

RECOMMANDATIONS BICHAT* SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MALADIE DU CHARBON LIÉE OU NON À UN ACTE DE BIOTERRORISME

P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras

Task-force sur les menaces biologiques et chimiques, Direction de la santé publique, Commission européenne, Luxembourg

Correspondance: P. Bossi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, courriel: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

La bactérie sporulante *Bacillus anthracis* doit être considérée comme l'une des armes biologiques les plus dangereuses. Les cas récents de maladie du charbon rapportés aux États-Unis en 2001 à la suite d'une dissémination intentionnelle font apparaître la nécessité de pouvoir établir un diagnostic précoce de cette infection. Chez l'homme, la présentation clinique de la maladie est le plus souvent cutanée, et plus rarement pulmonaire ou gastro-intestinale. Le charbon d'inhalation présente un intérêt particulier pour une éventuelle dissémination intentionnelle car il menace le pronostic vital. Un diagnostic et un traitement précoces permettent de réduire sensiblement le taux de mortalité. Le traitement consiste en des doses massives d'antibiotiques et en des soins de soutien. Des mesures d'isolement ne sont pas nécessaires. La prise d'antibiotiques, tels que la ciprofloxacine, durant 60 jours est recommandée pour la prophylaxie post-exposition.

Euro Surveill 2004; 9 (12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-231.asp>

Introduction

Historiquement, le charbon humain est une maladie qui survient après un contact étroit avec un animal ou un produit animal contaminé par la bactérie sporulante *Bacillus anthracis*. La maladie du charbon est une zoonose et son agent est un organisme commensal naturellement présent chez de nombreuses espèces de ruminants herbivores tels que les moutons, les bovins et les chèvres, qui s'infectent en ingérant des spores de *B. anthracis* présentes dans le sol. L'incidence de la maladie du charbon chez les herbivores a considérablement diminué dans les pays développés, mais demeure un réel problème de santé publique dans les pays en développement. L'infection d'animaux sauvages et domestiques par la bactérie a été rapportée en Asie, en Afrique, en Amérique centrale et du Sud, dans certaines régions d'Europe orientale et méridionale, dans les Caraïbes et le Moyen-Orient [1]. Chez l'homme, l'infection résulte le plus souvent d'un contact avec un animal ou un produit animal contaminé par la maladie du charbon, ou d'une exposition directe à *B. anthracis*, par exemple dans un laboratoire. L'une des dernières grandes épidémies humaines de maladie du charbon s'est produite entre 1979 et 1985 au Zimbabwe, où 9 445 cas humains et 141 décès ont été recensés [2]. La plupart des personnes atteintes présentaient la forme cutanée ; seuls quelques très rares cas de la forme gastro-intestinale et huit cas de charbon d'inhalation ont été rapportés au cours de cette épidémie [2].

Maladie du charbon et bioterrorisme

Le charbon est considéré comme l'un des agents biologiques les plus susceptibles d'être utilisés à des fins malveillantes. Les spores de *B. anthracis* peuvent être transmises par aérosolisation. Le charbon d'inhalation entraîne un taux de mortalité élevé et les spores de la bactérie sont très stables dans l'environnement, par rapport à d'autres micro-organismes utilisables comme agents du bioterrorisme [3-10]. L'utilisation du charbon dans la guerre biologique a été observée tout au long de l'histoire. En décembre 1941, le gouvernement britannique a commencé à tester les effets du charbon sur des moutons dans l'île de Gruinard, en Écosse.

En 1945, l'armée japonaise avait stocké 400 kg de spores de *B. anthracis* pour les utiliser dans des bombes. Il a été estimé que l'aérosolisation de 50 kg de spores de *B. anthracis* sur une zone urbaine de 5 millions d'habitants pourrait en contaminer 250 000 et en tuer 100 000 [11]. Les États-Unis, comme d'autres pays, ont étudié activement les spores de *B. anthracis* comme arme biologique dans les années 50 et 60, comme l'a par exemple montré l'aérosolisation accidentelle de spores de *B. anthracis* dans un centre militaire de microbiologie à Sverdlovsk, en ex-URSS, en avril 1979 [9, 12]. Cet incident représente la plus grande épidémie de charbon d'inhalation rapportée au XX^e siècle. Des cas de contamination animale ont été rapportés à plus de 50 km de distance de ce centre.

Au cours de la première guerre du Golfe, il a été établi que l'Irak menait des travaux de recherche et développement sur la maladie du charbon. En 1990, l'Irak était en possession de 50 bombes de type R400 et de 10 SCUD contenant des spores de la maladie du charbon. Ce pays a produit 8 500 litres de spores concentrées.

En 2001, 22 cas de maladie du charbon liés à un acte bioterroriste ont été rapportés aux États-Unis: 11 cas confirmés dans sa forme respiratoire, sept cas confirmés et quatre suspectés dans sa forme cutanée [13,14]. En mars 2002, un laborantin travaillant au Texas a présenté un charbon cutané, après exposition à une surface contaminée dans un laboratoire [15].

Aucun autre cas de maladie du charbon liée à un acte bioterroriste ou épidémie consécutive à une dissémination intentionnelle n'a été rapporté dans la littérature, même si des membres de la secte japonaise Aum Shinrikyo ont tenté à plusieurs occasions, en vain, de répandre des spores de *B. anthracis* sur Tokyo, avant l'attaque au gaz sarin [9].

Chez l'homme, la présentation clinique de la maladie est le plus souvent cutanée, et plus rarement pulmonaire ou gastro-intestinale. Le charbon d'inhalation demeure la forme la plus létale de la maladie et présente un intérêt particulier pour une éventuelle dissémination intentionnelle [13, 16-19]. Cependant, des cas de charbon cutané sont également liés à la dissémination intentionnelle de l'agent, comme cela s'est produit en 2001 aux États-Unis [14]. Aucun cas de

transmission interhumaine du charbon d'inhalation n'a jamais été rapporté [1].

Caractéristiques microbiologiques

B. anthracis est une espèce du genre *Bacillus*, de grande taille (de 1 à 1,5 µm de diamètre sur 3 à 10 µm de longueur), aérobic, Gram positif, non hémolytique sur gélose au sang, sporulante, immobile, aux extrémités carrées et concaves [20,21]. Ce bacille forme des spores de 1 µm de diamètre, qui sont résistantes à la sécheresse, à la chaleur, à la lumière ultraviolette, aux rayons gamma et à de nombreux désinfectants [20]. La spore de *B. anthracis* peut rester viable et infectieuse dans l'environnement durant des décennies. Poussant facilement sur tous les milieux ordinaires à 37°C, *B. anthracis* donne des colonies de 4 à 5 mm, de couleur gris-blanche, de type R, qui présentent des saillies caractéristiques en forme de virgule ou de queue de comète.

B. anthracis possède deux principaux facteurs de virulence (capsule et toxines) codés par deux plasmides. Les bactéries peuvent échapper au système immunitaire en produisant une capsule antiphagocytaire. La capsule est constituée d'acide poly-D-glutamique qui aide à protéger le bacille contre l'ingestion par les phagocytes [21]. La virulence de *B. anthracis* est également déterminée par la synthèse de trois protéines (antigène protecteur: PA ; facteur létal: LF et facteur oedémateux: EF) qui s'unissent deux à deux pour former deux exotoxines qualifiées de toxine létale (PA+LF) et de toxine oedémateuse (PA+EF) [20]. La toxine létale et la toxine oedémateuse ont toutes deux besoin de la participation d'une protéine de transport commune (PA). Ces toxines provoquent une nécrose locale et un oedème extensif.

Manifestations cliniques

La maladie du charbon, chez l'homme, se présente sous trois grandes formes cliniques selon la porte d'entrée de l'infection (contact cutané, inhalation ou ingestion). Dans les scénarios de dissémination intentionnelle lors d'une attaque bioterroriste, on estime que la propagation des bactéries se ferait généralement par aérosol, ce qui fait du charbon d'inhalation la forme la plus commune de la maladie, bien que les événements récents aux États-Unis montrent que d'autres formes cliniques (notamment cutanée) doivent être envisagées (TABLEAU I).

Charbon d'inhalation

Les spores aérosolisées de *B. anthracis* peuvent rester coincées dans les voies aériennes supérieures. Néanmoins, des spores de 2 à 3 µm peuvent passer à travers les bronches pour gagner les alvéoles puis être transportées par voie lymphatique jusqu'aux ganglions hilaires et médiastinaux, où la germination du bacille peut débuter [22,23,33,34].

Les spores ne germent pas obligatoirement immédiatement et peuvent rester à l'état végétatif chez l'hôte pendant plusieurs semaines après l'inhalation. Une germination survenant jusqu'à 98 jours après l'inhalation a été rapportée chez des primates non humains [24]. Les très longues périodes d'incubation décrites pour l'épidémie de Sverdlovsk sont également attribuées à une germination tardive [12]. Il a été suggéré que l'administration d'antibiotiques, non efficaces sur les spores ou sur les formes non végétatives de *B. anthracis*, pouvait prolonger la période d'incubation [1]. Les spores ne germinent et ne débutent leur réplication qu'après avoir été phagocytées par les macrophages alvéolaires. Au cours de la réplication bactérienne, il y a production et sécrétion de toxines responsables de la nécrose hémorragique des adénopathies médiastinales, de l'oedème et de la nécrose d'autres organes [9].

L'examen clinique ou post mortem ne révèle pas de bronchopneumonie typique. Une méningite hémorragique se développe fréquemment et peut être observée chez jusqu'à 50% des patients. La durée médiane séparant l'exposition des premiers signes cliniques est de 4 jours environ (fourchette de 1 à 6 jours). Toutefois, chez l'homme, des cas ont été rapportés entre 2 à 43 jours après l'exposition [12,25]. Pour les cas de charbon d'inhalation rapportés aux États-Unis en 2001, l'incubation médiane était de 7 jours [13]. La durée de l'incubation serait inversement proportionnelle à la quantité de spores de *B. anthracis* inhalée [1]. La dose minimale infectieuse par la voie respiratoire est de l'ordre de 8 000 à 50 000 spores, bien qu'elle puisse être nettement moindre chez certaines personnes [7,1].

En l'absence d'un indice de suspicion élevé chez le clinicien, un diagnostic précoce est très difficile, voire impossible. Les premiers signes, non spécifiques, sont indifférenciables d'une foule d'autres affections. La présentation clinique classique est biphasique. La maladie débute par des symptômes non spécifiques tels que fièvre modérée, toux sèche, myalgies, dyspnée, céphalées, vomissements, frissons, faiblesse, douleurs abdominales, malaise, douleur thoracique, qui évoquent une infection virale des voies respiratoires supérieures [9,13]. L'examen physique ne montre généralement rien de particulier. Toutefois, l'auscultation pulmonaire objective parfois, et de façon bilatérale, une diminution du murmure vésiculaire, des ronchus et/ou des râles inspiratoires [17-19]. À ce stade, les examens de laboratoire ne sont pas spécifiques (hyperleucocytose et hémococoncentration) [13,17].

Cette première phase dure deux à trois jours. Chez certains patients, une brève période de rémission apparente peut être notée à ce moment, ce qui complique le diagnostic. Puis habituellement, la seconde phase débute très brutalement, avec une fièvre soudaine s'accompagnant de frissons, une dyspnée aiguë, des douleurs rétrosternales, une diaphorèse, une cyanose et un choc septique [17]. La détresse respiratoire nécessite généralement une ventilation artificielle. Certains patients présentent un stridor dû à une compression extrinsèque de la trachée par adénopathies, élargissement du médiastin, oedème sous-cutané du thorax et du cou. L'auscultation pulmonaire peut mettre en évidence une diminution du murmure vésiculaire, des sifflements diffus, des crépitations, râles et/ou ronchus, et des épanchements pleuraux, le cas échéant. À ce stade-ci non plus, les examens de laboratoire ne sont pas spécifiques (hyperleucocytose, hémococoncentration, acidose métabolique avec hypoxémie, azotémie, élévation des taux d'amylase et de transaminase, coagulation intravasculaire disséminée) [13,17-19]. À ce stade, la radiographie pulmonaire montre le plus souvent un élargissement du médiastin lié aux adénopathies médiastinales et à l'hémorragie médiastinale, des épanchements pleuraux et un infiltrat périhilaire bilatéral progressif [13,17,18]. La tularémie, provoquée par un autre agent du bioterrorisme bénéficiant d'un degré élevé de priorité, peut donner lieu à des adénopathies médiastinales aiguës similaires [20].

Le scanner thoracique peut mettre en évidence des infiltrats ou des atelectasies parenchymateux, un épanchement pleural bilatéral massif, un élargissement médiastinal avec infiltration complète des plans graisseux médiastinaux, un épaississement de la muqueuse bronchique, une compression des vaisseaux périhilaires, et une nécrose hémorragique d'adénopathies [13,17,18]. Un échocardiogramme peut mettre en évidence un épanchement péricardique [18]. À ce stade, jusqu'à 50% des patients présentent une méningite hémorragique.

Le traitement peut être efficace dans les premiers stades, mais dès l'apparition des symptômes respiratoires, il est trop tard

pour qu'il ait un quelconque effet et dans près de 90% des cas, le décès survient dans les 24 à 72 heures, malgré un traitement agressif [12,14,17]. Habituellement, la mort survient 7 jours après l'apparition des symptômes [16,18]. À Sverdlovsk, en 1979, 68 des 79 patients qui présentaient un charbon d'inhalation sont décédés [12]. Dans les cas rapportés aux États-Unis, en octobre-novembre 2001, le taux de mortalité des patients atteints de charbon d'inhalation était nettement inférieur, plus proche de 50%, probablement grâce aux nets progrès de la médecine de réanimation et à un traitement antibiotique agressif [13]. Aucune transmission interhumaine de la forme respiratoire n'a été rapportée à ce jour.

Charbon cutané

La forme cutanée de la maladie du charbon représente 95% des cas d'infection naturelle par *Bacillus anthracis*, le nombre de cas étant estimé à 2 000 par an dans le monde [9]. La présentation clinique du charbon cutané est caractéristique. Toutefois, en l'absence de cas fréquents dans les pays développés, des médecins ne connaissant pas bien cette maladie pourrait passer à côté du diagnostic. La forme cutanée survient après contact avec des matériaux contaminés par des spores ou des produits animaux infectés (par exemple viande contaminée, laine, peaux, cuir et os ou poils d'animaux infectés). L'infection nécessite une lésion cutanée préalable (coupure ou abrasion existante). De rares cas de contamination à partir de piqûres de certains insectes ont été rapportés [2,16,21]. La bactériémie constitue une complication très rare. Une exposition directe à des sécrétions de lésions cutanées humaines peut déboucher sur une infection cutanée secondaire, bien que ce soit très rare. Bien que toutes les aires cutanées puissent être atteintes, les zones d'exposition le plus souvent touchées sont les bras, les mains, les doigts, le visage et le cou. La période d'incubation varie de 1 à 5 jours après l'exposition cutanée, bien que la lésion primaire puisse survenir jusqu'à 12 jours après [9,13,21]. Après germination des spores au niveau du tissu cutané, la production de toxines entraîne un oedème local. La lésion primaire est habituellement une petite papule ou macule prurigineuse et indolore, comparable à une piqûre d'insecte. Puis, dans les 24 à 36 heures, une vésicule (1 à 3 cm de diamètre) apparaît et évolue vers une ulcération arrondie. Deux à six jours plus tard apparaît une escarre noire caractéristique entourée par un oedème local extensif et de nombreuses vésicules violacées. L'oedème périlésionnel est en général beaucoup plus important que ne le voudrait la taille de la lésion. Puis l'escarre se dessèche, se détache et tombe en 1 à 3 semaines sans complication ni cicatrice dans 80 à 90% des cas [21].

La forme cutanée de la maladie du charbon n'est pas fébrile. Il n'y a pas de liquéfaction ou de formation d'abcès, ce qui indique que les lésions sont non suppuratives. La fièvre est signe d'infection secondaire (*Staphylococcus* ou *Streptococcus*) ou d'infection systémique due à une bactériémie (20% des patients non traités par antibiotiques) [16]. Une lymphangite et une adénopathie douloureuse peuvent survenir, avec des symptômes systémiques associés, tels que malaise et céphalées.

L'antibiothérapie ne diminue que le risque d'évolution vers une infection systémique, sans modifier l'évolution naturelle de la lésion cutanée [9]. Sous antibiothérapie, les décès dus au charbon cutané sont rares (<1 %). En l'absence d'antibiotiques, le taux de mortalité pourrait atteindre pas moins de 20% lorsque l'infection devient systémique.

Charbon gastro-intestinal

Deux présentations cliniques sont habituellement décrites: la forme abdominale et la forme oropharyngée, dont aucune n'a été rapportée à la suite d'une dissémination intentionnelle de l'agent du charbon.

La forme gastro-intestinale est très rarement rapportée et survient à la suite du dépôt de spores ou de formes végétatives du bacille dans le tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur après ingestion de viande contaminée crue ou pas assez cuite. Des épidémies sont rapportées en Afrique et en Asie chez des patients qui ont consommé de la viande contaminée [9]. Aucune information n'est disponible concernant les risques de contamination directe de denrées alimentaires par des spores de *B. anthracis* utilisées en tant qu'arme biologique. Les premiers signes cliniques débutent 2 à 7 jours après l'ingestion de spores et ne sont pas spécifiques [22]. Ces symptômes sont les suivants: nausées, vomissements, perte d'appétit, malaise, fièvre et douleurs abdominales liées à l'inflammation aiguë du tube digestif. Des ulcérations sont fréquentes au niveau de l'iléon terminal et du caecum. Les signes cliniques progressent rapidement vers une forte diarrhée hémorragique, un abdomen aigu et un sepsis [26]. Des ulcérations gastriques avec hématomé, une nécrose hémorragique des adénopathies mésentériques et une ascite massive peuvent compléter le tableau. Enfin apparaît une toxémie, avec choc septique, cyanose et décès. Un diagnostic précoce est difficile et le taux de mortalité est très élevé (>50%). Le diagnostic différentiel est établi par rapport à des maladies s'accompagnant d'une gastro-entérite sévère, telles que la shigellose, la salmonellose et une gastro-entérite due à *Yersinia*. Le délai qui s'écoule entre le début des signes cliniques et le décès est généralement court (2 à 5 jours).

Forme oropharyngée

La forme oropharyngée est encore plus rare. Les signes cliniques associent fièvre, oedème et adénopathies cervicales, dysphagie, mal de gorge et dyspnée. Des ulcérations recouvertes par de fausses membranes peuvent être observées dans la cavité buccale au niveau du mur postérieur, du palais dur et des amygdales [27]. Les symptômes pourraient faire penser à une angine streptococcique sévère. Cette présentation clinique est très rare; la plupart des patients décèdent de toxémie et de choc septique.

Méningite

N'importe quelle forme de la maladie du charbon peut se compliquer d'une méningite, dès lors qu'il existe une bactériémie. Cette méningite est quasiment toujours fatale, malgré une thérapie agressive. La symptomatologie est celle d'une méningite commune. Dans la plupart des cas, le liquide céphalo-rachidien (LCR) est hémorragique. La coloration de Gram effectuée sur le LCR peut mettre en évidence une grande quantité de leucocytes polymorphonucléaires (>4 000/mm³), une élévation de la protéinorachie, une hypoglycorachie et de nombreux grands bacilles à Gram positif, encapsulés [28].

Diagnostic

Le diagnostic clinique est aisé en cas de charbon cutané, mais est difficile pour les autres formes de la maladie, dont l'évolution est très rapide. Les définitions de cas relatives aux cas suspectés ou confirmés, ainsi qu'aux cas dus à une dissémination intentionnelle, sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Les échantillons biologiques doivent être prélevés avant le début de l'antibiothérapie, car une dose d'antibiotiques peut inhiber la culture de ces échantillons. Une coloration de Gram doit être effectuée à partir de liquide vésiculaire de lésions

cutanées ou d'épanchement pleural, de LCR ou de liquide d'ascite [3-10]. En cas de suspicion de charbon cutané, une biopsie à l'aiguille peut également être réalisée en vue d'une analyse immunohistochimique.

Le test microbiologique le plus utile reste l'hémoculture classique. Il y a lieu de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des bactéries en vue de mettre en évidence l'existence naturelle d'espèces résistantes ou une éventuelle manipulation génétique avant la dissémination intentionnelle. Un diagnostic initial de maladie du charbon peut également être posé en cas de cultures positives de LCR, de liquide pleural, de biopsies pleurales ou bronchiques, ou de lésions cutanées. Le taux de cultures tissulaires positives est peu élevé [16]. Il est peu probable que la culture des expectorations et la coloration de Gram permettent de diagnostiquer un charbon d'inhalation, vu l'absence fréquente de pneumopathie franche.

Une identification rapide de *B. anthracis* peut être réalisée par immunofluorescence directe et par lyse par le phage gamma. Des tests diagnostiques de confirmation tels que l'amplification génomique (Polymerase Chain Reaction ou PCR) peuvent également être utilisés et peuvent faciliter un diagnostic précoce [3-10]. La détermination des anticorps par ELISA peut donner des résultats positifs pour des échantillons de sérum de convalescent. L'utilisation de tests sérologiques n'a donc qu'un intérêt rétrospectif. La valeur prédictive des prélèvements nasaux par écouvillon pour le diagnostic ou après exposition à des spores de *B. anthracis* est inconnue. Un résultat négatif en culture n'indique pas que le patient n'a pas été exposé à *B. anthracis*.

En cas de charbon d'inhalation, l'examen post-mortem révèle une nécrose hémorragique des adénopathies médiastinales, des épanchements pleuraux et, dans 50% des cas, une méningite hémorragique. Il n'y a généralement pas de signe de pneumopathie.

Traitement

De nombreuses recommandations ont été publiées pour le traitement et la prophylaxie de la maladie du charbon [4-10,29,30]. Les recommandations thérapeutiques pour l'homme reposent sur des données historiques et des résultats in vitro (TABLEAU IV). Le placement en chambre individuelle des patients atteints de charbon d'inhalation n'est pas nécessaire. En cas de forme cutanée, il est conseillé au personnel soignant d'observer les précautions d'usage avec gants (une transmission interhumaine est théoriquement possible les premiers jours avant que l'antibiothérapie ne stérilise la lésion cutanée).

Historiquement, la pénicilline représentait le traitement de référence pour la maladie du charbon [9]. Elle est encore approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA), en tant qu'alternative au traitement de première intention d'une infection respiratoire due à l'agent du charbon, lorsque la souche est sensible à ce médicament [29]. Cependant, des souches de *B. anthracis* sont naturellement résistantes à la pénicilline. De plus, il pourrait ne pas être trop difficile de rendre la bactérie résistante à la pénicilline par des manipulations en laboratoire. Des bactéries *B. anthracis* présentes à l'état naturel, résistantes à de multiples antibiotiques, ont été produites dans différents laboratoires (résistance à la pénicilline, à la doxycycline, au chloramphénicol, aux macrolides et à la rifampicine) [20]. À notre connaissance, aucun cas de résistance aux quinolones de *B. anthracis*, in vitro ou in vivo, n'a jamais été rapporté. C'est pourquoi la ciprofloxacine est le traitement de première intention recommandé, en raison de sa facilité d'administration, de son bon profil d'innocuité et de son

activité prévisible. Les alternatives thérapeutiques sont l'amoxicilline et la doxycycline lorsque leurs sensibilités ont été confirmées. Ces médicaments provoquent moins d'effets secondaires, mais peuvent induire une résistance à *B. anthracis*. Malgré l'absence d'études, il est recommandé d'utiliser un ou deux antibiotiques supplémentaires en cas de charbon d'inhalation (rifampicine, chloramphénicol, clindamycine, clarithromycine, érythromycine, gentamicine, streptomycine ou vancomycine) [29]. *B. anthracis* est résistante aux céphalosporines à large spectre, au céfuroxime, à l'aztréonam et au triméthoprim-sulfaméthoxazole. La durée du traitement pour le charbon d'inhalation est de 60 jours (8 semaines). La forme cutanée ne se traite que pendant 7 à 10 jours.

Les mêmes antibiotiques sont recommandés pour la prophylaxie post-exposition. La prise de ciprofloxacine par voie orale constitue également le traitement de référence pour le traitement prophylactique des personnes vulnérables au charbon d'inhalation et doit durer au minimum 60 jours, à moins que l'exposition n'ait été exclue. Il a été démontré qu'un traitement antibiotique débutant un jour après l'exposition à un aérosol mortel pouvait réduire sensiblement la mortalité [31].

Au Royaume-Uni, il n'existe qu'un seul vaccin sous licence pour cet usage. Ce vaccin, fabriqué à partir de surnageant de culture, est produit par le centre de Porton Down de l'Agence britannique pour la protection de la santé. Sa formule est similaire à celle du vaccin américain [36]. Le vaccin humain contre la maladie du charbon sous licence aux États-Unis consiste en un filtrat stérile non infectieux d'une culture, traitée à la formaline, d'une souche atténuée de *B. anthracis*, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, utilisé comme adjuvant [32]. Il est rare que ce vaccin provoque de graves effets secondaires chez l'homme [32]. Le vaccin américain est administré en six injections sous-cutanées : après la dose initiale, les injections sont faites à 2 et 4 semaines et à 6, 12 et 18 mois (l'immunité conférée par la vaccination est de courte durée). Le vaccin britannique est administré en quatre injections intramusculaires - à 0, 3 et 6 semaines, et à 6 mois après la première dose (rappel) - suivies de rappels annuels. L'efficacité du vaccin contre la maladie du charbon a été établie chez des singes [32]. Il a été démontré chez ces singes que ce vaccin assurait une protection complète contre un aérosol de *B. anthracis* à la semaine 8 suivant l'exposition et une protection à 88% à la semaine 100. Ce vaccin a été administré à plus de 500 000 militaires américains. Il semblerait que la vaccination, couplée à une antibiothérapie, permette de réduire la durée du traitement antimicrobien post-exposition recommandé (30 à 45 jours) [20].

Les deux produits actuellement disponibles peuvent être considérés comme des vaccins de première génération, qui nécessitent des améliorations. Un rapport récent sur le vaccin existant a conclu au besoin urgent d'un vaccin amélioré, tout en reconnaissant que le vaccin actuel était acceptable et sans danger et assurait à l'homme une protection efficace contre la maladie du charbon [35]. Ce vaccin amélioré ne devrait pas provoquer de réactions locales sévères, ni de réactions systémiques sévères. En outre, il ne devrait nécessiter que 2 ou 3 injections, garantir une protection d'une durée minimale d'un an et rester stable pendant de longues périodes, pour permettre la constitution de stocks. Des essais cliniques portant sur l'innocuité et l'efficacité d'un nouveau vaccin contre la maladie du charbon, à base de l'antigène protecteur recombinant, ont été récemment lancés aux États-Unis [37].

En conclusion, la bactérie sporulante *B. anthracis* doit être considérée comme l'une des armes biologiques les plus susceptibles d'être utilisées et de semer la terreur ou d'entraîner le plus grand nombre de décès. Les cas récents de maladie du charbon liés à un acte de bioterrorisme rapportés aux États-Unis en 2001 font apparaître la nécessité de pouvoir établir un diagnostic précoce de cette infection. Le charbon d'inhalation menace le pronostic vital, et un diagnostic et un traitement précoces permettent de réduire sensiblement le taux de mortalité. Cette forme de la maladie débute par des symptômes non spécifiques suivis, après 2 à 3 jours, par l'apparition brutale d'une détresse respiratoire aiguë, qui est rapidement fatale. Le traitement consiste en des doses massives d'antibiotiques et en des soins de soutien.

Références

- Centers for Disease Control and Prevention. Use of anthrax vaccine in the United States; recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 2000; 4: RR-15
- Davies J. A major epidemic of anthrax in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1982; 28: 291-8
- Centers for Disease Control and Prevention. Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001; 50: 893-7
- Maladie du charbon : www.afssaps.sante.fr
- Anthrax in www.iph.gov.be/epidemio/
- Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5042a1.htm
- Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management –United States 1998. *MMWR* 1999;48: 69-74.
- Anthrax; Interim PHLS guidelines for action in the event of a deliberate release. www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
- Inglesby T, O'Toole T, Henderson D et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002 ; 287 : 2236-52
- Protocol for dealing with suspected anthrax in Ireland. Dec 2001. www.doh.ie
- Santé publique et armes chimiques et biologiques. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé; 1970.
- Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994; 266: 1202-8
- Jernigan J, Stephens D, Ashford D et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 933-44
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax-Connecticut, 2001. *MMWR* 2001; 50: 1077-9
- Suspected cutaneous anthrax in a laboratory worker-Texas 2002. *MMWR* 2002; 51: 179-81
- Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; 341: 815-26
- Borio L, Frank D, Mani V et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: report of 2 patients. *JAMA* 2001; 286: 2554-9
- Mina B, Dym JP, Kuepper F et al. Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. *JAMA* 2002; 287: 858-62
- Barakat L, Quentzel H, Jernigan J et al. Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman. *JAMA* 2002; 287: 863-8
- Swartz M. Current concepts: recognition and management of anthrax-an update. *N Engl J Med* 2001; 345: 1621-6
- Pile J, Malone J, Eitzen E, Friedlander A. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med* 1998; 158: 429-34
- Ross JM. The pathogenesis of anthrax following the administration of spores by the respiratory route. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73: 485-94
- Fritz D, Jaax N, Lawrence W et al. Pathology of experimental inhalation anthrax in the rhesus monkey. *Lab Invest* 1995; 73: 691-702
- Glassman H. Industrial inhalation anthrax. *Bacteriol Rev* 1966; 30: 657-9
- Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *MMWR* 2001; 50: 941-8
- Sirisanthana T, Brown A. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 649-51
- Tekin A, Bulut N, Unal T. Acute abdomen due to anthrax. *Br J Surg* 1997; 84: 813
- Bush L, Abrams B, Beall A, Johnson C. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 1607-10
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Juillet 2002; www.emea.eu.int
- Bell D, Kozarsky P, Stephens D. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 222-5
- Friedlander A, Welkos S, Pitt M et al. Post exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; 167: 1239-43
- Friedlander A, Pittman P, Parker G. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. *JAMA* 1999; 282: 2104-6
- Schafazand S, Doyle R, Ruoss S, Weinacker A, Raffin T. Inhalational anthrax: epidemiology, diagnosis and management. *Chest* 1999; 116: 1369-76
- Bartlett J, Inglesby T, Borio L. Management of anthrax. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 851-8
- Joellenbeck LM, Zwanziger LL; Durch JS and Strom BL (Editors) *Committee to assess the safety and efficacy of the anthrax vaccine, Medical Follow Up Agency*. The Anthrax Vaccine. Is it safe? Does it work? Institute of Medicine, (2002) 288 pages
- www.camr.org.uk
- www.niaid.nih.gov/newsroom/releases/anthraxvacc.htm
- Décision de la Commission du 19 mars 2002. Définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil. *Journal officiel des Communautés européennes*. JO L 86 du 3.4.2002, p. 44
- Décision de la Commission du 17 juillet 2003 modifiant la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil et la décision 2000/96/CE en ce qui concerne les maladies transmissibles énumérées dans ces décisions et modifiant la décision 2002/253/CE en ce qui concerne les définitions de cas pour les maladies transmissibles. *Journal officiel de l'Union européenne*. JO L 184 du 23.7.2003, pp. 35-39

* **BICHAT**, la task-force sur les menaces biologiques et chimiques de la Commission européenne, a élaboré cette série de recommandations, qui peuvent servir de base aux orientations établies par les autorités nationales et peuvent également être utilisées directement par les cliniciens, les médecins généralistes et les spécialistes lorsqu'ils ont affaire à des patients infectés par des agents susceptibles de provenir d'une dissémination intentionnelle d'agents biologiques. Réf.: Bossi P, Van Loock F, Tegnell A, Gouvras G. Les recommandations BICHAT sur la prise en charge clinique lors d'un acte de bioterrorisme. *Euro Surveill*. 2004; 9(12) <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-230.asp>

Note de l'éditeur : les recommandations cliniques présentées ici ont été examinées par la task-force et par deux experts désignés par chaque État membre de l'Union européenne. Cet examen s'est achevé fin février 2003. Les recommandations révisées ont été soumises au comité de

sécurité sanitaire, qui les a approuvées en avril 2003 et a accepté leur publication dans une revue de grande diffusion afin de toucher le plus vaste public possible. Le contenu des présentes recommandations a été amélioré lors du processus éditorial d'Eurosurveillance..

TABLEAU 1

Résumé de la description clinique et des critères de laboratoire pour le diagnostic de la maladie du charbon

Description clinique
◦ Période d'incubation de 1 à 6 jours, en général ◦ Signes physiques non spécifiques
Charbon d'inhalation
◦ Après inhalation de <i>B. anthracis</i> et un bref prodrome, apparition d'une détresse respiratoire fébrile aiguë, accompagnée d'hypoxie, de dyspnée et de constatation radiologique d'élargissement du médiastin
Charbon cutané
◦ Lésion cutanée avec apparition d'une papule, puis d'une vésicule et enfin d'une escarre noire entourée d'un oedème. La lésion est généralement indolore mais elle peut s'accompagner de troubles constitutionnels (fièvre et malaise)
Charbon gastro-intestinal
◦ Après consommation d'un aliment cru contaminé, syndrome de fortes douleurs abdominales, diarrhée, fièvre et septicémie

TABLEAU 2

Définitions de cas relatives aux cas suspectés ou confirmés

Définitions des cas
◦ Possible: s.o. ◦ Probable: un cas probable est défini comme étant: - un cas de maladie, compatible avec la description clinique, sans isolement de <i>B. anthracis</i> et sans autre diagnostic, mais avec résultats d'un test de laboratoire à l'appui d'une infection à <i>B. anthracis</i> - un cas, compatible avec la description clinique, de charbon épidémiologiquement lié à une exposition environnementale confirmée, mais sans résultats de laboratoire corroborant une infection à <i>B. anthracis</i> ◦ Confirmé: cas compatible avec la description clinique et confirmé en laboratoire.

s.o.: sans objet

Source: [38,39]

TABLEAU 3

Définition de cas de relative à une dissémination intentionnelle de l'agent du charbon

Dissémination intentionnelle
• >1 cas confirmé de charbon d'inhalation • >1 cas confirmé de charbon cutané chez des personnes qui ne sont pas en contact de façon régulière avec des animaux ou des peaux d'animaux • >2 cas suspectés de charbon liés dans le temps et dans l'espace, en particulier des groupes de maladies ayant un lien géographique, selon un schéma pour la direction du vent

Source: [38,39]

TABLEAU 4

Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition du charbon d'inhalation/intestinal

		Traitement des cas suspectés ou confirmés de charbon d'inhalation/intestinal (60 jours)	Prophylaxie post-exposition (60 jours)
Adultes Femmes enceintes	Première intention	Ciprofloxacine: 400 mg IV 2x/j. avec relais par 500 mg per os 2x/j.	Ciprofloxacine: 500 mg per os 2x/j.
Il est recommandé, dans la mesure du possible, de cesser l'allaitement.	Alternative à la ciprofloxacine	- Ofloxacine: 400 mg IV 2x/j. avec relais par 400 mg per os 2x/j. - Lévofloxacine: 500 mg IV 1x/j., avec relais par 500 mg per os 1x/j.	- Ofloxacine: 400 mg per os 2x/j. - Lévofloxacine: 500 mg per os 1x/j.
	Alternative au traitement de première intention et suivi, lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée Alternative au traitement prophylactique de première intention, lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée	- Doxycycline: 100 mg IV 2x/j. avec relais par 100 mg 2x/j. per os - Pénicilline G: 2,4 à 3 millions IV, 6x/j. - Amoxicilline: 1 g IV 3x/j., avec relais par 500 mg per os 3x/j.	- Doxycycline: 100 mg 2x/j. per os - Amoxicilline: 500 mg per os 3x/j.
Enfants	Première intention	Ciprofloxacine: 10-15 mg/kg IV 2x/j. avec relais par 10-15 mg/kg per os 2x/j.	Ciprofloxacine: 10-15 mg/kg per os 2x/j.
	Alternative au traitement de première intention et suivi, lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée Alternative au traitement prophylactique de première intention, lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée	- Doxycycline: . > 8 ans et > 45 kg: idem doses adultes . > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans: 2,2 mg/kg IV 2x/j. avec relais par 2,2 mg/kg per os 2x/j. (max. 200 mg/j.) - Pénicilline G: . > 12 ans: 2,4 à 3 millions IV, 6x/j. . < 12 ans: 30 mg/kg IV, 4x/j. - Amoxicilline: 80 mg/kg/j. IV en 3 perfusions, avec relais par 80 mg/kg/j. per os en 3 prises	- Doxycycline: . > 8 ans et > 45 kg: idem doses adultes . > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans: 2,2 mg/kg per os 2x/j. (max. 200 mg/j.) - Amoxicilline: 80 mg/kg/j. per os en 3 prises

Source: [29]