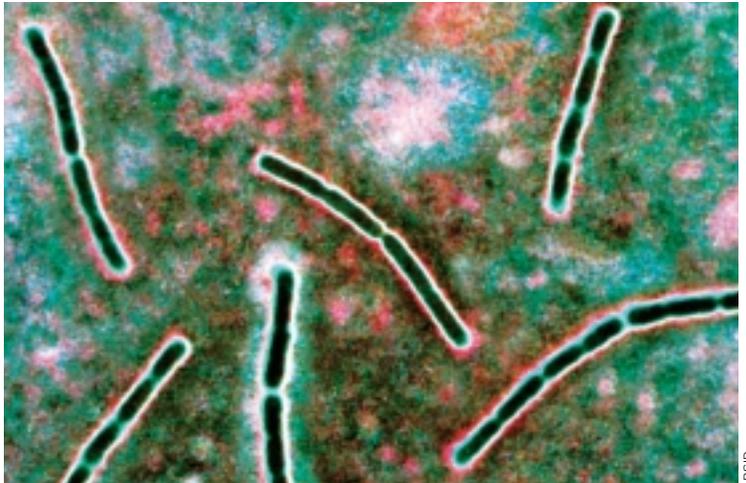


Si nous devons aller au charbon...

Dr Linda Sitruk

Le charbon est redevenu une maladie à déclaration obligatoire. Indispensable en ces temps d'inquiétude armée. Mais qui se souvient du charbon ? Revue de détails de cette maladie qui a même disparu des manuels d'infectiologie. Un numéro vert est à la disposition du corps médical : 0800 240 250 au ministère de la Santé.



BSIP

LES Etats-Unis comptaient mardi dernier quatorze cas connus de personnes contaminées par le bacille du charbon (« anthrax » en anglais), dont cinq ont développé la maladie. En France, une vingtaine d'alertes à la lettre suspecte a déclenché un vent de panique. Aucun cas de contamination avérée n'était à compter mardi dernier. Le gouvernement a lancé un nouveau plan de lutte contre le bioterrorisme, baptisé Biotox [voir le *Généraliste* n° 2143 du mardi 9 octobre]. Aux côtés du contrôle accru de l'eau de boisson, de mesures pour accueillir un grand nombre de malades, figure l'indispensable renforcement du système d'alerte et de surveillance des maladies infectieuses.

Parmi les nombreux agents bactériologiques utilisables en tant qu'armes, le charbon est l'ennemi numéro un. « Parce que la bactérie

responsable est résistante, sa sporulation lui permet de persister des années durant dans le sol. Contrairement aux formes cutanées — les plus fréquentes et d'origine épizootique —, qui se soignent assez facilement, les formes pulmonaires et digestives sont redoutables », explique le Pr Jacques Frottier, ancien chef de service de maladies infectieuses (hôpital Saint-Antoine, Paris).

Car si le charbon est une zoonose connue depuis l'Antiquité, atteignant essentiellement les herbivores et l'homme de manière accidentelle, « *il s'agit d'une arme biologique efficace en raison de la relative facilité à disséminer les spores de Bacillus anthracis par aérosols et de la gravité de l'infection,* explique le Dr Thierry Debord, infectiologue à l'hôpital militaire Bégin (Saint-Mandé). *Le charbon pulmonaire est fatal dans plus de 95 % des cas ».*

Des spores particulièrement résistantes

Bacillus anthracis est un bacille à Gram positif, immobile, sporulé et capsulé. C'est un bacille aéro-anaérobie qui pousse en vingt-quatre heures sur les milieux ordinaires, incubés sous atmosphère normale.

« *C'est une bactérie redoutable parce que résistante* », assure le Pr Jacques Frottier. En effet, la spore survit dans le sol durant de longues périodes (la survie des spores est de l'ordre d'une centaine d'années, mais des spores dont l'âge a été estimé à deux cents ans ont permis l'obtention de la forme végétative). Cette résistance explique la persistance de la maladie dans certaines régions (« champs maudits ») ou sa résurgence lorsque des spores enfouies remontent à la surface à la faveur de

grands travaux (drainage, construction de routes...).

La sporulation nécessite une température comprise entre 15 et 42 °C, une atmosphère humide et la présence d'oxygène. Ce dernier impératif conduit à interdire l'autopsie des animaux morts de charbon (sauf dans des locaux spécialement équipés) et à obturer les orifices naturels des cadavres afin d'éviter l'exposition des bacilles à l'oxygène de l'air, la sporulation et la dissémination des spores. En revanche, en l'absence d'ouverture du cadavre, les germes de putréfaction provoquent une anaérobiose inhibant toute sporulation et conduisant à la mort des bactéries. Ainsi, expérimentalement, il n'est plus possible d'isoler *Bacillus anthracis* d'un cadavre cinq jours après la mort.

La résistance des spores à divers agents physiques ou chimiques est variable selon les souches, selon les circonstances de la sporulation et selon le milieu où les spores sont présentes. Globalement, on préconise pour la destruction des spores :

- la chaleur sèche : 120 à 140 °C pendant trois heures ;
- la chaleur humide : 121 °C pendant dix minutes ;
- le formol à 5 % pendant quatre heures ;
- le glutaraldéhyde à 2 % pendant deux heures ;
- l'eau oxygénée à 3 % pendant une heure ;
- l'acide peracétique à 0,6 % pendant une heure ;
- l'eau de Javel concentrée.

Géographie

Le charbon n'a plus une importance économique majeure dans de nombreux pays développés, même si quelques foyers sont susceptibles d'apparaître occasionnellement. Ainsi, deux foyers ont été décrits en France en 1997 :

- ▶ l'un dans le Béarn (mort de 21 vaches dans neuf élevages, trois cas humains secondaires, un cas chez un chien) ;
- ▶ l'autre en Savoie (mort d'au moins 39 bovins et peut-être d'un cheval, pas de cas humains).

En revanche, l'infection est endémique dans le cheptel des pays de l'Est, du pourtour méditerranéen, de l'Asie du Sud-Est, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Le nombre de cas humains est estimé par l'OMS entre 100 000 et 200 000 par an.

Habitat et pouvoir pathogène de *Bacillus anthracis*

Bacillus anthracis est responsable du charbon bactérien (ou fièvre charbonneuse, ou maladie charbonneuse, ou charbon, ou anthrax), maladie mondialement répandue, atteignant de nombreuses espèces animales domestiques ou sauvages et transmissible à l'homme. Le charbon bactérien (ou anthrax) a eu une importance historique considérable car son étude a permis à Pasteur de confirmer le rôle des germes dans les maladies et de populariser le concept de la vaccination.

Selon le mode de contamination, le charbon peut être interne (ingestion ou inhalation de spores) ou externe (inoculation des spores au travers de la peau et des muqueuses). Le charbon interne est une maladie redoutable et d'évolution rapide.

La transmission vectorielle de l'infection par des insectes hématophages n'est pas exceptionnelle. Elle conduit à de nombreux cas de charbon externe et peut se transmettre entre espèces animales ou de l'animal à l'homme.

La capsule, la toxine et ses trois facteurs

Le pouvoir pathogène de *Bacillus anthracis* repose principalement sur la présence d'une capsule et sur la synthèse de toxines :

- la **capsule** permet aux souches virulentes de s'opposer à la phagocytose ;
- la **toxine protéique** est formée de trois protéines : le facteur I (ou oedématogène), le facteur II (ou antigène protecteur) et le facteur III (ou léthal).

Les spores de *Bacillus anthracis* se mettent à germer dès lors qu'elles rencontrent un environnement riche en acides aminés, nucléosides et glucose, tel que celui du sang ou des tissus animaux — humains ou non. Ces formes végétatives ont une probabilité de survie très faible à l'extérieur des tissus vivants ; il suffit de les plonger dans l'eau pour qu'elles deviennent indétectables en moins de vingt-quatre heures. La résistance de ces formes végétatives contraste par sa faiblesse avec celle des spores qui peuvent persister des décennies durant.

Si on reçoit un colis (ou une enveloppe) suspect

- ▶ Retenir, autant que possible, sa respiration.
- ▶ Couvrir l'élément suspect d'un linge humide.
- ▶ Quitter la pièce et la fermer.
- ▶ Se laver les mains et le visage à l'eau et au savon (prendre une douche si possible).
- ▶ Changer de vêtements dès que possible et isoler les précédents.
- ▶ Avertir la police et les structures médicales d'urgence.

Les trois formes du charbon humain

Le charbon humain se présente sous trois formes reflétant la voie de contamination : une forme cutanée, le charbon d'inhalation et le charbon d'ingestion. Chacune de ces trois formes est susceptible de se compliquer de méningite ou de septicémie très graves. Le charbon d'inhalation est le plus redouté en cas d'attentat à l'arme bactériologique.

• **Le charbon d'inhalation** (ou charbon pulmonaire), qui résulte de l'inhalation de spores, était fréquent chez les ouvriers travaillant la laine. Les spores sont phagocytées par les macrophages alvéolaires et transportées dans les nœuds lymphatiques trachéo-bronchiques où elles donnent naissance à des formes végétatives qui se multiplient rapidement. Le délai nécessaire à cette transformation peut atteindre soixante jours. Dans les formes de charbon pulmonaire secondaires à l'accident de Sverdlovsk, en ex-URSS, des cas de charbon se sont déclarés deux à quarante-trois jours après l'exposition accidentelle.

Une fois que la sporulation a eu lieu, la maladie se déclare rapidement.

La réplication bactérienne large dans la circulation les trois toxines responsables d'hémorragies, d'œdème et de nécrose. Les expérimentations animales ont révélé que, dès que la production de toxines a atteint un niveau critique, le décès est inéluctable, même si l'antibiothérapie a réussi à stériliser le sang de l'animal. Par extension aux expérimentations animales, il a été montré que la dose suffisante pour tuer 50 % des personnes exposées est de 2 500 à 55 000 spores de charbon inhalées. La forme clinique associe des signes généraux et respiratoires. Elle se complique de médiastinite hémorragique et d'hémoptysie. En l'absence de traitement, son évolution est mortelle dans plus de 95 % des cas. Faire un diagnostic précoce de charbon pulmonaire est quasi impossible et repose uniquement sur le degré de suspicion. Les informations cliniques dont on dispose à ce jour sont issues de dix-huit cas rapportés aux Etats-Unis au cours du siècle dernier et des rares informations fiables publiées après l'accident de Sverdlovsk.

Ainsi, la clinique se présenterait en deux temps :

— les patients développent initialement un ensemble de symptômes

aspécifiques, tels que de la fièvre, une dyspnée, une toux, des céphalées, des vomissements, des frissons, une fatigue et des douleurs abdominales et thoraciques ; à ce stade, les examens biologiques ne sont pas contributifs ; ces symptômes disparaissent en quelques heures ou quelques jours, quelques patients s'étant même améliorés ; les autres se sont aggravés et sont entrés d'emblée dans la seconde phase de la maladie ;

— cette phase se caractérise par une fièvre soudaine, une dyspnée intense, une « diaphorésis » et un choc ; une lymphadénopathie massive et une brutale expansion du médiastin conduisent à un stridor ; une radiographie thoracique pratiquée à ce stade montre un élargissement du médiastin, « *typique du charbon pulmonaire* », assure le Dr Debord ; on observe dans la moitié des cas une hémorragie méningée. La seconde phase de la maladie est particulièrement grave et conduit au décès du patient en quelques heures. Le taux de mortalité reste très important. Les formes qui se développent dans les quelques jours qui suivent l'inhalation auraient le pronostic le plus sévère.

• **Le charbon d'ingestion** (ou charbon gastro-intestinal), rare dans les pays développés, se traduit par des troubles généraux (fièvre, état de choc) et digestifs (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée sanglante), qui apparaissent après une incubation de deux à sept jours. Comme pour le charbon pulmonaire, le taux de mortalité est élevé. La consommation de viandes mal cuites, provenant d'animaux morts de charbon, est également à l'origine de cas humains, notamment dans les pays en voie de développement. Les risques liés à la consommation de lait contaminé sont considérés comme faibles, mais l'excrétion dans le lait se produit au moment de la septicémie et, en cas de guérison, elle peut se poursuivre pendant plusieurs semaines. Lors du foyer survenu dans le Béarn en 1997 [encadré « Géographie » p. 2],

Le charbon dans la guerre

L'utilisation comme arme de l'agent du charbon remonterait à la Seconde Guerre mondiale : le Japon aurait dispersé 130 kilos de bacilles en Chine centrale. A titre expérimental, l'Angleterre et les Etats-Unis d'Amérique ont effectué des essais dans l'île de Gruinard (Ecosse) où quatre hectares furent contaminés. En 1979, une épidémie de charbon pulmonaire s'est déclarée à Sverdlovsk (ex-URSS), à quelques kilomètres d'un centre de recherche militaire, et a tué soixante-huit personnes. L'Irak a menacé d'utiliser des armes bactériologiques durant la guerre du Golfe et ce pays semblait détenir des bombes, des missiles et des réservoirs de mirages F1 chargés de spores de *Bacillus anthracis*. Actuellement, plus de dix pays posséderaient ce germe dans leur arsenal militaire.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent d'améliorer l'efficacité de cette arme : construction de souches mutantes multirésistantes aux antibiotiques (la construction d'une telle souche a été publiée par des auteurs soviétiques), construction de souches capables de produire, en plus des toxines du charbon, d'autres toxines. ...

le lait d'une vache s'est révélé contaminé, ce qui a conduit à instaurer une antibioprophylaxie chez les personnes ayant consommé ce lait.

• **La forme cutanée** est la plus fréquente et représente 90 à 95 % des cas de charbon chez l'homme. Elle résulte de la contamination d'une plaie ou d'une simple abrasion cutanée par des spores. Elle se traduit, après trois à cinq jours d'incubation, par l'apparition d'une papule rouge puis d'une vésicule prurigineuse, avec un œdème envahissant les tissus voisins puis laissant place à une escarre noirâtre (à l'origine du nom de la maladie) qui progresse de façon centrifuge. Dans 90 % des cas, la guérison est spontanée.

Dans les formes sévères, on note une adénite régionale, parfois une septicémie fréquemment mortelle en l'absence de traitement.

Dans les conditions naturelles, le charbon est le plus souvent, chez l'homme, une maladie professionnelle, sévissant aussi bien en zone rurale qu'en zone urbaine et résultant, le plus souvent, de la manipulation d'animaux morts de charbon ou de leurs produits. Les principales professions exposées sont les éleveurs, les vétérinaires, les ouvriers d'abattoir, les équarisseurs, les bouchers, les tanneurs, les ouvriers travaillant les os (fabrication de gélatine), ou les poudres d'os, ou les poudres de sang, ou la laine, ou les autres phanères d'origine animale, les dockers manipulant les poudres d'os, les employés des entreprises de travaux publics (perçement de routes ou d'autoroutes et autres travaux de terrassements), les artisans

Le rôle du généraliste

« Il est impensable dans la situation actuelle qu'on puisse faire le diagnostic de maladie du charbon en cabinet de médecine générale, assure le Dr Debord. Le diagnostic est bactériologique et s'il devait être réalisé, il le serait à l'hôpital, en unité de soins intensifs. Cependant, le généraliste a pour rôle d'orienter les malades suspects. Les critères qui doivent inviter à l'extrême prudence et à l'hospitalisation en urgence sont ceux d'une pneumonie aiguë grave chez un sujet sans facteur de risque. Aucune mesure particulière de prévention n'est justifiée à ce jour. Toute pneumopathie doit être traitée comme une pneumopathie communautaire banale. Il ne faut pas changer de stratégie thérapeutique. »

En revanche, il faut surveiller de très près les malades et ne pas hésiter à donner l'alerte. *« Notre seul moyen de lutter efficacement aujourd'hui contre un éventuel fléau est la surveillance épidémiologique. Les médecins ont un rôle fondamental à jouer puisqu'on ne possède aucun autre moyen de détecter la maladie, insiste le Pr Frottier. Mais rappelons aussi que, si les systèmes d'alerte s'articulent à juste titre autour des médecins, il incombe aussi aux vétérinaires d'examiner soigneusement les bêtes. La contamination par voie digestive — via l'ingestion de viande infectée — est grave pour l'homme. »*

travaillant l'ivoire, les personnels de laboratoire...

Les touristes visitant des pays où le charbon est enzootique et ramenant des souvenirs fabriqués en peau, en ivoire ou en phanères (poil, laine) sont également exposés.

Diagnostic bactériologique

La mise en évidence de *Bacillus anthracis* est possible à l'examen direct d'un prélèvement sanguin périphérique, d'un prélèvement oro-pharyngé, ou de LCR. La simple coloration de Gram effectuée sur un frottis sanguin ou sur un décalque d'organe (foie ou rate par exemple) permet de visualiser de gros bacilles à Gram positif, souvent

associés en courtes chaînettes. Cet examen direct nécessite un temps d'observation prolongé de l'ordre de trente minutes avant de conclure à la négativité. La mise en culture sur des milieux standards doit être réalisée. Les résultats sont disponibles en deux à trois jours. La PCR identifie la souche. Le diagnostic sérologique (Eli-sa ou western blot) permet de détecter la toxine circulante.

Vacciner les sujets exposés ?

La vaccination est couramment pratiquée chez les animaux, plus rarement chez l'homme.

Le vaccin Sterne est un vaccin vivant constitué d'une suspension de spores produites par une souche non capsulée. Adjuvé à la saponine, ce vaccin est mondialement utilisé chez l'animal. En URSS, un vaccin de type Sterne, administré par scarification au niveau de l'épaule, a été utilisé chez l'homme.

Les vaccins acellulaires, constitués de fractions purifiées, ont été développés pour un usage chez l'homme ;

La contamination interhumaine exceptionnelle

Un sujet porteur du charbon pulmonaire n'est pas contaminant pour les autres durant toute la phase d'incubation. Il pourrait théoriquement transmettre le charbon pulmonaire à la phase d'état de la maladie, « par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflugge expectorées par la toux », envisage le Pr Frottier.

ils sont fabriqués au Royaume-Uni (filtrat de culture d'une souche dans des conditions favorisant la production de l'antigène protecteur) et aux Etats-Unis (filtrat de culture d'une souche non capsulée produisant l'antigène protecteur, mais peu de facteur létal et œdémateux). L'emploi de ces vaccins est réservé aux professionnels exposés et aux militaires. Le protocole de vaccination est très lourd (six injections durant les dix-huit premiers mois, puis un rappel tous les six mois). L'efficacité est inférieure à celle conférée par un vaccin vivant. A ce jour, il est quasi illusoire de penser à produire un vaccin à grande échelle, compte tenu des délais de fabrication. En revanche, le personnel militaire potentiellement exposé devrait être vacciné. De même, au décours d'une attaque bioterroriste, il serait utile de vacciner les sujets exposés, tout en leur administrant une antibioprofylaxie.

Pénicillinothérapie, non sans résistance

L'antibioprofylaxie peut être utilisée lorsque les risques de contamination sont réels. Habituellement, *Bacillus anthracis* est très sensible à la pénicilline G ; la pénicillinothérapie est le traitement de choix aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Toutefois, on connaît quelques souches résistantes dont une a été isolée en France en 1997. Cette souche, produisant des bêta-lactamases, était résistante à la pénicilline G, à l'amoxicilline, à l'oxacilline et à la céfalotine. D'autres antibiotiques sont actifs : gentamicine, érythromycine, chloramphénicol, ciprofloxacine, doxycycline. La tétracycline, active *in vitro*, se révèle peu efficace *in vivo*. Par ailleurs, et toujours dans le contexte bioterroriste, les Russes ayant réussi à produire une souche résistante aux pénicillines et aux tétracyclines, un groupe de vingt et un experts américains, scientifiques gouvernementaux et militaires, a publié dans le *Jama* [voir encadré ci-contre] des recommandations pour l'utilisation de la ciprofloxacine. Dans

Recommandations du *Jama** Antibioprofylaxie après exposition au bacille du charbon

► Chez l'adulte :

- initialement** : ciprofloxacine, per os, 500 mg toutes les douze heures ;
- après antibiogramme : amoxicilline, per os, 500 mg toutes les huit heures, ou doxycycline***, per os, 100 mg toutes les douze heures ;
- durée : soixante jours.

► Chez l'enfant :

- initialement** : ciprofloxacine, per os, 20 à 30 mg par kilo, en deux prises (sans excéder un gramme par jour) ;
- après antibiogramme : amoxicilline, per os (pour un poids supérieur ou égal à 20 kilos : 500 mg toutes les huit heures ; pour un poids inférieur à 20 kilos : 40 mg/ par kilo en trois prises) ; la doxycycline peut aussi être prescrite per os (plus de 45 kilos : dose d'adulte ; 45 kilos ou moins : 205 mg par kilo toutes les douze heures).
- durée : soixante jours.

► Chez la femme enceinte :

- initialement** : ciprofloxacine, per os, 500 mg toutes les douze heures ;
- après antibiogramme : amoxicilline, per os, 500 mg toutes les huit heures ;
- durée : soixante jours.

► Chez le sujet immunodéprimé : même schéma que pour l'adulte et l'enfant.

* « Anthrax as a Biological Weapon », *Jama*, 12 mai, 1999, vol. 281, n°18, pp. 1735-1745.

** Des études menées *in vitro* révèlent que l'ofloxacine, per os (40 mg toutes les douze heures), ou la lévofloxacine, per os (500 mg par jour), pourraient remplacer la ciprofloxacine.

*** Des études menées *in vitro* suggèrent que les tétracyclines, per os (500 mg toutes les six heures), pourraient remplacer la doxycycline.

les formes graves, le traitement doit être précoce, car la production des toxines est rapide.

Hors du cadre du bioterrorisme, la prophylaxie sanitaire ne permet que difficilement l'éradication de ce germe tellurique et sporulé. Elle a simplement pour but :

- d'assurer une décontamination d'aires limitées ; divers essais ont été effectués : traitements thermiques capables de chauffer le sol sur une profondeur de dix centimètres à

300 °C ; traitements de points d'eau ; limitation de la contamination du milieu extérieur (interdiction d'autopsier en « plein champ » les animaux suspects, destruction des cadavres par incinération ou enfouissement dans une fosse d'au moins deux mètres de profondeur et contenant de la chaux vive) ;

- de prévenir une contamination humaine par l'information des professionnels exposés et par le traitement préventif des sous-produits animaux. ■