

La guerre et la médecine d'une culture de paix

2/ Synopsis des armes biologiques

GE Piérard ⁽¹⁾

**⁽¹⁾ Chargé de cours, Chef de Service, Université de Liège,
Service de Dermatopathologie**

**Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Prof. G. Piérard, Service
de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège**

Résumé

Les armes biologiques ont une longue histoire. En dépit du traité international de 1972 et des tentatives de bannissement, certains Etats et groupes non gouvernementaux en détiennent encore à ce jour. Selon leur utilisation potentielle, elles font partie de l'arsenal bioterroriste ou des armes de destruction massive. Toute attaque biologique place le corps médical et paramédical civil en première ligne et à haut risque d'être rapidement contaminé. La reconnaissance rapide d'une attaque bioterroriste et l'identification de l'agent en cause permet de mettre en oeuvre selon les circonstances une vaccination, une chimioprophylaxie, un traitement adéquat et des mesures sanitaires pertinentes.

Warfare and peace culture medicine.

2/ A synopsis of biological threat agents

Summary

Biological warfare has a long history. Despite the 1972 international convention and several attempts at biological weapon eradication, some countries and non governmental groups still retain some of these agents. According to their potential use, their belong to bioterrorism or to massive destruction weapons. Any biological warfare put the civilian medical and paramedical assets at the frontline and at high risk for being rapidly contaminated. The prompt recognition of a bioterrorist attack and the swift identification of the agent can lead to implementaton of vaccines, chemoprophylaxis, appropriate tratement and sanitary measures.

Key words : Bacteria. Bioterrorism. Hemorrhagic fever. Mycotoxin. Warfare.

Introduction

Les motifs des conflits armés dans le monde et les moyens militaires mis en oeuvre sont très variés. Le fait de devoir faire face à une situation de catastrophe est une éventualité qui est de l'ordre du possible (1). La médecine civile serait alors immergée dans la problématique. Les effets des armes conventionnelles sont connus dans le cadre de la traumatologie. Ceux des armes nucléaires, biologiques et chimiques sont très différents tant par leur nature que par le nombre de victimes potentielles. Le caractère redouté et redoutable des armes biologiques est incontestable (2-4). Pour une contrainte logistique minimale, les pertes humaines peuvent être considérables alors que les infrastructures restent intactes. Nous présentons un synopsis de ces armes potentielles et de leurs effets attendus.

Brève historique

Les armes biologiques ne sont pas une invention diabolique récente (5). Elles ont une longue histoire. Dans l'antiquité, des animaux morts d'infections étaient catapultés par delà l'enceinte de défense des assiégés dans le but de provoquer des épidémies dévastatrices. Dans les siècles passés, un épisode tragique et suspect concerne le don à titre " humanitaire " de couvertures à des Indiens d'Amérique. Ces couvertures qui avaient été auparavant imprégnées d'exsudats et de squames d'individus infectés par la variole ont décimé la population assistée.

Au cours du siècle passé, les progrès en microbiologie ont été considérables et une utilisation militaire des connaissances a été planifiée dans beaucoup de pays. Le nombre d'agents biologiques utilisables dans des buts de destruction massive s'est considérablement accru. Une liste non exhaustive est présentée dans le Tableau I. En

règle générale, la contamination par les voies respiratoires est la plus redoutable (6). L'ingestion et la pénétration cutanée ne concernent qu'un nombre limité d'agents (7). La transmission secondaire interhumaine et nosocomiale pourrait étendre certaines épidémies telles que celles de la peste, de la variole et des fièvres virales hémorragiques. Certains microorganismes pourraient être utilisés en combinaison avec leurs arthropodes vecteurs naturels. On rapporte que l'armée japonaise a utilisé ce stratagème au cours de la deuxième guerre mondiale. Ils auraient élevé des puces infectées du bacille de la peste pour les libérer dans des villes chinoises déclenchant ainsi des épidémies.

En 1970, l'Organisation Mondiale de la Santé prédisait qu'une ville de 500.000 habitants pourrait être dévastée suite à la libération d'un aérosol de 50 kilos d'une arme biologique, si cet agent était dispersé sous une forme adéquate et dans des conditions météorologiques optimales (Tableau II). Une évaluation économique de l'effet d'une attaque par un aérosol bioterroriste sur une ville de 100.000 habitants a été effectuée en 1997 (8). La brucellose aurait coûté 477 millions de dollars et le charbon plus de 26 milliards de dollars.

En 1972, 140 pays ont signé le traité international des armes biologiques afin d'interdire la production, le stockage, l'acquisition et la détention d'agents biologiques de guerre et des moyens de les propager. Près d'une vingtaine des états signataires n'ont pas respecté leur engagement (2, 9). En 1978, un dissident bulgare G. Markov a été assassiné à Londres par des agents secrets qui lui ont tiré dans la cuisse une balle contenant du ricin. En 1979, un aérosol de bacilles du charbon a été accidentellement libéré dans un laboratoire de recherche sur les armes biologiques à Ekaterinburg en

Russie. Un rapport officiel a recensé 66 décès par la forme pulmonaire du charbon (10). Cependant, il apparaît aujourd'hui que le nombre des victimes était considérablement plus élevé. Dans l'Oregon en 1984, 351 adeptes du culte Rajnashee ont été volontairement infectés par *Salmonella typhi-murium* incorporé dans la salade (5). On a découvert en 1995 que la secte Aoum Shinrikyo au Japon possédait des armes biologiques. Ces derniers mois, *Bacillus anthracis* a fait des victimes aux Etats-Unis suite à des envois postaux sous forme poudreuse. Le germe en cause serait d'origine américaine. En fait, des recherches militaires sur le bacille du charbon étaient actives aux Etats-Unis jusqu'en 1969. Après un arrêt pendant environ un quart de siècle, elles ont ensuite repris pendant quelques années jusqu'au début 2001.

Ainsi donc, au cours des 3 dernières décennies, divers états - Afrique du Sud, Bulgarie, Chine, Corée du Nord, Cuba, Egypte, Etats-Unis, Inde, Iran, Iraq, Israël, Laos, Libye, Russie, Syrie, Taïwan, Viet-Nâm - et quelques associations criminelles ont détenu un arsenal d'armes biologiques. Ces armements sont destinés à créer des crises médicales, politiques et sociales sans précédent (11).

Pour la plupart, les maladies induites par les armes biologiques sont décrites dans le cadre de la pathologie tropicale (12). La virulence des agents manipulés dans les laboratoires militaires peut être supérieure à celle rencontrée naturellement.

Manifestations cutanées du bioterrorisme bactérien

- Charbon

La maladie du charbon a été décrite récemment dans la Revue Médicale de Liège (13).

- Mélioïdose

Burkholderia pseudomallei est un bacille Gram-négatif présent dans le sol et responsable d'épizooties (14). La maladie humaine se contracte par inoculation au niveau d'une abrasion cutanée, et plus rarement par voie digestive ou par inhalation. La maladie est endémique dans le sud-est asiatique et dans la partie nord de l'Australie.

Sur le plan clinique, la mélioïdose se présente souvent comme une pneumonie aiguë et sévère (15-17). L'atteinte pulmonaire peut être accompagnée de cyanose et d'une urticaire géante (18). Parfois, l'infection est focalisée sous forme d'abcès dans la peau ou dans divers organes internes. La maladie peut ainsi passer à un mode chronique s'étendant sur plusieurs années. A l'opposé, la septicémie a une issue fatale dans près de 90% des cas. Cet état se marque sur la peau par une éruption pustuleuse, des abcès, une lymphangite et une cellulite (4).

L'atteinte pulmonaire ressemble à celle de la peste (19). L'éruption papulo-pustuleuse diffuse pourrait être confondue avec une varicelle ou une variole.

- Peste

Yersinia pestis est accusé d'avoir provoqué la mort d'environ 200 millions d'individus. Le réservoir du germe est formé de 73 genres de mammifères, en particulier le rat, et de 30 espèces de puces.

La peste bubonique se manifeste après morsure de puces infectantes. Fièvre, prostration, lymphadénite douloureuse et adénopathies nécrosantes en sont les signes majeurs (19-22). Une septicémie apparaît après 2 à 6 jours. Le patient présente des douleurs abdominales, entre en choc septique et présente des ecchymoses, et des thromboses artérielles aboutissant à des nécroses digitales.

La peste pulmonaire et la forme septicémique ne font pas toujours suite à une peste bubonique. Elles peuvent en effet être la conséquence d'une transmission interhumaine secondaire et amplifier considérablement l'épidémie (19) et le taux de mortalité. En effet, la peste pulmonaire, à la différence du charbon pulmonaire, est hautement contagieuse.

Sur le plan cutané, les pétéchies et les ecchymoses de la phase septicémique ressemblent aux signes d'une méningococcémie. Le terme « mort noire » donné à la peste est dû au caractère foncé de la cyanose et des zones de gangrène acrale. Dans de rares cas, l'atteinte cutanée ressemble à des furoncles ou à un echanty.

- Tularémie

Francisella tularensis est présent dans de nombreux réservoirs animaux. Le germe est transmis habituellement à l'homme par la morsure de divers arthropodes ou par contact au site d'une érosion cutanée. La tularémie se présente à son début comme un état grippal. Six types cliniques sont distingués, incluant les formes ulcéro-glandulaire, glandulaire, gastro-intestinale, pseudo-typhoïde et pulmonaire (23). Une ulcération chronique marque la porte d'entrée cutanée. Une adénopathie régionale se développe, suivie d'une septicémie.

L'inhalation de *F. tularensis* est responsable d'une pneumonie et de la forme septicémique pseudo-typhoïde. Dans ces cas, la progression de la maladie peut être fulminante et la mortalité peut atteindre le tiers des sujets infectés.

Manifestations cutanées du bioterrorisme viral

- Fièvres virales hémorragiques

Le tableau des fièvres virales hémorragiques a été rapporté antérieurement dans la Revue Médicale de Liège (24, 25). Ces maladies sont dues à 4 familles de virus (*Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* et *Flaviviridae*) qui sont regroupés sous l'éponyme arbovirus (pour arthropod born virus). Le vecteur de ces viroses est en fait un arthropode. La transmission est également possible par l'intermédiaire d'excréments de rongeurs et par le contact avec le sang et d'autres liquides corporels. Les quatre fièvres hémorragiques à haut risque de transmission interhumaine et nosocomiale sont celles de Lassa, de Crimée-Congo, d'Ebola et de Marburg (24-29).

Toutes ces infections débutent par un tableau d'allure grippale associant fièvre, céphalées, mal de gorge, malaise, myalgies, nausées et vomissements. Un érythème facial avec injection conjonctivale, oedème périorbitaire, pétéchies et hypotension se développent rapidement. Par la suite s'installent une prostration, un choc, des hémorragies et diverses défaillances d'organes. Les manifestations cutanées de ces viroses sont indicatives du diagnostic (Tableau III). Selon les maladies, des signes cliniques plus spécifiques peuvent être présents, tels qu'une uvéite, une rétinite, une encéphalite, une insuffisance rénale, ... Dans toutes ces viroses, la morbidité est très élevée et, pour certaines, la mortalité l'est également.

- Variole et autres Orthopox viroses

La variole a été éradiquée en 1977, et la vaccination anti-variolique a été arrêtée. Cependant, le virus pourrait avoir été gardé clandestinement pour des fins militaires. Ce virus se transmet par voie respiratoire (30). Il est très résistant et peut survivre dans la poussière et les vêtements pendant près d'un an. Le *Monkeypox* virus est très proche

de celui de la variole (31). Son réservoir naturel est un écureuil des grandes forêts africaines (32).

La plupart des patients atteints de variole développent initialement de la fièvre accompagnée d'un énanthème bucco-pharyngé qui libère le virus et permet la transmission par voie respiratoire. Les lésions monomorphes vésiculo-pustuleuses ombiliquées apparaissent d'abord sur la face avant de s'étendre sur les membres supérieurs, puis sur les membres inférieurs et le tronc. Elles deviennent croûteuses en une à deux semaines et laissent des cicatrices typiques. Deux souches virales de virulence différente sont responsables des formes majeure et mineure (alastrim) de la maladie. La forme clinique la plus sévère de la maladie est hémorragique et entraîne la mort dans la vaste majorité des cas (33).

La présentation clinique du monkeypox ressemble à celle de la variole. Les adénopathies sont cependant plus fréquentes et la mortalité est moindre.

L'usage militaire du virus de la variole ou de celui du monkeypox entraînerait une grande morbidité et mortalité puisque la population n'a plus de protection vaccinale (34).

Manifestations cutanées du bioterrorisme par mycotoxines

- Trichothécène

Les mycotoxines sont des petites molécules produites par certains champignons des genres *Alternaria*, *Aspergillus*, *Claviceps*, *Fusarium* et *Penicillium*. Leurs effets ont été rapportés dans la Revue Médicale de Liège (35). Les trichothécènes sont les seules mycotoxines qui provoquent des lésions cutanées. De très faibles doses sont responsables d'un érythème avec oedème, vésiculation et bulles. Un larmolement, une

conjonctivite et des troubles de la vision surviennent également (35). L'absorption transcutanée peut entraîner la mort.

L'inhalation de ces mycotoxines est responsable d'une destruction alvéolaire rapide et d'hémorragies pulmonaires fatales (36). Des décès d'enfants ont été attribués à cette pathologie suite à la croissance du champignon *Stachybotrys atra* sur des murs humides d'habitations insalubres (37). Les militaires soviétiques et leurs alliés sont suspects d'avoir dispersé ces mycotoxines sous forme de la « pluie jaune » en Afghanistan et dans le sud-est asiatique entre 1974 et 1981 (38, 39).

Références

- 1- Piérard GE.- La guerre et la médecine d'une culture de paix. 1- Quand s'ouvrent les portes du temple de Janus. Rev Med Liège, 2001, **56**, 785-787.
- 2- Cole LA.- The specter of biological weapons. Sci Am 1996, **275**, 60-65.
- 3- Simon JD.- Biological terrorism : preparing to meet the threat. JAMA 1997, **278**, 428-430.
- 4- McGovern TW, Christopher GW, Eizen EM.- Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. Arch Dermatol 1999, **135**, 311-322.
- 5- Christopher GW, Cieslak Tj, Pavlin JA, et al.- Biological warfare : a historical perspective. JAMA 1997, **278**, 412-417.
- 6- Eitzen EM. Use of biological weapons. In Sidell fR. Takafuji ET, Franz DR, eds. Medical aspects of Chemical and Biological Warfare. Falls Church, Va : Office of the Surgeon General, US Dept of the Army 1997, 437-450.
- 7- Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al.- Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA, 1997, **278**, 399-411.
- 8- Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP.- The economic impact of a bioterrorist attack : are prevention and postattack intervention programs justifiable ? Emerg Infect Dis 1997, **3**, 1-15.
- 9- Zilinskas RA.- Iraq's biological weapons: the past as future. JAMA 1997, **278**, 418-424.

- 10- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, et al.- The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994, **266**, 1202-1208.
- 11- Danzig R, Berkowsky PB. Why should we be concerned about biological warfare? *JAMA* 1997, **278**, 431-443.
- 12- Piérard GE, Arrese JE et Piérard-Franchimont C.- Esquisse des fondements de la dermatologie tropicale. *Rev Med Liège* 2000, **55**, 516-526.
- 13- Arrese JE, Piérard-Franchimont C et Piérard GE.- Anthrax et charbon. *Rev Med Liège* 2001, **56**, 685-688.
- 14- John TJ.- Emerging and re-emerging bacterial pathogens in India. *India J Med Res* 1996, **103**, 4-18.
- 15- Chaowagul W.- Melioidosis: a treatment challenge. *Scand J Infect Dis* 1996, **101**, 14-16.
- 16- Handa R, Bhatia S, Wali JP.- Melioidosis: a rare but not forgotten cause of fever of unknown origin. *Br J Clin Pract* 1996, **50**, 116-117.
- 17- Ip M, Osterberg LG, Chau PY, Raffin TA.- Pulmonary melioidosis. *Chest* 1995, **108**, 1420-1424.
- 18- Steck WD, Byrd RB.- Urticaria secondary to pulmonary melioidosis: report of a case. *Arch Dermatol* 1969, **99**, 80-81.
- 19- Piérard GE. La peste. Une résurgence médiévale ? *Rev Med Liège* 1994, **49**, 645-648.
- 20- Johnson RH.- *Yersinia* infections. *Curr Sci* 1992, **5**, 654-658.
- 21- Crook LD, Tempest B.- Plague: a clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med* 1992, **152**, 1253-1256.

- 22- Perry RD, Fetherston JD.- *Yersinia pestis*: etiologic agent of plague. Clin Microbiol Rev 1997, **10**, 35-66.
- 23- Jacobs RF.- Tularemia. Adv Pediatr Infect Dis 1997, **12**, 55-69.
- 24- Piérard GE.- La maladie à virus Ebola, une fièvre hémorragique tropicale. Rev Med Liège 1995, **50**, 241-243.
- 25- Fraiture AL, Nikkels AF, Piérard-Franchimont C, et al.- Viroses tropicales éruptives. Rev Med Liège 2000, **55**, 559-563.
- 26- Feldmann H, Klenk HD.- Marburg and Ebola viruses. Adv Virus Res 1996, **47**, 1-52.
- 27- Speed BR, Gerrard MP, Kennett ML, et al.- Viral haemorrhagic fevers: current status, future threats. Med J Aust 1996, **164**, 79-83.
- 28- Feldmann H, Slenczka W, Klenk HD.- Emerging and reemerging of filoviruses. Arch Virol 1996, **11**, 77-100.
- 29- Lacy MD, Smego RA.- Viral hemorrhagic fevers. Adv Pediatr Infect Dis 1997, **12**, 21-53.
- 30- Barquet N, Domingo P.- Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. Ann Intern Med 1997, **127**, 635-642.
- 31- Mwamba PT, Tshioko KF, Moudi A, et al.- Human monkeypox: Kasai oriental, Zaïre, 1997-1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997, **46**, 304-307.
- 32- Khodakevich L, Szczeniowski M, Manbu-ma-Disu.- The role of squirrels in sustaining monkeypox virus transmission. Trop Geogr Med 1987, **39**, 115-122.
- 33- Downie AW, Fedson DS, St Vincent L, et al.- Haemorrhagic smallpox. J Hyg 1969, **67**, 619-629.

- 34- Capps L, Vermund SH, Johnsen C.- Smallpox and biological warfare : the case for abandoning vaccination of military personnel. Am J Public Health. 1986,**76**,1229-1231.
- 35- Arrese JE, Goffin V, Piérard-Franchimont C.- Ongles sales et mycotoxines. Rev Med Liège 2001,**56**, 38-40.
- 36- Stahl CJ, Green CC, Farnum JB.- The incident at Tuol Chrey : pathological and toxicological examination of a casualty after chemical attack. J Forensic Sci 1985,**30**,317-337.
- 37- Ember LR.- Yellow rain. Chem Eng News 1984,**62**,8-34.
- 38- Seeley TD, Nowicke JW, Meselson M.- Yellow rain. Sci Am 1985, **253**, 128-137.
- 39- Richards CA.- Stachybotrys atra suspected in three infant deaths: 18 others sickened. Infect Dis child 1997,**10**,1-8.

Tableau I . Armes biologiques potentielles par voies respiratoires (R), digestive (D) et cutanée (C). M = maladie, FH = fièvre hémorragique.

Agent biologique	Maladie	Voie d'inoculation	Incubation (jour)
<u>Bactéries</u>			
- <i>Bacillus anthracis</i>	Charbon	R ,D,C	1-6
- <i>Brucella spp</i>	Bucellose	R,C	5-60
- <i>Vibrio cholerae</i>	Cholera	D	1-5
- <i>Burkholderia pseudomallei</i>	Mélioïdose	R	semaines à années
- <i>Yersinia pestis</i>	Peste	R, C	2-6
- <i>Coxiella burnetti</i>	Fièvre Q	R	10-40
- <i>Francisella tularensis</i>	Tularémie	R, C	2-10
<u>Virus</u>			
- <i>Arenaviridae</i>	FH d'Argentine	R	7-14
	FH de Bolivie	R	7-14
	FH de Lassa	R	5-16
- <i>Bunyaviridae</i>	FH de Crimée-Congo	R	3-12
	FH de Corée	R	9-35
- <i>Filoviridae</i>	F vallée du Rift	R	2-5
	M d'Ebola	R,C	3-16
	M de Marburg	R	3-16
- <i>V. de la variole</i>	Variole	R,C	7-17
<u>Toxines-entérotoxines</u>			
- botulinique	Botulisme	R	1-5
- mycotoxines trichotécène		R,D,C	<0.5
- ricin		R,D,C	<0.2
- saphylococcique		R,D	<0.2

Tableau II – Estimation par l’OMS des effets d’une attaque bioterroriste par un aérosol de 50 kg libéré d’un avion sur une ville de 500.000 habitants.

Maladie	Territoire contaminé (km)	Décès	Malades
Fièvre de la vallée du Rift	1	400	35.000
Encéphalite par morsure de tiques	1	9.500	35.000
Typhus	5	19.000	85.000
Brucellose	10	500	100.000
Fièvre Q	>20	500	125.000
Tularémie	>20	30.000	125.000
Charbon	>20	95.000	125.000

Tableau III - Principaux signes cliniques cutanés des fièvres virales hémorragiques.

Fièvre virale hémorragique	Oedème	Exan- thème	Pétéchies	Hémor- ragies	Enan- thème	Ictère
Arenaviridae - FH de Lassa - FH sud-américaines	++		+	+	+	
Bunyaviridae - FH de Crimée-Congo - FH avec syndrome rénal.	+	+	++ ±	+++		
Filoviridae - FH de Marburg - FH d'Ebola		++ ++	+	++ ++	+	
Flavivirus - Dengue - Fièvre jaune - FH de la forêt de Kiasanur		+	+	± +		+