacifiques. Le présent examen des progrès réalisés jusqu'en 1996 montre qu'il n'y a toujours pas d'obstacle à de telles activités.

9.2 Le Royaume-Uni continue de soutenir que la Convention couvre pleinement tous les agents microbiens, autres agents biologiques et toxines, naturels ou non, y compris tous ceux qui résultent de l'application de modifications génétiques ou d'autres techniques. Les progrès techniques et les découvertes scientifiques des cinq dernières années n'ont pas diminué la valeur de cette évaluation.

9.3 Dans chacun des précédents documents de cette série, on faisait état des accroissements des possibilités de production à grande échelle d'agents pouvant servir d'armes biologiques et des possibilités techniques qui pouvaient être exploitées pour modifier un agent pouvant servir d'arme biologique militaire de manière à remédier à ses lacunes en tant qu'arme ou à en accroître le potentiel de production, tout particulièrement dans le cas des toxines. Il n'y a pas eu de saut technologique au cours des cinq années écoulées, mais la présente étude montre que cette tendance s'est poursuivie. L'emploi de plus en plus répandu à l'échelle mondiale de techniques telles que le traitement biologique dans le secteur civil a encore accru les possibilités

de prolifération des armes biologiques. La nette augmentation du nombre et de la portée des applications des techniques de modification génétique pourrait déboucher sur une gamme d'options toujours plus large dont pourrait disposer celui qui contribuerait à la prolifération en choisissant d'utiliser des techniques de pointe pour élaborer des armes biologiques. Celui-ci pourrait par exemple donner de nouvelles propriétés à des agents pour améliorer leur stabilité ou renforcer leur infectivité ou leur capacité à échapper aux moyens de détection et d'identification déployés ou pour surmonter l'immunité des populations cibles.

9.4 Rien cependant n'indique qu'un Etat pratiquant la prolifération et à même d'adopter la voie faisant appel aux techniques de pointe soit plus susceptible qu'auparavant de contribuer à la prolifération. A l'emploi de telles techniques dans un programme illicite tendra à correspondre un accroissement du risque d'échec et de détection, tout particulièrement du fait de l'application d'un futur protocole annexé à la Convention.

9.5 Les possibilités d'améliorer les mesures de protection contre une éventuelle attaque au moyen d'armes biologiques, qu'il s'agisse des techniques de détection et d'identification ou de l'acquisition de meilleurs vaccins, sont meilleures qu'au moment de la précédente conférence d'examen. Les progrès réalisés en ce qui concerne les techniques spécifiques d'identification examinées dans le présent document peuvent aussi être utilement prises en compte eu égard aux mesures actuellement examinées par le Groupe spécial.

9.6 Les évolutions technologiques telles que la réduction d'échelle et la baisse des niveaux de confinement pour la production de vaccins que permettent l'emploi de vaccins plus efficaces et recombinants et l'emploi croissant d'espèces transgéniques (plantes notamment) doivent être examinées dans le cadre des travaux du Groupe spécial.

Etats-Unis d'Amérique

FAITS TECHNOLOGIQUES NOUVEAUX INTERESSANT LA CONVENTION SUR LES ARMES BIOLOGIQUES OU A TOXINES

1. INTRODUCTION

1.1 Pour préparer la Conférence des Partie de 1996 chargée de l'examen de la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction, le Comité préparatoire a demandé aux pays dépositaires de rédiger des communications nationales sur les faits scientifiques et technologiques nouveaux intéressant la Convention.

1.2 Depuis la dernière conférence d'examen, en 1991, le domaine de la biotechnologie a beaucoup évolué, et certaines avancées peuvent contribuer à améliorer le régime de respect de la Convention. Les percées les plus marquantes ont été enregistrées dans les branches de l'analyse et de la vaccinologie, qui ont l'une et l'autre des applications en médecine ainsi que dans les domaines de la santé publique, de l'industrie et de l'agriculture. Leur contribution à la détection et à l'identification, qui peut renforcer les applications dans les domaines de la production et du régime de vérification

du respect de la Convention - eux-mêmes source de préoccupation - présente un intérêt particulier pour nos travaux. De plus en plus de pays se dotent d'une capacité dans cette discipline, avec des applications qui continuent de gagner du terrain dans les secteurs commerciaux, de sorte que l'industrie connexe prend de l'importance et que la gamme des produits mis au point et commercialisés s'élargit. Tout ceci continue de présenter une importance concrète pour la Convention et le régime de respect qui lui est associé.

1.3 L'examen des faits technologiques nouveaux doit continuer d'embrasser des domaines très divers, dont la recherche fondamentale et la fabrication en biotechnologie, biologie moléculaire, médecine, microbiologie, génie biochimique et production pharmaceutique et vaccinale. Les milieux universitaires, l'industrie, les organismes et services publics, les associations professionnelles et autre personnel versé en la matière pourraient contribuer à cette activité. Les nets progrès des techniques d'analyse représentent un facteur positif car ils peuvent contribuer à la détection et à l'identification rapides, domaine critique du régime de respect. Cela étant, les innovations technologiques permettant une production et une fabrication plus simples et plus rapides sont aussi un sujet de préoccupation au regard de la Convention car elles peuvent contribuer à aggraver la prolifération. Les inquiétudes que nous avons exprimées en 1991 subsistent et nous continuons de penser que, s'il promet de gros avantages pour l'humanité, le progrès technique peut aussi servir à produire des substances nouvelles ou à modifier celles qui existent déjà et risque de conduire à la mise au point de nouvelles armes biologiques, biochimiques ou à toxines, et que nous devons tous rester conscients de la gravité de ce danger.

2. PROGRES DANS L'APPLICATION INDUSTRIELLE DE LA BIOTECHNOLOGIE

Le progrès des techniques de production et d'analyse et l'innovation technologique dans de nombreux domaines industriels intéressent de près la Convention. On en trouvera une description détaillée dans les paragraphes qui suivent.

2.1 Micro-organismes modifiés : La biotechnologie permet d'obtenir des micro-organismes et des produits ultérieurs aux caractéristiques nouvelles et uniques, qui servent souvent à des fins particulières. Les anticorps monoclonaux, qui contiennent diverses toxines pouvant intervenir en thérapie (traitement de certains cancers et leucémies), en sont des exemples. Parmi ceux qui en sont au stade de la mise au point, on peut citer les conjugués de l'exotoxine de pseudomonas et du virus de la diphtérie destinés au traitement du cancer et du SIDA. Dans le domaine des phytopathogènes, ces mêmes manipulations sont appliquées à la recherche de pesticides à la fois plus efficaces et moins dangereux pour l'environnement. La santé publique et le bien-être de la société peuvent bénéficier de ces réalisations mais, lorsqu'on examine ces dernières sous l'angle de la Convention sur les armes biologiques, on ne peut s'empêcher de s'interroger sur le risque d'exploitation abusive de ce progrès en vue de la production d'agents biologiques nouveaux ou de l'amélioration de certaines caractéristiques d'agents déjà reconnus comme ayant un potentiel biologique. Le transfert de certaines caractéristiques génétiques à des organismes naturels risque de créer des organismes plus virulents, plus résistants aux antibiotiques et plus stables dans l'environnement. Toute modification génétique des microbes peut

altérer leur immunogénicité, rendant ainsi inopérants les vaccins et les techniques de sérodiagnostic. On peut aussi modifier des micro-organismes inoffensifs en vue de produire des toxémies ou des maladies, l'animal hôte continuant de reconnaître ces micro-organismes comme des agents ne présentant pas de danger, et restant sans défense contre eux.

2.1.1 L'application du génie biologique à la production de micro-organismes a d'autres retombées du point de vue de la Convention. Les bactéries et levures modifiées génétiquement pour l'obtention de produits sont, du fait de leur aptitude à se reproduire rapidement, des usines miniatures. C'est ainsi que l'on peut obtenir toute une gamme de produits en introduisant des gènes dans le virus de la mosaïque du tabac, en infectant des plants de tabac par ce virus puis en procédant à l'extraction du produit et à sa purification. D'immenses quantités de composés dont il n'existait précédemment que très peu dans la nature peuvent ainsi être obtenues rapidement et facilement. De telles méthodes de production sont devenues monnaie courante dans l'industrie.

2.1.2 Il est désormais possible d'identifier des gènes ayant les propriétés souhaitées, de les isoler et de les transférer d'un organisme hôte à un autre. On obtient ainsi une variété quasi infinie de composés biologiques présentant des caractéristiques précises et destinés à des fins particulières, ce qui devrait notamment faciliter énormément la mise au point de vaccins spécifiques. Etant donné les progrès techniques dans ce domaine, tout fait nouveau devrait intéresser l'application de la Conférence d'examen. Au cours de la décennie à venir, le risque d'exploitation abusive du progrès de la biotechnologie pourrait être particulièrement marqué dans les domaines suivants :

2.1.3 Des pathogènes microbiens pourraient être manipulés génétiquement afin de maximiser leur infectivité et leur pathogénicité. De même, on pourrait les modifier de façon à accroître ou à diminuer leur stabilité et leur persistance dans l'environnement.

2.1.4 Toxines. Des toxines protéiniques qui n'existent normalement à l'état naturel qu'en quantités infimes pourraient être fabriquées par des organismes hôtes à l'ADN modifié. Des toxines végétales ou fongiques pourraient être produites en masse. L'origine de ces toxines pourrait être difficile à déterminer si ces substances sont utilisées comme agents étant donné qu'elles sont déjà présentes dans l'environnement, fût-ce à des concentrations faibles. La biotechnologie ayant progressé depuis la dernière Conférence d'examen, on est porté à croire qu'il est désormais possible de produire des kilogrammes - quantités qui pourraient présenter de l'intérêt dans le domaine militaire - de toxines puissantes qui étaient jusque-là très rares et ne pouvaient être obtenues qu'après avoir été isolées d'immenses quantités de matière biologique naturelle.

2.1.5 Peptides. On a appelé ces substances biologiques les "antibiotiques de l'an 2000" car il se pourrait qu'elles représentent une nouvelle catégorie de médicaments miracle. Les peptides sont des précurseurs des protéines composées d'acides aminés. Ce sont des molécules intéressantes pour plusieurs raisons : elles sont actives à de très faibles concentrations (une partie par milliard ou par billion), ce qui les rend très difficiles à détecter, et on peut les transformer en agonistes (produits stimulants) ou antagonistes

(produits inhibants). C'est ainsi qu'en modifiant l'hormone de fertilité lulibérine par le remplacement d'un seul acide aminé, on a pu obtenir un produit 50 fois plus puissant. Une autre modification de ce produit donne une substance utile dans le traitement du cancer de la prostate.

2.1.6 Leur champ d'activité couvre la totalité de l'organisme depuis la régulation des mécanismes mentaux (c'est le cas des endorphines) jusqu'au contrôle de l'humeur, de la conscience, de la température, du sommeil ou des émotions. Le moindre déséquilibre au niveau de ces substances naturelles pourrait avoir des conséquences graves (appréhension, fatigue, dépression ou invalidité). Extrêmement difficiles à détecter, elles pourraient être fatales si elles sont utilisées de façon abusive.

2.1.7 La manipulation de la structure et des fonctions des peptides et des protéines (le génie protéinique) en sont à leurs balbutiements. La conception de molécules assistée par ordinateur se développera rapidement, permettant la manipulation des molécules en vue d'en obtenir différents degrés d'activité physiologique, de spécificité et de stabilité. Les technologies permettant la synthèse chimique directe des peptides et des protéines en grandes quantités complèteront, voire remplaceront, à terme leur production microbienne.

2.2 Progrès de la production. Comme on l'a mentionné plus haut, une fois que l'on a obtenu un organisme recombinant, son exploitation se ramène à l'application de procédures établies. Les techniques de production biologique ont atteint le stade où de grandes quantités de produits biologiques peuvent être produites rapidement dans de petites installations. C'est notamment le cas de l'hormone de croissance bovine, composé mis au point pour accroître la production de lait. L'exploitation commerciale de deux pesticides modifiés génétiquement est sur le point d'être approuvée, ce qui représente des biopesticides "de la deuxième génération" qui se dégraderont lentement dans l'environnement du fait d'un processus de microencapsulation. On pourra quelquefois se passer d'un stockage prolongé en milieu réfrigéré puisqu'il sera possible d'en produire très rapidement de grandes quantités à partir d'un stock de semence infime. Plusieurs considérations technologiques pertinentes intéressant la production biologique sont examinées ci-après.

2.2.1 Culture de cellules de mammifères. On peut depuis peu cultiver des cellules de mammifères sur la surface de microbilles plutôt que sur la surface interne de flacons de verre rotatifs. Milieu de culture idéal, cette nouvelle technique simplifie beaucoup la production de virus et permet d'obtenir d'importants rendements dans des installations de taille modeste. Elle offre l'avantage supplémentaire de faciliter la purification et la concentration du virus produit puisque ce dernier, contrairement aux produits des anciens systèmes de production sur oeufs fécondés, est relativement dépourvu des impuretés provenant du processus de production. Autre exemple des progrès accomplis dans ce domaine : la quantité de milieux de culture tissulaire nécessaires à la production d'anticorps a été réduite au centième par l'utilisation d'hybridomes encapsulés. Tout ceci contribue à éroder la distinction entre installations de production et petits laboratoires.

2.2.2 Fermenteurs en flux continu : L'introduction de fermenteurs en flux continu commandés par ordinateur a permis d'accroître spectaculairement la productivité. Il est fort probable que la taille des fermenteurs opérant par lots soit réduite au millième par une conversion à ce processus à flux continu.

2.2.3 Technologie des fibres creuses. La technologie des fibres creuses donne un exemple du potentiel des nouvelles technologies d'autoriser une production à l'échelle industrielle. Elle permet une concentration beaucoup plus importante de cellules assortie d'un taux de récupération nettement plus élevé et beaucoup plus rapide que ne le permettaient les flacons de culture, et utilise un matériel vingt fois moins volumineux que les techniques antérieures. On peut désormais procéder à la concentration et à la purification d'une grande variété de substances protéiniques dans de grandes colonnes de chromatographie en phase liquide et obtenir ainsi des protéines pures et hautement fractionnées. Une transformation analogue s'est produite dans l'isolation de matériaux cellulaires tels que les pyrogènes. Il faut compter désormais une petite heure pour séparer et reconstituer le produit en utilisant une nouvelle technologie d'ultrafiltration compacte là où les anciennes méthodes pouvaient demander quatre jours.

2.2.4 Normes de sécurité et d'environnement. Les usines pharmaceutiques du monde entier intègrent de plus en plus des considérations de sécurité et d'hygiène de l'environnement apparentées à celles qui étaient autrefois l'exclusivité des installations de production d'armes biologiques (normes de pureté des produits, sécurité du personnel et protection de l'environnement et des populations), ce qui rend de plus en plus difficile la distinction entre les activités autorisées et les manoeuvres interdites.

2.2.5 L'amélioration du matériel, de la vitesse de production et de la qualité des produits est un phénomène courant à toutes les étapes de la commercialisation de toute technologie nouvelle. De nombreux micro-organismes produisent un composé tensio-actif capable d'émulsifier le pétrole dans l'eau et de faciliter la récupération de ce dernier. Un émulsifiant glycolipidique microbien produit en grande quantité s'est révélé être un puissant dispersant du pétrole dans l'eau. Contrairement aux tensio-actifs chimiques, il est non toxique et biodégradable. Il a été mis au point d'autres souches de micro-organismes qui peuvent être utilisées dans la biodégradation des agents chimiques innervants, de l'ypérite, des explosifs et des déchets dangereux tels que les PCB. Dans le domaine agricole, la recherche biotechnologique a donné lieu à des applications commerciales, et on met au point des céréales, des fourrages, des plantes textiles, des fruits et des légumes qui sont hautement adaptés aux contraintes d'environnement telles que la sécheresse, le froid, la chaleur et la présence, dans le sol, de substances minérales toxiques.

2.2.6 En recherche animale, les scientifiques mettent au point des tests de diagnostic efficaces des maladies touchant les bovins de boucherie, les vaches laitières, les porcs, les moutons, les poulets et les dindes, et élaborent des méthodes nouvelles, et plus fiables, de prévention des maladies du cheptel. D'autres chercheurs utilisent les outils de la biotechnologie pour cultiver des bactéries capables de dégrader les déchets toxiques. Etant donné le grand nombre d'innovations techniques dans le domaine de la microbiologie

industrielle, il est désormais plus difficile de vérifier le respect des dispositions de la Convention depuis sa signature en 1972. Les progrès conçus pour accroître la production, réduire les coûts et créer des conditions plus sûres de manipulation des matières biologiques ont estompé les distinctions qui jouaient un rôle important dans l'évaluation de l'application de cet instrument - par exemple la distinction entre une grande installation de production et un laboratoire. De même, les moyens de s'affranchir des contraintes imposées par la Convention à très bref délai se sont accrus.

3. PROGRES DES TECHNIQUES D'ANALYSE ET DE PRODUCTION DE VACCINS

Il est beaucoup plus facile de mettre au point des armes biologiques ou à toxines - encore que cette opération ne soit pas sans difficultés - que de constituer des défenses suffisantes contre de tels agresseurs. Cela étant, les progrès de la biotechnologie qui ont suscité des préoccupations accrues sont ceux-là mêmes qui ont mis de nouveaux instruments entre les mains de ceux qui mènent une recherche biologique autorisée.

3.1 Evolution des techniques d'essai : On dispose actuellement de plusieurs outils nouveaux permettant d'établir un diagnostic clinique rapide de divers agents biologiques potentiels.

3.1.1 Essai d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) : C'est là l'une des techniques d'analyse les plus répandues aujourd'hui. Le test ELISA est fondé sur l'interaction d'un anticorps avec son antigène spécifique et sur la détection et la mesure ultérieures de cette interaction par réaction enzymatique. Ce test se fait en trois étapes : on immobilise tout d'abord les immunoréactifs sur un support solide, où ils font fonction d'immuno-adsorbants de capture, puis on ajoute l'échantillon à capturer; enfin, on détecte les réactions immunochimiques par l'adjonction d'anticorps conjugués à une enzyme spécifiques dirigés contre l'échantillon. Les tests ELISA sont rapides et faciles à appliquer. Ils sont hautement sensibles, spécifiques et reproductibles et le matériel nécessaire est relativement peu coûteux. Les immunoréactifs peuvent être conservés pendant longtemps à l'état congelé, aucun radio-isotope dangereux n'est nécessaire et on peut analyser simultanément un grand nombre d'échantillons.

3.1.2 Détection par sonde à ADN : Autre méthode efficace, la détection par sonde à ADN repose sur la capacité des sondes à acide ribonuéclique ou désoxyribonucléique (ARN ou ADN) marquées de reconnaître les séquences cibles complémentaires de l'acide nucléique, et de se lier à celles-ci conformément à l'ordre de la séquence par hybridation moléculaire. La technique d'hybridation de l'acide nucléique a un potentiel énorme en diagnostic rapide; l'opération est renforcée par l'application de la réaction de polymérisation en chaîne, qui permet d'amplifier des quantités infimes de génome sans purification poussée. La spécificité dépend de la stabilité de l'hybride sonde-cible formé dans les conditions d'hybridation (pH, température, concentration saline et longueur de la sonde, etc.); la sensibilité dépend, elle, des conditions d'hybridation (température, durée, matériau de sonde et système de détection utilisé pour détecter la sonde marquée). Les systèmes de détection par sonde à ADN sont très spécifiques et, selon la sonde et les amorces qui sont utilisées, ils peuvent détecter des gènes discrets. L'analyse exige toutefois un personnel hautement qualifié, il faut empêcher la contamination de

l'échantillon, le coût de la technique peut être prohibitif et l'analyse ne détecte généralement que les agents ayant des séquences géniques connues et non modifiées.

3.1.3 Biocapteurs : Les biocapteurs sont issus de la combinaison de deux disciplines : la biotechnologie moderne et l'électronique de pointe. Ils présentent plusieurs avantages par rapport aux capteurs traditionnels, dont une sensibilité élevée, une capacité de miniaturisation et la possibilité de sites de mesure multiples. Des analyses rapides et individuelles peuvent être effectuées sans délai, souvent par un personnel n'ayant reçu qu'une formation de base. Il en existe trois grands types : les biocapteurs biocatalytiques, les biocapteurs immunochimiques et les biocapteurs à récepteur. Les premiers font généralement appel à des enzymes purifiées qui sont immobilisées sur un substrat solide associé à un transducteur à signaux; les deuxièmes fonctionnent sur le principe du couplage d'interactions immunologiques entre anticorps et antigènes avec des analyses électrochimiques qui peuvent englober des fibres optiques ou un matériau piézoélectrique comme transducteur; les biocapteurs à récepteur emploient soit des récepteurs isolés, soit des structures chimioréceptives intactes couplées à des électrotransducteurs en tant qu'éléments de reconnaissance moléculaire. Ces biocapteurs ne sont pas encore des dispositifs d'analyse pratiques en raison de problèmes de sensibilité et de reproductibilité et de difficulté liées à l'isolement du récepteur.

3.1.4 Tests sur bandelette et tests chromatographiques : L'antigène (virus, bactérie ou toxine) d'un échantillon est placé sur une bandelette où il migre pour réagir avec un anticorps spécifique dirigé contre l'agent en présence d'un indicateur coloré visible. Il est généralement prévu un témoin positif, la raction négative étant indiquée par l'absence de couleur dans la fenêtre positive. Ces dispositifs peuvent être très spécifiques et sensibles; ils peuvent être déployés sur le terrain, sont peu coûteux, peu encombrants, légers, nécessitent peu de formation et sont la solution idéale sur le terrain.

3.1.5 Electrochimiluminescence : Cette technique d'immuno-essai, qui est disponible commercialement, associe un transfert d'électrons produit par électrode pour la production de signaux à la formation d'un complexe immun sur des microbilles magnétiques afin d'accélérer et de simplifier l'opération. L'immuno-essai par électrochimiluminescence peut être facilement mise au point dans une vaste gamme de formats différents et on peut également effectuer des essais de sonde génique en utilisant cette technique pour détecter l'hybridation de sondes marquées aux séquences d'acide nucléique. L'électrochimiluminescence ne fait intervenir aucun radio-isotope et sa marque est un composé hydrosoluble très stable qui peut facilement se conjuguer à des protéines, des haptènes ou des acides nucléiques. Les ligands marqués sont très stables et ont une durée de conservation de plus d'un an en milieu réfrigéré. Le développement de cet essai est accéléré par la rapidité, la simplicité et la souplesse d'application de cette technique.

3.2 Vaccins ADN. Ce nouveau domaine de vaccination, appelé vaccination ADN ou vaccination à l'acide nucléique, fait appel à des vecteurs d'ADN recombinant codant pour des antigènes. Si la réalisation de vaccins ADN tient ses promesses, il se peut que nous entrions dans une ère nouvelle de vaccinologie

simplifiée. Certes, il existe déjà le précédent des vaccins à virus actifs, mais les mêmes problèmes que ceux qui se sont posés pour les technologies classiques doivent être surmontés (preuve de principe, c'est-à-dire que la technologie peut induire les réponses immunitaires désirées et présenter une efficacité préclinique, à savoir que l'opération présente les modèles animaux appropriés, une protection et durée de protection suffisantes appropriés et des corrélats immunitaires analogues. On s'est attaché plus particulièrement à déterminer les mécanismes de présentation des antigènes et à élucider les réactions immunitaires et les corrélats responsables de la protection). Les avantages que peuvent présenter les vaccins ADN sont la nature générique de la technologie et l'augmentation sélective du système immunitaire. L'utilisation de squelettes identiques ou similaires et l'application de techniques de préparation et de purification des plasmides peuvent permettre de couvrir une vaste gamme de maladies infectieuses et de cancers, contrairement à la technologie des protéines recombinantes, dans laquelle l'exploration de diverses cellules hôtes est nécessaire pour trouver le système d'expression adéquate et optimale de la protéine. Vient ensuite la mise au point de techniques de traitement qui sont propres à chaque protéine recombinante plutôt que génériques pour l'ADN plasmidique, indépendamment du gène inséré. La mise au point et le perfectionnement des vaccins ADN promettent d'être rapides par rapport aux vaccins protéiniques. On s'intéresse tout particulièrement, à l'heure actuelle, à la sécurité de cette technologie, encore que celle-ci soit probablement plus sûre que les vaccins protéiniques puisqu'elle ne présente aucun risque d'anaphylaxie, qu'elle n'a aucun effet secondaire dû à des adjuvants et qu'elle est plus reproductible que les vaccins protéiniques. A ce jour, on n'a mis en évidence aucune limite tenant au mécanisme lui-même ou à des impondérables en matière de sécurité, mais les études se poursuivent. Cette technique sera sans doute très utile à des fins thérapeutiques, mais les preuves de sa sécurité devront être établies de façon plus rigoureuse avant qu'elle puisse être généralisée à la vaccinologie.

4. AUTRES PERCEES TECHNOLOGIQUES

4.1 Banques de phages : Au cours des cinq années écoulées, les banques de phages (séquences fixatrices qui peuvent être isolées avec l'ADN associé) sont devenues normalisées, cataloguées et accessibles par des échanges commerciaux ou privés. Elles sont particulièrement utiles à la mise au point rapide de réactifs de diagnostic des maladies infectieuses ou auto-immunes, mais trouvent aussi leur application en thérapie. Pour accroître l'affinité des anticorps, la séance d'un gène d'immoglobine V dans un système antigène-anticorps phage-anticorps est mutée; les anticorps anti-phages qui se lient aux antigènes avec une affinité accrue peuvent ensuite être sélectionnés à partir des mutants produits. De la sorte, l'affinité des anticorps s'est accrue d'un facteur de plus de mille. Les manipulations génétiques facilitent l'adaptation des anticorps à des applications particulières telles que la cancérothérapie.

4.2 Réseaux d'information : La croissance exponentielle des réseaux mondiaux d'information a été une bénédiction pour la biotechnologie. Les banques de données sur les protéines, les banques et séquences d'ADN, la classification rapide d'organismes nouveaux et la communication de données épidémiologiques sont toutes passées de l'échange limité entre une poignée de centres universitaires à la transmission d'images, de textes et de matériel

audiovisuel en temps réel en vue de la présentation de séquences de génomes et de structures cristallographiques (entièrement visualisées en trois dimensions) et de la recherche dans des bases de données énormes en vue de la caractérisation fonctionnelle de protéines ou d'autres macromolécules biologiques. L'accès à ces réseaux est possible presque partout par des canaux commerciaux peu coûteux. La cybertoile ou World Wide Web comme l'appellent la plupart de ses utilisateurs, représente probablement l'un des plus importants facteurs de progrès en biotechnologie.

5. POUSSEES DE MALADIES INFECTIEUSES

5.1 Comme on l'a noté dans notre dernier rapport, le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) représente une maladie épidémique nouvellement reconnue depuis la Conférence d'examen de 1991.

5.1.1 SIDA. Le SIDA a pris les proportions d'un problème mondial de santé publique. Il est causé par un virus humain T-lymphocyte de type III (virus HTLV-III), un rétrovirus. La maladie est le résultat de l'infection virale et de la destruction des lymphocytes T auxiliaires, composante importante du système immunitaire qui aide l'organisme à se prémunir contre les maladies. En l'absence de ces cellules, le patient est sensible à une variété de pathogènes opportunistes tels que Pneumocystis, les champignons et les mycobactéries.

5.1.2 Le SIDA est un cas typique de maladie nouvelle devenue pandémique qui a été provoquée soit par un événement mutagène, soit par un virus humain déjà existant ou l'introduction d'un virus animal (singe) chez l'homme.

5.2 VIRUS D'EBOLA : Les fièvres hémorragiques virales constituent un groupe varié de maladies humaines dues à des virus ARN provenant de plusieurs familles virales différentes, dont *Filoviridae*, qui se compose des virus Ebola et Marburg. Le syndrome d'Ebola a été identifié pour la première fois dans la province équatoriale occidentale du Soudan et la région voisine du Zaïre en 1976; une deuxième poussée s'est produite au Soudan en 1979 et, en 1995, une importante épidémie (316 cas) s'est déclarée à Kikwit (Zaïre) à partir d'un seul cas indicateur. Un virus apparenté a été isolé dans un groupe de singes cynomolgus infectés importés aux Etats-Unis en provenance des Philippines en 1989. On n'a pas encore déterminé si la souche Reston est à l'origine de la maladie humaine. Les souches africaines ont causé de graves maladies et provoqué d'importantes pertes humaines et on ne sait pas encore pourquoi cette maladie n'apparaît que rarement et pourquoi les souches les plus récentes semblent être moins pathogènes pour l'homme. On ne sait pas avec précision avec quelle facilité ces filovirus peuvent se propager d'homme à homme, mais il est certain que la propagation se produit par contact direct avec du sang, des sécrétions, des organes ou du sperme infectés. Le réservoir naturel de ces virus est inconnu.

6. RESUME

Comme nous avons tenté de le faire ressortir dans ce bref exposé, on a progressé à grands pas dans les domaines de la biotechnologie et de la biologie moléculaire depuis la dernière Conférence d'examen de 1991. Nous étions persuadés, les premières années de la Convention, que certains

problèmes techniques feraient des armes biologiques une option peu intéressante dans l'avenir prévisible, mais cette confiance s'est érodée. La facilité et la rapidité avec lesquelles il est possible de procéder à des manipulations génétiques, l'accès immédiat à une vaste gamme de matériel de production et de purification, la prolifération des mesures et matériels de sécurité et de protection de l'environnement et de la santé dans de nombreux laboratoires et installations de production à travers le monde entier sont autant de signes du rôle croissant que joue la biotechnologie dans l'économie mondiale. Malheureusement, ces mêmes technologies risquent aussi d'être exploitées à mauvais escient pour pervertir les termes de la Convention. Les tout derniers progrès de la biotechnologie conçus pour répondre à des besoins de santé publique ont aussi permis, de diverses manières, de dissimuler et de faciliter la production de nouveaux agents à risque tels que les toxines et les peptides et leurs vecteurs. La détermination du respect des dispositions de la Convention, qui a toujours été une tâche difficile, a été largement compliquée par les nouvelles technologies. Néanmoins, les Etats-Unis continuent de penser que l'article premier, qui définit le champ de la Convention, s'est révélé être suffisamment complet pour couvrir, jusque-là, les faits scientifiques et technologiques récents que nous avons décrits plus haut.