

Risques bactériologiques

P. Hausfater, P. Bossi

L'utilisation d'armes bactériologiques à des fins terroristes est une éventualité tout à fait envisageable au vu des événements internationaux de ces dernières années. Ce type d'attaque, par opposition à une agression de type chimique aux effets immédiats, se traduirait par une émergence progressive des patients infectés fonction du temps d'incubation, éventuellement relayée par la transmission interhumaine de l'agent infectieux utilisé. Cette caractéristique nécessite que le personnel médical, notamment des services d'urgence, soit en état d'alerte permanent vis-à-vis des manifestations cliniques observées au cours des infections par ces agents bactériens. L'identification des tout premiers cas est fondamentale pour mettre en place les mesures de prophylaxie nécessaires pour la population et le personnel soignant. La majorité de ces maladies infectieuses étant peu fréquentes en France, l'identification de seulement deux cas dans la même zone géographique et un intervalle de temps court doivent faire envisager la possibilité d'une attaque bactériologique, ce d'autant que la présentation est atypique. Nous traiterons ici des caractéristiques des principaux agents bactériens actuellement reconnus comme candidats potentiels à une telle agression.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Bioterrorisme ; Maladie du charbon ; Anthrax ; Brucellose ; Tularémie ; Fièvre Q ; Peste ; Morve ; Mélioïdose ; Botulisme

Plan

■ Introduction	1
■ Historique	2
■ Critères d'efficacité d'un agent infectieux dans un but bioterroriste	2
■ Maladie du charbon ou anthrax	2
Maladie du charbon et bioterrorisme	3
Caractéristiques microbiologiques	3
Manifestations cliniques	3
Forme inhalée	3
Diagnostic	4
Traitement	4
■ Botulisme	5
Botulisme et bioterrorisme	5
Caractéristiques microbiologiques	5
Présentation clinique	6
Diagnostic	6
Traitement	6
■ Brucellose	6
Brucellose et bioterrorisme	6
Caractéristiques microbiologiques	6
Présentation clinique	7
Diagnostic	7
Traitement	7
■ Fièvre Q	7
Fièvre Q et bioterrorisme	7
Caractéristiques microbiologiques	7
Présentation clinique	8
Diagnostic	8
Traitement	8

■ Morve et mélioïdose	8
Morve, mélioïdose et bioterrorisme	8
Caractéristiques microbiologiques	9
Présentation clinique	9
Diagnostic	9
Traitement	9
■ Peste	9
Peste et bioterrorisme	9
Caractéristiques microbiologiques	10
Description clinique	10
Diagnostic	10
Traitement	10
■ Tularémie	10
Tularémie et bioterrorisme	11
Caractéristiques microbiologiques	11
Description clinique	11
Évolution	11
Diagnostic	12
Traitement	12
■ Conclusion	12

■ Introduction

Le bioterrorisme est défini par l'utilisation intentionnelle ou la menace d'emploi d'organismes vivants quelle que soit leur nature, ou de substances dérivées de ces organismes, utilisés à des fins hostiles, et dont l'objectif est de provoquer une maladie ou la mort chez l'homme, les animaux ou les plantes. Les

agents infectieux potentiellement utilisables sont des bactéries et des virus, voire des parasites, des champignons ou des toxines. Nous ne nous intéresserons ici qu'au risque lié à l'utilisation potentielle de micro-organismes bactériens et/ou de leur(s) toxine(s).

Le bioterrorisme appartient au groupe de risques appelés NBC pour nucléaire, biologique et chimique. Une attaque nucléaire ou chimique est caractérisée par la survenue brutale d'un événement limité dans le temps, responsable d'une morbidité et d'une mortalité immédiates. Un acte biologique peut être plus difficile à identifier initialement, car responsable de quelques cas d'infections seulement. La mortalité et la morbidité liées à un tel acte sont réparties dans le temps, et potentiellement prolongées, d'autant plus que l'agent infectieux utilisé est transmissible de façon interhumaine.

■ Historique

L'utilisation d'agents biologiques comme arme de guerre existe depuis de nombreux siècles et a jalonné l'histoire des conflits internationaux. En 1346 déjà, *Yersinia (Y.) pestis*, l'agent de la peste, était utilisé comme arme de guerre. Lors du siège de la ville de Caffa tenue par les Génois, les Tartares projetaient derrière les fortifications les cadavres de leurs propres compagnons morts de la peste bubonique. Cet acte a été à l'origine de la seconde grande pandémie de peste appelée peste noire, qui a décimé 20 à 30 millions d'Européens. [34, 46] Au XX^e siècle, la meilleure connaissance des agents infectieux a permis d'étudier et de fabriquer des armes contenant des agents biologiques. Lors de la Première Guerre mondiale, les Allemands auraient utilisé les agents de la maladie du charbon et de la morve, *Bacillus (B.) anthracis* et *Burkholderia mallei*, afin d'infecter les animaux subordonnés au transport des troupes et de matériel des armées ennemies (Roumanie, Russie, France...).

Au cours de la Seconde Guerre mondiale, plusieurs pays auraient étudié des agents infectieux dans un but guerrier. Les Japonais ont mené des recherches intensives sur la fabrication d'armes biologiques de 1932 à 1945. Plus de 3 000 chercheurs de l'unité 731 travaillaient sur ce programme. Au moins 12 agents infectieux ont été testés sur des prisonniers de guerre. Des armes biologiques auraient été utilisées sur au moins 11 villes chinoises en contaminant l'alimentation, l'eau, ou par aérosolisation à partir d'avions. On estime que plusieurs milliers de Chinois auraient été tués par l'utilisation d'armes biologiques.

Par la suite, de nombreux pays ont étudié, développé et produit des armes biologiques. En avril 1979, l'aérosolisation accidentelle de spores de *B. anthracis* a été rapportée dans un laboratoire militaire de Sverdlovsk en Russie : 79 personnes ont présenté une forme inhalée de la maladie du charbon et 68 d'entre elles sont décédées. [37] Des cas de contamination animale ont été rapportés à plus de 50 km de distance de ce laboratoire.

En 1972, la convention de Genève a interdit l'étude, le développement, la production et le stockage d'armes biologiques. Les 140 pays qui ont ratifié cette convention se sont engagés à détruire leurs éventuels stocks. Cependant, cette convention n'a pas permis de stopper les actes bioterroristes isolés. Avant d'utiliser du gaz sarin dans le métro de Tokyo en 1995, la secte japonaise Aum Shinrikyo avait vainement entrepris à plusieurs reprises d'aérosoliser des spores de la maladie du charbon, des bactéries de la fièvre Q et de la toxine botulique sur différentes villes du Japon et sur des bases américaines.

De façon plus récente, en octobre 2001 aux États-Unis, l'envoi par courrier de lettres contenant des spores de *B. anthracis* a été responsable de 22 cas de maladie du charbon. Onze cas confirmés se sont présentés dans la forme inhalée, sept cas confirmés et quatre suspectés dans la forme cutanée. [11, 29]

■ Critères d'efficacité d'un agent infectieux dans un but bioterroriste

Pour être efficaces, les agents infectieux utilisés au cours d'un acte bioterroriste doivent répondre à un certain nombre de critères.

Les agents, si possible des souches virulentes, doivent être à la disposition d'un groupe terroriste ou d'un État. Il est habituel pour les laboratoires d'acheter ou d'échanger des souches d'agents biologiques dans un but scientifique. Il paraît envisageable que certains laboratoires privilégient l'aspect terroriste à l'aspect scientifique.

Les agents doivent pouvoir être produits en grande quantité. Cela nécessite des laboratoires ayant à leur disposition une technologie avancée pour pouvoir éventuellement modifier génétiquement l'agent infectieux, une infrastructure importante, et des scientifiques compétents. La fabrication clandestine d'armes biologiques est possible mais ne permet ni la production de masse, ni des manipulations génétiques complexes.

La virulence des agents ne doit pas être trop nuisible pour ceux qui ont à les manier.

Les agents doivent pouvoir être facilement conditionnés afin d'être diffusés de façon fiable et efficace.

La voie d'introduction de l'agent infectieux doit permettre d'infecter un grand nombre de personnes. L'aérosolisation est la méthode de référence pour propager de façon optimale un agent biologique. Cependant, la mise au point de particules suffisamment petites pour être inhalées par l'homme, de l'ordre de 0,3-5 µm de diamètre, nécessite un matériel spécialisé, difficile à manipuler, et des microbiologistes expérimentés. Enfin, la mise au point de systèmes de dissémination demeure également très complexe. De nombreux moyens de transport des aérosols peuvent être utilisés (camions, bateaux, missiles conventionnels ou de croisière, avions ou hélicoptères). L'efficacité des méthodes d'aérosolisation est aléatoire puisqu'elle dépend de nombreux facteurs d'ordre climatique tels que la vitesse et la direction du vent, la température, le degré d'humidité, la pluie, l'indice ultraviolet ou la présence de nuages.

Les contaminations aquatiques dans les pays industrialisés sont difficilement envisageables de par l'importance des infrastructures utilisées dans le traitement de l'eau. La présence de filtres à différentes étapes de purification, la chloration et la dilution importante rendent ce mode de contamination moins efficace et peu probable. De même la contamination d'une chaîne alimentaire est difficile : elle n'aurait de plus qu'un effet local. Les nombreux contrôles imposés aux différentes étapes de cette chaîne limitent une contamination délibérée.

Les agents doivent être le plus toxiques possible et s'associer à une grande morbidité, voire une grande mortalité. Plus les agents sont toxiques, plus ils s'associent à une grande mortalité. L'intérêt d'une grande morbidité tient au fait qu'elle oblige à utiliser des structures d'urgence de façon plus importante qu'en cas de grande mortalité.

Les agents doivent pouvoir, pour un impact maximal, être contagieux et transmissibles de façon interhumaine. Parmi les agents bactériens potentiellement utilisables, seule la peste pulmonaire est susceptible d'être transmise par contact interhumain. Pour ces agents, le temps d'incubation est primordial : plus l'incubation est longue, plus le délai diagnostique est élevé, et plus les mesures d'isolement seront prises tardivement. Pour les agents non transmissibles de façon interhumaine, l'incubation doit être courte, et si possible connue et déterminée, afin d'infecter un maximum de personnes avant que le diagnostic ne soit porté.

■ Maladie du charbon ou anthrax

La maladie du charbon est une infection liée à *B. anthracis*, bactérie capable de sporuler. Cette zoonose atteint principalement les ruminants herbivores tels que les moutons, chèvres ou vaches, qui s'infectent en ingérant des spores de *B. anthracis*

présents dans le sol. Une meilleure connaissance de la maladie, l'utilisation et le développement d'antibiotiques actifs et de vaccins animaux, ont permis de diminuer l'incidence de l'infection dans les cheptels des pays développés. Cette infection demeure cependant un réel problème de santé publique dans les pays en voie de développement. Les principales zones d'endémies restent l'Asie, l'Afrique, l'Amérique Centrale et du Sud, les pays de l'Est, le pourtour méditerranéen et le Moyen-Orient.

Chez l'homme, l'infection résulte le plus souvent d'un contact professionnel avec un animal ou un produit animal infecté, ou d'une exposition directe à *B. anthracis*. Aucun cas de transmission interhumaine n'a jamais été rapporté dans la littérature. En France, les derniers cas de maladie du charbon dans sa forme cutanée remontent à 1997 ; trois cas humains avaient alors été notés au cours d'une épidémie dans un cheptel du Béarn.

Maladie du charbon et bioterrorisme

Comme les actualités récentes de la fin de l'année 2001 aux États-Unis nous l'ont rappelé, *B. anthracis* représente l'un des principaux agents pouvant être utilisés à des fins bioterroristes : la transmission de spores de *B. anthracis* par aérosol peut s'accompagner d'un nombre important d'atteintes respiratoires et de décès chez les sujets infectés.

Comparées à d'autres micro-organismes utilisables comme agents du bioterrorisme, les spores de *B. anthracis* sont très stables dans l'environnement. [10]

L'utilisation de spores à des fins guerrières remonte au milieu du siècle dernier. Quatre hectares de terrain ont été volontairement et expérimentalement contaminés par les États-Unis et le Royaume-Uni dans l'île de Guinard en Écosse en 1941 : cette zone est actuellement encore totalement inhabitable. Les États-Unis ainsi que de nombreux autres pays occidentaux auraient étudié activement *B. anthracis* comme arme biologique dans les années 1950 et 1960. [27] En avril 1979, une aérosolisation accidentelle de spores a été rapportée dans un laboratoire militaire de Sverdlovsk (ex-URSS, Russie) : 79 patients ont présenté une forme inhalée de la maladie du charbon et 68 d'entre eux en sont décédés. [37] Cet incident représente la plus grande épidémie de maladie de charbon inhalée rapportée au XX^e siècle.

En 2001, 22 cas de maladie du charbon liés à un acte délibéré ont été rapportés aux États-Unis : 11 cas confirmés dans sa forme inhalée, sept cas confirmés et quatre suspectés dans sa forme cutanée. [11, 29, 47] L'origine de la souche bactérienne utilisée au cours de cet acte de bioterrorisme demeure toujours officiellement inconnue.

Aucun autre cas de maladie du charbon liée à un acte bioterroriste n'a été rapporté dans la littérature, même si à de multiples occasions, des membres de la secte japonaise Aum Shinrikyo ont tenté en vain de répandre sur Tokyo des spores. [27, 47]

Caractéristiques microbiologiques

B. anthracis est un large bacille, aéroanaérobie, à Gram positif, aux extrémités carrées, immobile, sporulé et encapsulé. Les spores de 1 à 3 µm de diamètre sont résistantes à la chaleur sèche et humide, à la lumière ultraviolette, aux rayons gamma et à de nombreux désinfectants communément utilisés. Ces spores peuvent rester viables et infectieuses de nombreuses années dans l'environnement (jusqu'à un siècle selon certains auteurs).

B. anthracis possède deux principaux facteurs de virulence (capsule et toxines) codés par deux plasmides. *B. anthracis* a la propriété de synthétiser trois protéines (*protective antigen* : PA ; *lethal factor* : LF et *edema factor* : EF) qui s'unissent deux à deux pour former des toxines létales (PA+ LF) et œdémateuses (PA+ EF). [50] Ces toxines sont responsables de l'œdème et de la nécrose caractéristiques de la maladie du charbon.

Manifestations cliniques

La manifestation clinique la plus fréquemment observée chez l'homme est la forme cutanée de la maladie : les formes

inhalées et digestives sont plus rares. Cependant, la forme inhalée serait probablement la manifestation clinique la plus fréquemment observée au cours d'un acte bioterroriste, liée à l'utilisation d'un aérosol de spores, inodore et incolore. [2, 5, 13, 29, 38, 47] Cependant, les récents événements survenus aux États-Unis en 2001 amènent à considérer les autres formes cliniques de la maladie du charbon et notamment la forme cutanée. [11]

Forme inhalée

Les spores aérosolisées de *B. anthracis* peuvent gagner les alvéoles pulmonaires puis être transportées par voie lymphatique jusqu'aux ganglions médiastinaux où la germination du bacille peut débiter. Les spores ne germinent pas obligatoirement immédiatement et peuvent rester à l'état végétatif dans les poumons pendant plusieurs semaines après l'inhalation. Au cours de la répllication bactérienne, il y a production et sécrétion de toxines responsables de la nécrose hémorragique des adénopathies médiastinales, de l'œdème et de la nécrose d'autres organes. [27] C'est ainsi qu'à proprement parler, il n'existe pas de pneumopathie au cours de la forme inhalée de la maladie du charbon.

La durée médiane séparant l'exposition à un aérosol de spores des premiers signes cliniques est habituellement de 4 jours. Mais chez l'homme, des cas ont été rapportés entre 1 à 43 jours. [37] Pour les 11 cas de maladie du charbon dans sa forme inhalée rapportés aux États-Unis en 2001, l'incubation médiane était de 7 jours. [29] En l'absence d'un haut niveau de suspicion, le diagnostic précoce est difficile, voire impossible. La présentation classique de cette forme inhalée est biphasique.

Le début de la maladie est non spécifique et est évocateur d'un syndrome pseudogrippal associant fièvre modérée, frissons, myalgies, céphalées, toux sèche, dyspnée, douleur thoracique, nausées, vomissements et douleurs abdominales. [27, 29] À ce stade, les examens complémentaires ne sont pas spécifiques (hyperleucocytose, syndrome inflammatoire, hémococoncentration...). Cette première phase dure habituellement 2 à 3 jours. Chez certains patients, une brève période de rémission apparente peut être notée à ce moment. Puis habituellement, la seconde phase débute très brutalement, avec une fièvre élevée, des frissons intenses, des douleurs rétrosternales, une détresse respiratoire avec cyanose et un choc septique. [5] Une dyspnée laryngée peut également être notée par compression extrinsèque par des adénopathies, élargissement du médiastin, œdème sous-cutané du thorax et du cou. À ce stade, près de 50 % des patients présentent de façon concomitante une méningite hémorragique.

L'auscultation pulmonaire peut retrouver des râles crépitants ou des ronchi diffus, des sifflements, une diminution bilatérale du murmure vésiculaire et des signes auscultatoires témoignant de la présence d'épanchements pleuraux. Les examens complémentaires ne sont pas spécifiques (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, hémococoncentration, acidose métabolique, hypoxémie, élévation des enzymes pancréatiques et hépatiques, coagulation intravasculaire disséminée...). La radiographie pulmonaire peut objectiver un élargissement du médiastin lié aux adénopathies et à l'hémorragie médiastinale, des épanchements pleuraux qui peuvent être bilatéraux et abondants, et un infiltrat périhilaire, sans image de pneumopathie.

Le principal diagnostic différentiel en cas d'attaque bioterroriste est la tularémie qui peut également être associée à de volumineuses adénopathies médiastinales (voir paragraphe correspondant). Le scanner thoracique vient préciser ces lésions à type d'infiltrats, d'épanchement pleural, de compression des vaisseaux périhilaire, un élargissement médiastinal avec infiltration hémorragique de la graisse médiastinale et nécrose hémorragique de volumineuses adénopathies, et parfois un épanchement hémorragique péricardique.

Au stade tardif de détresse respiratoire, le traitement antibiotique est le plus souvent sans effet et le décès survient en 24-72 heures dans plus de 90 % des cas. [5, 37] Habituellement, la mort survient 7 jours après le début des premiers signes cliniques. À Sverdlovsk, en 1979, 68 des 79 patients ayant présenté une forme inhalée de la maladie du charbon sont

décédés. [37] Aux États-Unis, en octobre 2001, la mortalité était inférieure à 50 %, probablement diminuée par un diagnostic précoce, une réanimation plus performante que dans les années 1980 et un traitement antibiotique efficace débuté précocement. [29] Aucune transmission interhumaine de la forme inhalée n'a été rapportée à ce jour.

Forme cutanée

La forme cutanée de la maladie du charbon représente la forme la plus communément observée (95 % des cas). La présentation clinique est caractéristique, mais le diagnostic peut être difficile à envisager par des médecins peu habitués à voir ce type de pathologie cutanée, comme cela est le cas en France. Elle survient après contact avec des produits animaux contaminés par des spores (viande contaminée, laine, cuir, os, ivoire...). L'infection nécessite une lésion cutanée préalable à type de plaie, coupure ou abrasion. Théoriquement, bien que les cas rapportés dans la littérature soient excessivement rares, une contamination à partir de lésions cutanées humaines paraît possible.

Les zones d'exposition sont le plus souvent touchées (doigts, mains, bras, cou et visage). La période d'incubation varie de 1 à 5 jours (maximum 12 jours). La lésion primaire est habituellement une petite papule ou une macule, prurigineuse et douloureuse, comparable à une piqûre d'insecte. Puis, en 24 à 36 heures, une vésicule apparaît (1 à 3 cm de diamètre) et évolue vers une ulcération arrondie. Celle-ci se transforme en une escarre caractéristique entourée par un œdème extensif plus important que ne le voudrait la taille de la lésion. Puis l'escarre évolue vers une croûte qui s'assèche, se ramollit et tombe en 1 à 3 semaines sans complication ni cicatrice (80 à 90 % des cas). [40] Il n'y a habituellement pas de bactériémie au cours de ces formes qui ne sont pas fébriles sauf en cas de surinfection à pyogène.

La prescription d'une antibiothérapie adaptée ne diminue que le risque d'évolution vers une infection systémique, sans modifier l'évolution naturelle de la lésion cutanée. [27] Sous antibiothérapie, les décès sont rares (< 1 %). En l'absence d'antibiotique, la mortalité peut atteindre 20 % lorsque l'infection devient systémique.

Formes digestives

Deux présentations cliniques rares sont décrites : la forme gastro-intestinale et la forme oropharyngée. Aucune de ces formes n'a été rapportée au cours d'un acte de bioterrorisme.

La forme gastro-intestinale survient après ingestion de spores ou de formes végétatives de la bactérie contenus le plus souvent dans de la viande contaminée crue ou mal cuite. [27] Les premiers signes cliniques débutent 2 à 7 jours après l'ingestion de spores, et ne sont pas spécifiques : nausées, vomissements, perte d'appétit, asthénie, fièvre et douleurs abdominales liées à l'inflammation aiguë du tube digestif. Des ulcérations sont fréquentes au niveau de l'iléon terminal et du cæcum. Puis rapidement apparaissent une diarrhée hémorragique, un abdomen pseudochirurgical et un sepsis. [45] Des ulcérations gastriques avec hématémèse, une nécrose hémorragique des adénopathies mésentériques et une ascite massive peuvent compléter le tableau. Enfin, la symptomatologie évolue vers un choc septique et le décès. En l'absence de diagnostic précoce, particulièrement difficile dans cette forme, le décès est fréquent (> 50 %). Le temps entre le début des signes cliniques et le décès est d'environ 2 à 5 jours.

La forme oropharyngée est encore plus rare. Les signes cliniques associent fièvre, œdème et adénopathies cervicales, dysphagie, toux sèche et dyspnée. Des ulcérations recouvertes par de fausses membranes peuvent être observées au niveau du mur postérieur, du palais et des amygdales. La plupart des patients décèdent de choc septique.

Méningite hémorragique

Celle-ci peut être observée avec n'importe quelle forme de la maladie du charbon dès lors qu'il existe une bactériémie. La symptomatologie est celle d'une méningite purulente, survenant

le plus souvent dans un contexte de détresse respiratoire et de choc septique. L'analyse du liquide céphalorachidien retrouve habituellement un liquide hémorragique, riche en éléments à prédominance de polynucléaires neutrophiles (> 4 000/mm³), une élévation de la protéinorachie, une hypoglycorachie et de nombreux bacilles à Gram positif encapsulés à l'examen direct. [6] La méningite témoigne d'un stade avancé de l'infection et est quasiment toujours fatale.

Diagnostic

Le diagnostic clinique est aisé en cas de forme cutanée, mais est difficile dans les autres formes dont les évolutions sont très rapides. [36]

Les prélèvements biologiques doivent être réalisés rapidement avant de débiter l'antibiothérapie, sans toutefois mettre en péril la vie du patient en retardant l'initiation du traitement. Une dose d'antibiotique peut inhiber la culture des échantillons biologiques. L'examen direct avec coloration au Gram peut être réalisé à partir de liquide des lésions cutanées, du liquide céphalorachidien, ou des liquides pleuraux ou d'ascite. [10] L'ensemble de ces prélèvements doit être mis en culture.

L'examen indispensable reste l'hémoculture avec réalisation d'un antibiogramme. La culture des biopsies cutanées ou pleurales est peu sensible. De même, l'examen direct et la culture de prélèvements bronchiques, en cas de forme inhalée, ne sont pas révélateurs, de par l'absence de pneumopathie. En cas de forme cutanée, une biopsie cutanée peut être effectuée et analysée en immunohistochimie. Une identification rapide du bacille peut être réalisée par immunofluorescence directe ou par amplification génomique (*polymerase chain reaction* ou PCR) dans certains laboratoires. [10] L'utilisation de tests sérologiques (*enzyme-linked immunosorbent assay* : Elisa) n'a qu'un intérêt rétrospectif et épidémiologique.

Traitement

De nombreux guides de recommandations ont été publiés pour le traitement et la prophylaxie de la maladie du charbon. [3, 27, 47] L'ensemble des recommandations ne repose que sur des données historiques ou in vitro (Tableau 1). Tout cas ou toute suspicion de maladie du charbon, doivent être déclarés sans délai à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS).

Masques, filtres à air ou chambres à pression négative ne sont pas nécessaires pour les patients hospitalisés ayant une forme inhalée de la maladie. En cas de forme cutanée, certains auteurs recommandent l'utilisation de précautions standards avec gants : en effet, le risque de transmission interhumaine est théoriquement possible les premiers jours avant que l'antibiothérapie ne stérilise la lésion cutanée.

Historiquement, la pénicilline G représentait le traitement de référence. [27] Elle peut être encore prescrite, mais uniquement lorsque la souche isolée est sensible. Cependant, des souches de *B. anthracis* sont naturellement résistantes à la pénicilline G. De plus, il a été rapporté que les manipulations génétiques n'étaient pas difficiles pour permettre à la bactérie de devenir résistante à la pénicilline G. C'est pourquoi la ciprofloxacine est le traitement de première intention recommandé en curatif ou en prophylaxie. Les alternatives thérapeutiques sont l'amoxicilline et la doxycycline lorsque leur efficacité a été confirmée. En l'absence d'étude, il est cependant admis qu'il faille ajouter un ou deux autres antibiotiques en cas de maladie du charbon inhalée sévère. La durée du traitement pour une forme inhalée est de 60 jours (8 semaines). La forme cutanée ne se traite que 7 jours. En cas de décès du patient, une mise en bière immédiate et une interdiction des soins de conservation doivent être prescrites.

Les mêmes antibiotiques sont recommandés dans la prise en charge prophylactique de la forme inhalée. Les patients exposés à une substance suspecte de contenir des spores doivent être pris en charge par des services spécialisés. Toute surface cutanée exposée doit être soigneusement lavée à l'eau et au savon (le plus simple étant la douche). En cas de suspicion d'exposition à un aérosol de spores, un traitement prophylactique doit être

Tableau 1.

Recommandations européennes thérapeutiques et prophylactiques de la maladie du charbon dans sa forme inhalée.

		Traitement en cas de maladie du charbon respiratoire ou digestive suspectée ou confirmée (60 j)	Prophylaxie postexposition (60 j si exposition prouvée; ou jusqu'à ce que le risque ait été exclu)
Adultes y compris femmes enceintes, patients immunodéprimés, etc. (Il est recommandé, si possible, d'arrêter l'allaitement.)	Première intention	Ciprofloxacine : 400 mg i.v. x 2/j relayé par 500 mg per os x 2/j	Ciprofloxacine : 500 mg per os x 2/j
	Alternative à la ciprofloxacine	- Ofloxacine : 400 mg i.v. x 2/j relayés par 400 mg per os x 2/j - Lévofloxacine : 500 mg i.v. x 1/j, relayés par 500 mg per os x 1/j	- Ofloxacine : 400 mg per os x 2/j - Lévofloxacine : 500 mg per os x 1/j
	Alternative à la première intention thérapeutique, uniquement lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée	- Doxycycline : 100 mg i.v. x 2/j relayés par 100 mg per os x 2/j - Pénicilline G : 2,4 à 3 millions i.v., x 6/j	Doxycycline : 100 mg per os x 2/j
	Alternative à la première intention de prophylaxie, uniquement lorsque la sensibilité de la souche a été confirmée	Amoxicilline : 1 g i.v. x 3/j, relayé par 500 mg per os x 3/j	Amoxicilline : 500 mg per os x 3/j
Enfants	Première intention	Ciprofloxacine : 10-15 mg/kg i.v. x 2/j relayé par 10-15 mg/kg per os x 2/j. La dose quotidienne ne doit pas excéder la dose adulte.	Ciprofloxacine : 10-15 mg/kg per os x 2/j
	Alternatives à la première intention thérapeutique ou prophylactique, uniquement 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 i.v. x 2/j relayé par 2,2 mg/kg per os x 2/j (maximum 200 mg/j) - Pénicilline G : > 12 ans : 2,4 à 3 millions i.v., x 6/j < 12 ans : 20 000 à 30 000 ui/kg i.v., x 4/j - Amoxicilline : 80 mg/kg/j i.v. en trois perfusions, relayé par 80 mg/kg/j per os en trois prises	- Doxycycline : > 8 ans et > 45 kg : idem doses adultes > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans : 2,2 mg/kg per os x 2/j (maximum 200 mg/j) - Amoxicilline : 80 mg/kg/j per os en trois prises

proposé et poursuivi jusqu'à ce que le risque ait été exclu : il est de 60 jours au maximum en cas de culture positive d'un prélèvement suspect. Il a été démontré que la précocité du traitement antibiotique après un aérosol de spores pouvait certes allonger la période d'incubation, mais surtout réduire de façon significative la mortalité. [19]

Un vaccin humain vivant inactivé existe aux États-Unis (souche atténuée de *B. anthracis*). [20] Plus de 500 000 soldats américains ont été vaccinés avec cette souche, sans effet secondaire notable. Il semblerait que la vaccination couplée à un traitement antibiotique prophylactique permettrait de réduire la durée de l'antibiothérapie (30 à 45 jours). [50] En France, seul un vaccin animal existe : son utilisation chez l'homme est inconnue.

■ Botulisme

Le botulisme est une infection neuroparalysante grave due à une toxine produite par un *Clostridium* (*C. botulinum*). [44] Cette bactérie anaérobie et sporulée est présente dans les différents milieux de l'environnement. Une vingtaine de cas ayant pour origine une toxi-infection alimentaire sont rapportés chaque année en France. L'utilisation de la toxine botulique dans un but cosmétique afin de réduire les rides du visage et du cou est devenue une alternative à la chirurgie esthétique. De même, cette toxine est utilisée dans le traitement de certains spasmes involontaires (exemple blépharospasmes). L'ingestion ou l'inhalation de cette toxine entraîne un syndrome anticholinergique avec atteinte neuromotrice pouvant être très sévère.

Botulisme et bioterrorisme

L'utilisation à des fins bioterroristes de la toxine botulique sous forme d'aérosol est une éventualité parfaitement envisageable. [1] La contamination délibérée d'aliments ou d'eau avec de la neurotoxine ou *C. botulinum* est possible, mais avec des conséquences humaines plus faibles.

La toxine botulique est la toxine la plus puissante connue. Elle est 100 000 fois plus toxique que le gaz sarin et peut être responsable de nombreux décès. [18] Elle est de plus facile à produire. Il a été estimé qu'un aérosol de toxine pourrait contaminer 10 % des personnes dans un rayon de 500 mètres. [1]

L'utilisation expérimentale d'aérosol de toxine a été testée avec efficacité chez des singes. De même, en 1962, trois vétérinaires allemands ont été contaminés de façon accidentelle par un aérosol de toxine. La secte japonaise Aum Shinrikyo a tenté à trois reprises, entre 1990 et 1995, de répandre de la toxine botulique par aérosols sur Tokyo et sur des installations militaires américaines au Japon. [1]

Caractéristiques microbiologiques

C. botulinum est un gros bacille anaérobie strict, à Gram positif, capable de sporuler. Les spores peuvent être trouvées dans l'environnement partout dans le monde. Quatre groupes de *C. botulinum* ont été identifiés : les bactéries du groupe I protéolytiques en culture produisent les toxines des types A, B ou F ; les bactéries du groupe II non protéolytiques produisent les toxines des types B, E ou F, les bactéries du groupe III produisent les toxines des types C ou D et celles du groupe IV les toxines du type G. Ces neurotoxines produisent les mêmes

effets cliniques, qu'elles soient ingérées ou inhalées. Lorsqu'elles sont ingérées, les toxines sont absorbées au niveau du duodénum et du jéjunum, puis gagnent les synapses cholinergiques périphériques. [1] L'action de la toxine aboutit au blocage de la libération d'acétylcholine. [24]

Présentation clinique

Quatre formes cliniques du botulisme sont habituellement décrites en fonction du mode de contamination : la forme alimentaire secondaire à l'ingestion de toxines préformées, la forme d'inoculation d'une plaie souillée, la forme du nourrisson secondaire à la germination de spores dans le tube digestif et à la synthèse endogène de toxines, et la forme intestinale liée à une colonisation digestive de la bactérie. Une cinquième forme résultant de l'inhalation de la toxine botulique par aérosol délivré intentionnellement est à envisager. Enfin, de façon anecdotique, quelques cas de botulisme ont été rapportés après injection de toxines à usage cosmétique ou thérapeutique.

La période d'incubation est courte et dépend du type et de la dose de la toxine : 12-72 heures (extrêmes : 2 heures-10 jours). À la suite d'une inhalation de toxines par aérosolisation, l'apparition des premiers signes cliniques est plus rapide, dans l'heure suivant l'aérosol. Il n'existe pas de transmission interhumaine décrite.

Quel que soit le mode de contamination, la présentation clinique initiale est brutale. Le botulisme est caractérisé par une faiblesse musculaire, voire une paralysie motrice. [18] L'atteinte des nerfs des paires crâniennes se caractérise par une diplopie, un ptosis, un trouble de la vision avec paralysie de l'accommodation ou une pseudopresbytie aiguë, une mydriase, une photophobie, une paralysie faciale, une dysphonie, une dysphagie et une dysarthrie. La paralysie motrice est symétrique, descendante avec hypotonie et faiblesse musculaire ; elle débute à la tête et gagne le tronc, les membres et les muscles respiratoires. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité ni de troubles de la conscience. Cette infection survient dans un contexte d'apyrexie. Il est possible de noter des signes de dysautonomie cardiaque, digestive et urinaire, ainsi qu'une hypotension orthostatique ou une sécheresse buccale. Les réflexes ostéotendineux peuvent être normaux ou abolis. L'atteinte respiratoire peut nécessiter une ventilation mécanique en urgence. Nausées, vomissements et diarrhée suivie d'une constipation sont fréquemment observés dans la forme alimentaire. Les examens biologiques complémentaires sont habituellement sans particularité, y compris l'analyse du liquide céphalorachidien. [1]

Le botulisme d'inhalation ne peut être la conséquence que d'un acte délibéré avec utilisation d'un aérosol. Les données cliniques concernant cette forme sont excessivement rares. La symptomatologie clinique est identique aux autres formes. Seule l'incubation peut être réduite à quelques heures.

Diagnostic

Le diagnostic devrait être suspecté cliniquement le plus rapidement possible. Mais en dehors d'un contexte épidémique et devant sa rareté en France, le diagnostic est souvent méconnu. Le diagnostic définitif repose sur l'isolement et l'identification de la neurotoxine à partir de sérum ou d'autres échantillons (selles, liquide gastrique et aliments suspectés). Il semblerait que les toxines transmises par aérosol ne puissent être détectées dans le sérum ou les selles. [18] En revanche, dans ce cas lié à un acte bioterroriste, la toxine peut être mise en évidence au niveau de la muqueuse nasale ou du liquide de lavage bronchoalvéolaire par Elisa dans les 24 heures suivant l'inhalation. La PCR peut être également utilisée dans certains laboratoires. Le test standard de diagnostic reste le test de létalité sur souris. Enfin, l'isolement de *C. botulinum* en cultures anaérobies est un argument en faveur du diagnostic.

Traitement

Tout cas ou toute suspicion de botulisme doit être déclaré sans délai à la DDASS. Les patients présentant un botulisme doivent être hospitalisés : des mesures d'isolement ne sont pas

nécessaires, la transmission interhumaine n'existant pas. En l'absence de traitement, les décès sont fréquents par détresse respiratoire. Tout patient présentant des signes de détresse respiratoire doit être admis en réanimation pour y être intubé et ventilé. Le vaccin antitoxines trivalent (types A, B, E) doit être administré le plus rapidement possible. Un vaccin heptavalent (types A-G) est disponible dans certains pays. [8]

En cas d'attaque bioterroriste avec un aérosol de toxine botulique, il est recommandé de vacciner en prophylaxie les sujets exposés.

L'antibiothérapie est inutile, car inefficace sur les toxines : une antibiothérapie est cependant indispensable en cas de plaie ou d'abcès. Les patients ayant présenté un botulisme peuvent être asthéniques et dyspnéiques de nombreuses années après. Une récupération motrice complète s'effectue en 3 à 6 mois.

■ Brucellose

La brucellose (également appelée fièvre de Malte, fièvre méditerranéenne, fièvre de Gibraltar, fièvre de Chypre, fièvre ondulante ou mélitococcie) est une zoonose due à une bactérie du genre *Brucella* (*B.*). Sur les six biovars principaux, quatre sont associés à des manifestations cliniques chez l'homme : *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* et *B. canis*. [54] Ces biovars sont retrouvés respectivement chez les ovins, caprins et bovins (*B. melitensis*), les porcins (*B. suis*), les bovins (*B. abortus*) et les canidés (*B. canis*). *B. melitensis* est le principal agent de la brucellose chez l'homme. Ce biovar est le plus virulent et le plus pathogène, suivi respectivement par *B. suis*, *B. abortus* et *B. canis*. En France, environ 50 cas de brucellose sont rapportés chaque année. Cette infection est à déclaration obligatoire.

La transmission de la brucellose se fait par ingestion, par contact direct sur une plaie ou une abrasion cutanéomuqueuse, ou par inhalation. Les facteurs de risque de cette infection sont la manipulation d'animaux infectés (tissus et liquides biologiques tels que les urines, le sang, les produits d'avortements et particulièrement le placenta), l'ingestion de produits d'animaux infectés tels que le lait frais ou non pasteurisé, les produits laitiers ou la viande.

La transmission interhumaine n'existe pas, sauf dans de très rares cas d'accident d'exposition au sang, d'exposition directe à des tissus infectés ou par contact sexuel.

Brucellose et bioterrorisme

L'intérêt de *Brucella* comme arme biologique réside dans le fait qu'une transmission aérosolisée est possible comme cela a été rapporté au cours de contaminations humaines lors d'avortements d'animaux infectés ou d'aérosolisation dans les laboratoires. La bactérie est hautement contagieuse par pénétration à travers les muqueuses comme les conjonctives, l'oropharynx, le tractus respiratoire ou une abrasion cutanée. Il a été estimé que 10 à 100 bactéries étaient suffisantes pour constituer un aérosol infectant pour l'homme. [23] Les *Brucella* sont sensibles à la chaleur et à la plupart des produits désinfectants, mais peuvent survivre dans l'environnement pendant presque 2 ans dans certaines conditions favorables, constituant ainsi un risque de contamination animale ou humaine. Plusieurs pays sont suspectés d'avoir étudié cet agent dans une optique guerrière, mais à ce jour aucun cas d'utilisation de *Brucella* comme arme biologique n'a été rapporté. Néanmoins, *Brucella*, et particulièrement *B. melitensis* et *B. suis*, sont considérées comme des agents peu susceptibles d'être utilisés comme arme biologique. En effet, l'incubation est longue, la plupart des infections sont asymptomatiques et la mortalité est peu élevée. La morbidité de cet agent est cependant non négligeable, entraînant des pathologies chroniques et invalidantes.

Caractéristiques microbiologiques

Brucella est un petit coccobacille à Gram négatif aérobie à croissance intra- et extracellulaire. Il infecte les macrophages. Il n'a pas de capsule, de flagelle, d'endospore ou de plasmide natif. Le genre *Brucella* comprend six espèces avec de multiples

biotypes qui varient en termes de réactions biochimiques, d'hôte et de pathogénicité. [54] Le principal facteur de virulence de *Brucella* est un lipopolysaccharide membranaire.

Présentation clinique

La symptomatologie et les signes cliniques sont identiques quel que soit le mode de transmission, et sont le plus souvent non spécifiques. En particulier, la présentation clinique des patients infectés par inhalation de la bactérie n'est pas différente de celle des patients infectés selon un autre mode de transmission. [23, 43] L'examen clinique est le plus souvent normal et il faut souvent suspecter une infection par *Brucella* pour pouvoir en établir le diagnostic. L'incubation est variable, de 1 à 60 jours, parfois quelques mois. Il faut noter que 90 % des contaminations restent asymptomatiques. Le début de la symptomatologie est brutal, ou progressif dans la moitié des cas. La brucellose est une infection systémique qui peut atteindre n'importe quel organe, et qui est caractérisée par une fièvre, qui peut être continue, intermittente ou irrégulière (fièvre « ondulante sudoroalgique »). Cette fièvre, qui représente le signe clinique le plus constant (90-95 %), peut être associée à d'autres symptômes : asthénie, sueurs profuses (40-90 %), frissons, arthralgies localisées ou diffuses (20-40 %), malaise (80-95 %), perte de poids et douleurs diffuses (40-70 %). Les signes neuropsychiatriques à type de céphalées, de dépression ou d'irritabilité sont fréquents. Il peut également exister des signes digestifs tels qu'anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation (près de 70 % des cas). Le foie est atteint dans la majorité des cas comme l'objective souvent l'altération modérée des tests hépatiques. Des granulomes épithélioïdes, sans nécrose caséuse, similaires à ceux observés au cours de la sarcoïdose peuvent être retrouvés à l'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique. Des cas d'abcès hépatiques ou de cholécystite aiguë ont également été rapportés. On observe parfois des adénopathies périphériques (10 à 20 %), une splénomégalie (20-70 %) et/ou une hépatomégalie (10-30 %).

Les complications ostéoarticulaires de la brucellose sont fréquentes (jusqu'à 40 %), surtout avec *B. melitensis* : sacroiliite, arthrite périphérique, bursite, ostéomyélite et spondylodiscite. [39, 43, 54] Des troubles du comportement sévères surviennent chez certains patients. Une endocardite est observée dans 2 % des cas. [54]

Les tests biologiques sont le plus souvent non spécifiques : anémie, neutropénie, thrombopénie, élévation modérée des lactico-déshydrogénases (LDH) et des phosphatases alcalines. [18]

La mortalité est faible, même en l'absence de traitement (moins de 2 %). Les cas les plus graves sont le plus souvent dus à une atteinte de l'endocardite ou une méningite à *B. melitensis*. La réponse au traitement antibiotique est bonne, avec un taux de rechute inférieur à 10 %. Les signes systémiques peuvent persister plusieurs semaines ou mois, mais la symptomatologie disparaît en moins de 1 an, même en l'absence de traitement antibiotique.

Diagnostic

Le diagnostic de brucellose doit être évoqué devant toute fièvre persistante d'étiologie indéterminée. Le diagnostic de certitude est apporté par l'isolement de la bactérie en culture. *Brucella* spp. est le plus souvent isolée dans le sang ou la moelle osseuse, après une culture prolongée de 4 à 40 jours. Le laboratoire doit être averti d'une suspicion de brucellose (milieux spéciaux). En effet, le diagnostic est souvent tardif par les techniques classiques, et une détection plus rapide des bactéries est obtenue par des hémocultures sur milieu BACTEC. [41]

La sérologie standard par agglutination (séroagglutination de Wright) confirme le diagnostic si le taux des anticorps est supérieur au 1/160^e, ou bien si l'on observe une ascension d'au moins 4 fois le taux initial d'anticorps à 14 ou 21 jours d'intervalle. Les sérologies Elisa et *western blot* sont fiables, mais ne sont pas bien standardisées.

Traitement

Un traitement de 6 semaines par doxycycline (100 mg/j) et streptomycine (1 g/j intramusculaire pendant les 2 ou 3 premières semaines) ou par doxycycline et rifampicine (900 mg/j) est efficace dans la plupart des cas de brucellose. [43] L'isolement du patient n'est pas nécessaire. Les patients présentant une endocardite, une spondylodiscite ou une méningite doivent être traités plus longtemps. L'association ofloxacine et rifampicine est également associée à de bons résultats.

Bien qu'elle n'ait pas prouvé son efficacité, une chimioprophylaxie après exposition à *Brucella* est recommandée : celle-ci est impérative en cas d'acte terroriste ayant utilisé cette bactérie. Elle doit associer la doxycycline et la rifampicine pendant 3 à 6 semaines.

Aucun vaccin n'est actuellement disponible.

■ Fièvre Q

La fièvre Q est une zoonose due à *Coxiella (C.) burnetii*, bactérie de la famille des *Rickettsia*, qui est endémique dans le monde entier à l'exception de la Nouvelle-Zélande. [35] Le réservoir animal est vaste : bovins, ovins, caprins, mais aussi animaux domestiques (chiens et chats), rongeurs sauvages, oiseaux et tiques. Les tiques, contrairement à ce qui est décrit pour les autres rickettsies, ne sont pas considérées comme un vecteur majeur de transmission à l'homme, mais comme un réservoir primaire responsable de la transmission de l'infection aux autres espèces animales.

Le germe est transmis à l'homme par consommation d'eau ou d'aliments souillés, ou par inhalation. En effet, *C. burnetii* peut être aérosolisé à partir des tissus infectés (placenta, liquide amniotique, excréta d'animaux infectés). Des transmissions directes par contact avec un animal infecté ou du matériel souillé ont également été décrites. Usuellement, les épidémies de fièvre Q sont en rapport avec une transmission par inhalation. [7] En l'absence de données épidémiologiques exhaustives, il est estimé que 50 à 100 cas de fièvre Q seraient diagnostiqués chaque année en France (incluant les cas d'importation).

La transmission interhumaine est extrêmement rare : transmission sexuelle, contact avec une patiente parturiente infectée par *C. burnetii*, dons de sang ou de moelle osseuse. [17]

Fièvre Q et bioterrorisme

L'intérêt de *C. burnetii* comme agent potentiel de bioterrorisme réside dans sa transmission possible par inhalation de particules aérosolisées. Ce mode de transmission serait le plus susceptible d'être utilisé : l'inhalation de une à dix bactéries peut permettre le développement d'une infection chez l'homme. Par ailleurs, *C. burnetii* est résistant à la chaleur et à la plupart des désinfectants commercialisés. Cet organisme peut survivre pendant de très longues périodes dans l'environnement sous forme sporulée. Un autre mode de transmission possible dans le cadre d'un acte de bioterrorisme serait l'introduction intentionnelle de la bactérie dans les aliments. Cependant, *C. burnetii* n'a jamais été utilisé comme arme biologique. La probabilité que ce germe soit employé est faible : en effet, l'incubation de la fièvre Q est longue, une grande partie des infections est asymptomatique et la mortalité est faible. *C. burnetii* pourrait plutôt être utilisé comme agent incapacitant.

Bien que n'étant pas une infection à déclaration obligatoire, il apparaît indispensable d'alerter les autorités sanitaires françaises en cas d'apparition de plusieurs cas de fièvre Q dans une région donnée. En cas d'acte terroriste utilisant *C. burnetii*, la présentation clinique serait similaire à celle de la fièvre Q habituelle.

Caractéristiques microbiologiques

C. burnetii est un coccobacille à Gram négatif pléiomorphe, de la famille des *Rickettsia*. [17] Cette bactérie à développement intracellulaire obligatoire peut survivre dans les phagolysosomes des cellules infectées, où un pH bas est requis pour le fonctionnement métabolique du germe. Une caractéristique majeure de

C. burnetii est sa variabilité antigénique due à une perte partielle d'un lipopolysaccharide (LPS). Lorsqu'il est isolé à partir d'hommes ou d'animaux infectés, *C. burnetii*, très infectant, exprime des antigènes de phase I. Après culture, la bactérie, en rapport avec la modification des LPS, est sous forme antigénique de classe II, moins infectante. Ce phénomène est important pour la différenciation sérologique de la fièvre Q aiguë et chronique. [17]

Présentation clinique

Elle est hautement variable et non spécifique. La fièvre Q peut être asymptomatique, aiguë (pneumopathie, hépatite) ou chronique (endocardite classiquement).

Fièvre Q aiguë

La moitié des patients infectés par *C. burnetii* ont des manifestations cliniques. La présentation la plus fréquente est une fièvre modérée souvent mise sur le compte d'une infection virale banale. L'incubation varie de 9 à 39 jours, pour une moyenne de 2 à 3 semaines. Le début est souvent brutal : fièvre, frissons, sueurs profuses, céphalées, myalgies, malaise, confusion, obnubilation, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, toux sèche, douleurs thoraciques, pharyngite.

Une atteinte pulmonaire est présente dans la moitié des cas, sous la forme d'une pneumopathie d'allure atypique rapidement progressive, souvent sans signe fonctionnel pulmonaire. [9] Une hépatite aiguë ou chronique granulomateuse est fréquente, avec une hépatomégalie sensible. Certains cas de méningoencéphalites, de méningites aseptiques, de myélites, de névrites optiques et de polynévrites ont été rapportés. [4]

Contrairement aux autres rickettsioses, les manifestations cutanées sont rares. Les femmes enceintes présentent un risque de mort fœtale in utero et de fausses couches, même si la plupart du temps l'infection est cliniquement asymptomatique.

Biologiquement, on peut noter une hyperleucocytose (30 %), une thrombopénie (25 %) et une hyponatrémie (30 %). [9]

Fièvre Q chronique

Elle est définie par une infection évoluant depuis plus de 6 mois. Elle peut survenir entre 1 an et 20 ans après l'infection par *C. burnetii*. Elle survient préférentiellement chez les patients porteurs de valvulopathie, plus rarement chez les patients immunodéprimés (transplantation d'organes, pathologies malignes) ou chez les femmes enceintes.

La complication la plus fréquente est l'endocardite. [49] L'atteinte péricardique est aussi une des manifestations de la forme chronique. Le diagnostic est évoqué devant une fièvre inexpliquée, une insuffisance cardiaque avec dysfonctionnement valvulaire, une hémolyse, une glomérulonéphrite, un accident vasculaire cérébral hémorragique.

Un syndrome de fatigue chronique a été rapporté chez des patients présentant une forme chronique de fièvre Q. Les anomalies biologiques se résument à un syndrome inflammatoire chronique.

Diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur les sérologies (l'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence). Les immunoglobulines (Ig) M de phase II sont détectées précocement 2 à 3 semaines après l'infection et signent une fièvre Q aiguë. On observe également une ascension du taux d'IgG de phase II. Les anticorps IgG de phase I à un titre supérieur à 1/800^e en micro-immunofluorescence sont les marqueurs d'une fièvre Q chronique. [17, 35] Les anticorps de phases I et II peuvent être détectables plusieurs mois à plusieurs années après l'infection initiale. Les hémocultures restent le plus souvent négatives.

C. burnetii peut également être isolé dans les tissus infectés par des techniques immunohistochimiques et de détection de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par PCR.

Traitement

La plupart des cas de fièvre Q aiguë est asymptomatique et guérit spontanément en l'absence de traitement spécifique. Dans les cas symptomatiques, le traitement antibiotique peut réduire la durée de la symptomatologie et les risques de complications comme l'endocardite. En l'absence de traitement, la mortalité de la fièvre Q aiguë est faible (inférieure à 1 %).

La doxycycline est le traitement de référence de la fièvre Q aiguë, à la dose de 200 mg/j pendant 2 semaines. [51] Les fluoroquinolones ont montré de bons résultats et peuvent également être utilisées. Chez la femme enceinte, les fluoroquinolones (si le terme est proche) ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole peuvent être utilisées. Dans la fièvre Q chronique, le taux de mortalité est compris entre 30 et 60 %. Le traitement associe la doxycycline et un deuxième antibiotique au choix : fluoroquinolone, rifampicine, ou triméthoprime-sulfaméthoxazole pour une durée de 4 ans, ou hydroxychloroquine (Plaquénil®) pour une durée de 1,5 à 4 ans.

Une prophylaxie secondaire à une exposition est recommandée pendant 8 à 12 jours par doxycycline. [51] Celle-ci paraît indispensable au cours d'une attaque bioterroriste utilisant *C. burnetii* comme arme biologique.

Un vaccin vivant inactivé (Q-Vax) est disponible pour les professions exposées à *C. burnetii*. Il n'est pas indiqué pour la population générale et n'est pas recommandé en prophylaxie.

■ Morve et mélioïdose

La morve et la mélioïdose sont des maladies infectieuses causées par des bactéries du genre *Burkholderia* (*B. mallei* et *B. pseudomallei* respectivement). Les deux espèces sont à l'origine de symptômes similaires. [18, 48] Elles infectent majoritairement les chevaux, mais peuvent également atteindre d'autres animaux (ânes, mules, chèvres, chiens, chats). La morve est endémique en Afrique, en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique Latine. La mélioïdose est endémique en Asie du Sud-Est et dans le nord de l'Australie.

La morve de l'homme est rare dans ces régions d'endémie. Elle a été rapportée chez des sujets travaillant en laboratoire, et chez d'autres en contact direct et prolongé avec des animaux infectés (vétérinaires, palefreniers, personnel des abattoirs). La raison de la faible transmission de la morve à l'homme n'est pas connue. Aucune épidémie humaine de morve n'a jamais été rapportée. Au contraire, la mélioïdose reste endémique dans certaines régions du monde, en particulier sous les tropiques où elle est largement distribuée dans l'eau et le sol. L'infection peut être contractée par contact cutané direct avec de l'eau ou de la terre contaminée. La bactérie pénètre dans l'organisme à travers les muqueuses nasales, respiratoires ou oculaires.

Morve, mélioïdose et bioterrorisme

Ces agents infectieux ont été étudiés comme arme biologique par plusieurs pays. L'agent de la morve a été utilisé lors des deux grandes guerres mondiales. [18, 30] Au cours de la Première Guerre mondiale, la bactérie a été utilisée chez les chevaux et les mules russes sur le front Est, afin de gêner la progression des troupes. *B. pseudomallei* a été étudiée, mais n'a jamais été utilisée comme arme biologique.

Durant la guerre du Viêt Nam, de nombreux soldats ont été infectés par la morve au cours de l'aérosolisation de poussières soulevées par les pales d'hélicoptères. La dose infectante par voie inhalée, tant pour la morve que la mélioïdose, est très faible, de l'ordre de quelques bactéries. L'aérosolisation représente le mode de contamination le plus susceptible d'être utilisé au cours d'un acte terroriste. Quelques cas humains ont été rapportés après aérosolisation de la bactérie en laboratoire. De très rares cas de morve transmise d'homme à homme ont été rapportés. Compte tenu de la transmission de ces agents par aérosol, et compte tenu de leur utilisation dans le passé avec succès, il paraît intéressant d'étudier ces bactéries comme agents potentiels de bioterrorisme.

Caractéristiques microbiologiques

B. mallei et *B. pseudomallei* (également appelé bacille de Whitmore) sont de petits bacilles à Gram négatif strictement aérobies. Les bacilles présentent une coloration caractéristique bipolaire (en « épingle à nourrice ») à la coloration au bleu de méthylène. *B. pseudomallei* est mobile et présente un flagelle polarisé. *B. mallei* n'est pas mobile.

Ces bactéries sont rigides ou légèrement incurvées, catalase- et oxydase-positives. Elles sont cultivables à des températures allant de 4 à 43 °C. Les cultures ont une forte odeur de terre lorsque l'on ouvre l'incubateur.

Présentation clinique

La morve et la mélioïdose ont des manifestations cliniques similaires. Les symptômes dépendent de la voie d'inoculation. Quatre formes cliniques sont individualisées : pulmonaire, localisée, septicémique, et cutanée suppurative chronique. [18, 30, 48]

L'incubation varie de 1 à 14 jours, selon les formes cliniques.

Forme pulmonaire

Elle se développe après inhalation ou après dissémination hémotogène. L'incubation varie de 10 à 14 jours. La forme pulmonaire serait la forme la plus répandue en cas d'attaque bioterroriste par aérosolisation, pouvant générer des pneumopathies, des abcès pulmonaires et des épanchements pleuraux. Le début des signes est habituellement brutal. Ils ne sont pas spécifiques : toux, douleur thoracique, fièvre, sueurs, myalgies. Des ulcérations et des nodules de la cavité nasale peuvent être observés. Le septum peut être perforé. La radiographie du thorax peut montrer des infiltrats segmentaires ou lobaires, une miliaire à gros grains (0,5-1 cm), des petits abcès parenchymateux prédominant dans les lobes supérieurs, voire des lésions cavitaires plus importantes. Cet aspect peut simuler une tuberculose pulmonaire. En l'absence de traitement, la maladie progresse vers la forme septicémique.

Forme septicémique

Elle peut apparaître après contamination aérienne ou cutanée. Après une incubation de 1 à 5 jours, des signes généraux apparaissent : fièvre, myalgies, céphalées, diarrhée. On peut également observer un érythème, une cyanose, une éruption pustuleuse disséminée avec des ganglions périphériques localisés, une cellulite ou une lymphangite. Survient ensuite un syndrome de défaillance multiviscérale. La septicémie est fatale en 7 à 10 jours. Malgré le traitement antibiotique, la mortalité approche les 50 % (alors qu'elle dépasse les 90 % en l'absence de traitement). Dans le cas de la morve, la forme septicémique survient essentiellement chez les malades immunodéprimés.

Forme localisée

La bactérie pénètre par voie cutanée. Au site de pénétration, apparaît en 1 à 5 jours une lésion inflammatoire ulcéronodulaire. Les nodules sont fermes, gris ou blancs, entourés d'une zone érythémateuse. Ils peuvent devenir caséux ou se calcifier. Des ganglions satellites peuvent apparaître. Lorsque la bactérie pénètre par voie muqueuse (œil, nez, tractus respiratoire), les lésions provoquent des sécrétions abondantes de mucus.

Forme chronique

La forme chronique se présente sous la forme de multiples abcès de la peau, du foie et de la rate, des muscles des jambes et des bras. La mélioïdose dans sa forme chronique peut se réactiver plusieurs années après la primo-infection.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'isolement des bactéries en laboratoire, depuis des prélèvements infectés : crachats, lésions cutanées, urine. L'examen direct montre des bacilles mobiles bipolaires, prenant la coloration par le bleu de méthylène. Les hémocultures sont généralement négatives. Le diagnostic est

confirmé par la sérologie, disponible pour chaque espèce. De nouvelles méthodes de détection rapide par PCR pour *B. mallei* et *B. pseudomallei* ont récemment été développées. [21]

Traitement

Le traitement est mal codifié en raison du faible nombre de cas humains observés. [22, 42, 51] La sulfadiazine est efficace chez l'homme et chez l'animal en laboratoire. *B. mallei* est généralement sensible aux antibiotiques suivants : tétracyclines, ciprofloxacine, streptomycine, gentamicine, imipénème, ceftazidime et sulfonamides. La forme localisée doit être traitée pendant 60 à 150 jours par amoxicilline-acide clavulanique, tétracyclines ou triméthoprim-sulfaméthoxazole. Dans la forme pulmonaire, le traitement d'attaque repose sur l'imipénème ou le méropénème en intraveineux. Il doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois au total. La forme septicémique doit être traitée pendant 2 semaines par voie intraveineuse, puis par voie orale pendant 6 mois au total.

Bien que discutée par certains auteurs, une prophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole après exposition aux bactéries lors d'une attaque biologique est recommandée. Cette attitude n'est pas consensuelle dans le cas d'une exposition naturelle aux bactéries. Il n'existe pas de vaccin contre la morve ou la mélioïdose.

■ Peste

La peste est une infection due à *Yersinia (Y.) pestis*. Historiquement, plus de 200 millions de sujets sont décédés de cette infection au cours des trois grandes pandémies, dont la célèbre peste noire (*black death*) au XIV^e siècle en Europe. Cette infection, principalement dans sa forme bubonique, est encore observée de façon endémique dans certains pays d'Afrique, d'Asie, d'Amérique du Sud et dans certaines zones rurales du sud-ouest des États-Unis. Aucun cas de peste n'a été observé en Europe depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que 1 000 à 6 000 cas de peste étaient observés dans le monde chaque année. [53] Cependant, la peste reste essentiellement une infection des rats et d'autres rongeurs. La contamination humaine résulte d'une morsure de puce qui s'est infectée au cours d'un repas contaminant sur un rat, mais peut également s'effectuer par manipulation de tissus ou de fluides provenant d'animaux infectés ou morts de la peste, par inhalation de gouttelettes respiratoires d'animaux infectés. La transmission interhumaine est possible à partir de gouttelettes respiratoires de patients présentant une peste pulmonaire, que celle-ci soit primitive ou secondaire. [26]

Peste et bioterrorisme

Y. pestis est un agent bactérien utilisable comme arme biologique. L'utilisation d'aérosol de cette bactérie s'accompagnerait d'un nombre élevé de pestes pulmonaires dans la population exposée. [26, 31] De plus, des infections secondaires à partir de rongeurs contaminés seraient à redouter.

Un acte terroriste par aérosolisation de *Y. pestis* doit impérativement être suspecté dès lors qu'un patient sans facteur de risque présente une forme primitive pulmonaire de la maladie dans une région non endémique. *Y. pestis* est une bactérie fragile qui ne peut survivre dans l'environnement qu'une heure après libération de l'aérosol. Cependant, une à dix bactéries suffisent à infecter un rongeur par voies orale, intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse. Il a été estimé que la dose minimale infectieuse d'une pneumopathie primitive variait de 100 à 20 000 bactéries. [25] En 1346, les Tartares ont été les premiers à utiliser la peste comme arme biologique lors du siège de Caffa. Ils projetaient les corps de leurs soldats décédés de la peste par-dessus le mur des assiégés. [46] La fuite des Génois vers l'Italie a ainsi contribué à la seconde grande pandémie (peste noire) qui a décimé 20 à 30 millions de sujets en Europe. En mai 2000, lors de l'exercice virtuel TOPOFF (*top officials*) réalisé aux États-Unis, un aérosol de *Y. pestis* a été dispersé dans un

musée de Denver. Il a été estimé que le nombre de pneumonies primitives liées à la peste était de 3 700 à plus de 4 000, et que le nombre de décès variait de 950 à plus de 2 000. [26]

Caractéristiques microbiologiques

Y. pestis est un bacille à Gram négatif, ovoïde, anaérobie facultatif, immobile, ne sporulant pas, ayant une coloration bipolaire à la coloration de Wayson. Il pousse lentement, en 48 heures, sur milieux spéciaux (28 °C sur gélose au sang ou milieu de MacConkey).

Description clinique

Les trois principales formes cliniques de la peste sont les formes pulmonaires, buboniques et septicémiques. [18, 25]

Forme pulmonaire

La peste pulmonaire peut être primitive, ou secondaire à une complication des formes bubonique et septicémique (pneumonie secondaire). La pneumonie primitive est la forme la plus à même d'être observée au cours d'une attaque bioterroriste avec un aérosol.

En cas de pneumonie primitive, l'incubation varie de 1 à 6 jours. Le début de la symptomatologie est aigu, associant céphalées intenses, malaise, fièvre élevée (40 °C), nausées, vomissements, douleurs abdominales, le tout dans un contexte de prostration importante. Douleur thoracique, toux, dyspnée et hémoptysie apparaissent dans un second temps [18, 31]. Rapidement, l'infection évolue vers une détresse respiratoire aiguë et un choc septique. La radiographie de thorax peut mettre en évidence une atteinte interstitielle, des foyers lobulaires multiples, une pneumopathie lobaire voire un aspect de caverne. Les examens biologiques complémentaires retrouvent les anomalies habituellement notées au cours des infections bactériennes sévères à Gram négatif.

La forme pulmonaire de la peste est hautement contagieuse, jusqu'à 3 jours après le début de l'antibiothérapie adaptée. En l'absence de traitement antibiotique, la mort est inéluctable en 2 à 3 jours. Le traitement antibiotique doit être débuté le plus tôt possible ; il permet de réduire la mortalité à moins de 10 %.

Forme bubonique

C'est la forme clinique la plus communément observée (75-97 % des cas en dehors de tout acte terroriste). Après une incubation de 2 à 8 jours, le début de la symptomatologie est brutal associant fièvre élevée (38,5 °C à 40 °C), frissons, céphalées, nausées, vomissements, malaise, asthénie intense et prostration. Puis 6 à 8 heures après, les premiers signes caractéristiques du bubon apparaissent. Le bubon est caractérisé par une adénopathie tendue, très douloureuse, non fluctuante. Il se développe dans le territoire de la morsure de la puce. Le bubon devient visible en 24 heures ; sa taille varie de 1 à 10 cm de diamètre et, dans de rares cas, peut devenir fluctuant et suppuré. En l'absence de traitement spécifique, les complications sont fréquentes : septicémie primaire (sans bubon discernable) ou secondaire, pneumonie secondaire et méningite. Sans antibiotique, la mortalité varie de 15 % à 60 %, alors qu'elle est de moins de 5 % sous antibiothérapie adaptée. [33] En cas de sepsis, et en dépit d'un traitement antibiotique, la mortalité est d'environ 20 %. Il paraît peu probable que cette forme clinique soit observée à la suite d'un acte bioterroriste, à moins que des puces infectées ne soient utilisées comme vecteurs.

Forme septicémique

Elle complique un bubon ou une pneumonie primitive non traités (septicémie secondaire), mais peut également se développer en l'absence de tout signe d'une manifestation primitive (septicémie primitive). La symptomatologie est identique à celle observée au cours des autres septicémies sévères à bactéries à Gram négatif. Une gangrène des régions acrales est possible à un stade avancé de l'infection (extrémités du nez, des doigts et

des orteils) par thrombose des petites artérioles, donnant ainsi un aspect noir des extrémités (peste noire). En l'absence de traitement, le décès est inéluctable.

Autres formes

La forme méningée de la peste est rare, mais peut compliquer n'importe quelle autre forme de la maladie, dès lors qu'un traitement antibiotique n'a pas été débuté. L'association bubon-méningite est courante.

La forme pharyngée de la peste est exceptionnelle. Elle est observée après ingestion ou inhalation de *Y. pestis*. Les amygdales sont augmentées de volume et inflammatoires. Des adénopathies cervicales et une augmentation de volume de la région parotidienne complètent le tableau.

Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué systématiquement ; il est d'autant plus facile en période d'épidémie. La manipulation des échantillons biologiques doit être réalisée avec précautions dans un environnement sécurisé de type P3.

Tous les prélèvements biologiques doivent être effectués avant le début de l'antibiothérapie. Un examen direct avec coloration au Gram, Giemsa ou Wayson permet d'observer un bacille à coloration bipolaire (expectoration, produit de lavage bronchoalvéolaire, liquide céphalorachidien, aspiration du bubon). Le diagnostic de peste est confirmé par la culture de ces échantillons biologiques et par les hémocultures. L'antibiogramme doit être effectué le plus rapidement possible. Le diagnostic sérologique n'a le plus souvent qu'un intérêt rétrospectif ou épidémiologique. Un diagnostic rapide existe sur bandelettes à la recherche d'antigènes et peut être obtenu en moins de 10 minutes sur n'importe quel échantillon biologique.

Traitement

Toute forme suspectée ou prouvée de peste doit être déclarée dans les plus brefs délais à la DDASS.

Tous les patients ayant une forme pulmonaire de la peste doivent être hospitalisés et isolés dans une chambre à pression négative au moins les trois premiers jours de l'antibiothérapie. Pour les autres formes cliniques, les patients doivent être isolés les 48 premières heures du traitement. Le personnel de soins doit porter des masques efficaces, ainsi que des casques jetables en cas de peste pulmonaire.

Le traitement doit être débuté le plus rapidement possible. Les souches de *Y. pestis* sont habituellement sensibles à de nombreux antibiotiques (streptomycine, gentamicine, doxycycline, ciprofloxacine, chloramphénicol, sulfadiazine, triméthoprime-sulfaméthoxazole...). [25, 31] La plupart des guides thérapeutiques recommandent la prescription de gentamicine ou de streptomycine en première ligne de traitement. Les fluoroquinolones peuvent être utilisées en seconde intention. Le chloramphénicol doit être utilisé en cas de méningite.

En cas de contact avec un patient ayant une forme pulmonaire de la peste (contact < 2 mètres) ou en cas de contact avec un aérosol suspect de contenir du bacille de la peste, la doxycycline ou la ciprofloxacine peuvent être prescrites pour 7 jours. Les personnes présentes dans une zone exposée à un aérosol de *Y. pestis* doivent être désinfectées et recevoir un traitement prophylactique. Les zones contaminées sont traitées de principe à l'eau de Javel, même si la durée de vie du bacille dans l'environnement est faible.

Un vaccin cellulaire tué existe, mais son efficacité en termes de protection des pneumonies primitives paraît faible. [52] Un vaccin vivant atténué est en cours d'étude aux États-Unis.

■ Tularémie

La tularémie est une anthroponose due à un petit coccobacille à Gram négatif, *Francisella (F.) tularensis*. Cette bactérie est l'une des plus infectieuses connues : l'inoculation ou l'inhalation de dix bactéries est suffisante pour infecter un

homme. [12, 15] La tularémie est distribuée partout dans le monde. C'est une infection qui atteint principalement les animaux sauvages, mais qui peut toucher accidentellement les hommes. En France, environ 50 cas sont déclarés annuellement. De nombreux petits animaux sont des réservoirs de l'infection. Ils se contaminent par morsures ou piqûres de tiques, de mouches ou de moustiques, ou par contact avec un environnement contaminé (eau, végétation, sol).

La contamination humaine peut se faire par de nombreux modes : morsures ou piqûres d'insectes (certaines espèces de tiques, moustiques et mouches) ce qui représente le principal mode de contamination, manipulation d'animaux ou de produits animaux infectés, contact direct ou ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, inhalation de particules aérosolisées contaminées. [16]

Tularémie et bioterrorisme

De par ses caractéristiques de haute contagiosité avec un faible inoculum, principalement avec le biovar A, *F. tularensis* est considéré comme un agent pouvant être utilisé à des fins terroristes. Son principal mode d'utilisation comme arme biologique serait l'aérosolisation.

Toute épidémie de tularémie, sous sa forme respiratoire essentiellement, particulièrement dans les régions de faible incidence de cette infection, devrait être suspecte d'acte de bioterrorisme. Cette bactérie a été étudiée comme arme biologique et stockée par différents pays comme le Japon et les États-Unis. [12]

La contamination volontaire de sources d'eau pourrait également être utilisée comme arme biologique avec cette bactérie. Aucun cas de transmission interhumaine n'a jamais été observé.

Caractéristiques microbiologiques

F. tularensis est un coccobacille à Gram négatif, non mobile, aérobic strict, à développement facultatif intracellulaire. Deux biovars sérologiquement indifférenciables sont connus : *F. tularensis* biovar *tularensis* (type A) et *F. tularensis* biovar *paleartica* (type B).

Le biovar A est plus fréquemment observé en Amérique du Nord, alors que le biovar B est plus fréquent en Europe, et donc en France et en Asie. Ces bactéries ne produisent pas de toxines et peuvent survivre des semaines à basse température dans l'eau, le sol ou dans des carcasses animales, et des années dans de la viande de lapin congelée.

Description clinique

Après une incubation de 3 à 5 jours (extrêmes : 1-25 jours), différentes formes cliniques peuvent être observées. [28] Ces formes dépendent du mode de contamination, de la dose de l'inoculum et de la virulence des souches. Les différentes présentations de la maladie sont pulmonaires, ulcéroganglionnaires, lymphoïdes, ganglionnaires, oculoganglionnaires, oropharyngées et septicémiques.

Quelle que soit la forme clinique, la phase d'invasion est souvent brutale et caractérisée par de la fièvre élevée, des frissons, des myalgies et des arthralgies, des céphalées, une toux sèche, et parfois une dissociation pouls-température, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une diarrhée.

La phase d'état se présente alors sous différentes formes.

Forme pulmonaire

Elle résulte habituellement de l'inhalation de bactéries aérosolisées (pneumonie primaire) ou est secondaire à une bactériémie provenant d'une autre porte d'entrée. Initialement, cette forme se caractérise par un syndrome pseudogrippal sans signe manifeste d'atteinte des voies respiratoires. La présentation clinique est marquée par de la fièvre, des frissons, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, une toux sèche, une pharyngite, et des douleurs pleurales. La radiographie pulmonaire objective

un infiltrat péribronchique qui évolue typiquement vers une pneumopathie, des épanchements pleuraux et des adénopathies périhilaires. Cependant, les signes radiologiques peuvent être minimes, voire absents. Les résultats des analyses biologiques standards sont souvent sans particularité. Une progression vers une pneumopathie extensive et sévère avec détresse respiratoire peut survenir en l'absence de traitement antibiotique spécifique.

Les principaux diagnostics différentiels d'une pneumopathie tularémique à évoquer, en cas d'attaque bioterroriste, sont la maladie du charbon inhalée et la peste pulmonaire (même si ces deux formes ont une évolution plus rapide que pour la tularémie) ou la fièvre Q. En cas d'acte terroriste lié à l'utilisation de *F. tularensis*, les formes pulmonaires seraient les plus à même d'être observées.

Forme ulcéroganglionnaire

Elle représente la forme la plus fréquemment observée chez les patients ayant une tularémie (75 % à 85 %). Elle survient après manipulation de carcasses animales infectées ou après piqûre d'arthropode. Typiquement, une papule qui peut être de grande taille apparaît au site d'inoculation et est associée à de la fièvre et des douleurs diffuses. L'ulcération qui en résulte est douloureuse et peut prendre un aspect d'escarre. L'ulcération est habituellement unique, de 0,4 à 3,0 cm de diamètre. La lésion cutanée est associée à une ou plusieurs volumineuses adénopathies douloureuses, qui peuvent devenir fluctuantes et se rompre avec issue d'un matériel caséeux ou purulent. La maladie continue à évoluer et à progresser même lorsqu'une antibiothérapie adaptée a été débutée. Habituellement, aucune forme sévère ou complications ne sont observées au décours de cette présentation ulcéroganglionnaire.

Forme ganglionnaire

Elle est caractérisée par la présence d'adénopathies dans un contexte fébrile, sans ulcération (5 % à 10 % des formes de tularémie).

Forme oculoganglionnaire

Elle survient après contact aérosolisé, auto-inoculation ou après nettoyage des carcasses animales infectées. Des ulcérations de la cornée peuvent s'accompagner d'une conjonctivite purulente, d'un chémosis, d'un œdème périorbitaire, de nodules ou d'ulcérations conjonctivales douloureux et d'adénopathies satellites.

Forme oropharyngée

Elle est observée après ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, par inoculation directe de mains contaminées à la bouche ou plus rarement par inhalation de particules aérosolisées. La présentation clinique est caractérisée par une pharyngite exsudative ou une amygdalite qui peut s'accompagner d'ulcérations muqueuses très douloureuses.

Forme typhoïde

Elle est caractérisée par un syndrome pseudogrippal non spécifique, d'apparition aiguë associant diarrhée et vomissements, céphalées, frissons, myalgies et arthralgies, prostration et amaigrissement. Habituellement, aucun signe d'orientation ne permet de retrouver la porte d'entrée. Cette forme peut faire suite à l'ingestion ou à l'inhalation de *F. tularensis*.

Forme septicémique

Elle est potentiellement sévère et létale. Toutes les formes de tularémie peuvent se compliquer d'une septicémie. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Une dissociation pouls-température est observée dans moins de 50 % des cas. Puis, le plus souvent, les patients évoluent vers un choc septique avec coagulation intravasculaire disséminée, hémorragies, détresse respiratoire aiguë, confusion, défaillance d'organes et coma.

Évolution

En l'absence d'une antibiothérapie adaptée, la mortalité globale pour les infections dues au type A est de 8 % (extrêmes :

5 % à 15 %) ; 4 % pour la forme ulcéroganglionnaire et 30-50 % pour les formes typhoïde, septicémique et pulmonaire. Lorsqu'une antibiothérapie adaptée est prescrite, la mortalité est inférieure à 1 %. Les décès imputables au type B sont exceptionnels.

Diagnostic

Il n'existe pas de test de laboratoire permettant un diagnostic rapide. Le diagnostic de tularémie doit, si possible, être effectué le plus rapidement sur des arguments cliniques, épidémiologiques et géographiques. [28]

F. tularensis peut être identifié par immunofluorescence directe de sécrétions, ou par immunohistochimie sur des prélèvements anatomopathologiques.

La mise en culture de sécrétions pulmonaires, pharyngées, gastriques, pleurales, de sérosités obtenues à partir de lésions cutanées, des biopsies ganglionnaires et des hémocultures permettent l'isolement et la caractérisation de *F. tularensis*. La culture de cette bactérie nécessite des milieux spéciaux. Seuls les laboratoires expérimentés et rompus à l'étude de *F. tularensis* peuvent réaliser des antibiogrammes.

Les méthodes sérologiques permettent de confirmer le diagnostic de façon rétrospective. Une augmentation de 4 fois du titre d'anticorps, entre la phase aiguë et un prélèvement effectué à 15 jours d'intervalle, ou un seul titre supérieur à 1/160 en agglutination ou 1/128 en microagglutination permet de porter le diagnostic de tularémie.

Traitement

La tularémie est une infection à déclaration obligatoire. La survenue d'un cas avéré ou suspecté doit être dans les plus brefs délais signalée à la DDASS. De nombreuses recommandations ont été publiées pour le traitement et la prophylaxie des patients ayant été au contact de *F. tularensis*. [28, 51] Aucune mesure d'isolement particulière n'est à envisager. La streptomycine et la gentamicine représentent le traitement de choix de première intention pour le traitement des tularémies graves. [14, 32] La durée de ces traitements est de 10 jours. Les fluoroquinolones représentent une excellente alternative aux aminosides. [32] Il est à noter, en France, que l'indication des aminosides n'a pas été retenue par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Seules les fluoroquinolones (première intention) et la doxycycline en alternative sont recommandées.

En cas de formes sévères de la tularémie, il est recommandé d'associer deux antibiotiques comme un aminoside et une fluoroquinolone. Les bêta-lactamines, à l'exception des carbapénèmes, sont considérées comme inefficaces sur *F. tularensis*.

La streptomycine, la gentamicine, la doxycycline et la ciprofloxacine sont recommandées en prophylaxie d'une exposition à un aérosol de *F. tularensis*. La durée de la prophylaxie est de 14 jours. La vaccination n'est pas recommandée en prophylaxie. Celle-ci n'est pas disponible en France.

Conclusion

La menace de l'utilisation d'armes bactériologiques est réelle, ne serait-ce que par l'existence des quelques exemples historiques documentés. Les progrès et la diffusion internationale du savoir scientifique rendent envisageable la maîtrise à grande échelle d'une production à visée criminelle de souches bactériennes modifiées, notamment résistantes aux antibiotiques habituellement efficaces. Malgré les efforts de prévention et de contrôle de ce type d'activité depuis quelques années, l'hypothèse d'une attaque bactériologique reste possible. Dans cette optique peu engageante, la détection des tout premiers cas s'avérerait déterminante. L'information du personnel médical qui serait exposé en première ligne dans ces situations est fondamentale : médecins des services d'urgence, infectiologues. Ils se doivent d'acquérir une connaissance parfaite des situations cliniques observables au cours des infections par ces agents bactériens et savoir donner l'alerte dès le premier cas suspect.

De même, le regroupement de seulement deux cas dans une même zone géographique et dans un laps de temps restreint ou l'atypie du type d'atteinte ou du mode de présentation doivent immédiatement faire envisager la possibilité d'une contamination volontaire criminelle. La précocité de l'alerte seule serait alors à même de prévenir la contamination interhumaine secondaire et notamment celle du personnel soignant.

Cet article a été publié pour la première fois en 2005 dans le traité d'Urgences.

■ Références

- [1] Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum Toxin as a biological weapon. *JAMA* 2001; **285**:1059-70.
- [2] Barakat L, Quentzel H, Jernigan J, Kirschke DL, Griffith K, Spear SM, et al. Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman. *JAMA* 2002; **287**:863-8.
- [3] Bell D, Kozarsky P, Stephens D. Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. *Emerg Infect Dis* 2002; **8**:222-5.
- [4] Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; **162**:693-700.
- [5] Borio L, Frank D, Mani V, Chiriboga C, Pollanen M, Ripple M, et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: report of 2 patients. *JAMA* 2001; **286**:2554-9.
- [6] 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.
- [7] Byrne W. Q fever. In: Zajtcuk R, editor. *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute; 1997. p. 523-37.
- [8] Byrne M, Smith L. Development of vaccines for prevention of botulism. *Biochimie* 2000; **82**:955-66.
- [9] Caron F, Meurice JC, Ingrand P, Bourgoin A, Masson P, Roblot P, et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. *Chest* 1998; **114**:808-13.
- [10] Centers for disease control and prevention. Recognition of illness associated with the intentional release of a biologic agent. *MMWR* 2001; **50**:893-7.
- [11] Centers for disease control and prevention. Update: investigation of bioterrorism-related anthrax-Connecticut, 2001. *MMWR* 2001; **50**:1077-9.
- [12] Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; **285**:2763-73.
- [13] Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med* 1999; **341**:815-26.
- [14] Enderlin G, Morales L, Jacobs R, Cross J. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994; **19**:42-7.
- [15] Evans M, Gregory D, Schaffner W, McGee Z. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine* 1985; **64**:251-69.
- [16] Feldman K, Enscore R, Lathrop S, Matyas BT, McGuill M, Schriefer ME, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001; **345**:1601-6.
- [17] Fournier PE, Marrie T, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; **36**:1823-34.
- [18] Franz D, Jahrling P, Friedlander A, McClain D, Hoover D, Bryne W, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; **278**:399-411.
- [19] Friedlander A, Welkos S, Pitt M, Ezzell JW, Worsham PL, Rose KJ, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax. *J Infect Dis* 1993; **167**:1239-43.
- [20] Friedlander A, Pittman P, Parker G. Anthrax vaccine: evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax. *JAMA* 1999; **282**:2104-6.
- [21] Gee JE, Sacchi CT, Glass MB, De BK, Weyant RS, Levett PN, et al. Use of 16S rRNA gene sequencing for rapid identification and differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *J Clin Microbiol* 2003; **41**:4647-54.
- [22] Heine HS, England MJ, Waag DM, Byrne WR. In vitro antibiotic susceptibilities of *Burkholderia mallei* (causative agent of glanders) determined by broth microdilution and E-test. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**:2119-21.

- [23] Hoover D, Friedlander A. Brucellosis. In: Zajtchuk R, editor. *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute; 1997. p. 513-21.
- [24] Humeau Y, Doussau F, Grant N, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release? *Biochimie* 2000;**82**: 427-46.
- [25] Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2000;**283**:2281-90.
- [26] Inglesby T, Grossman R, O'Toole T. A plague on your city: observations from TOPOFF. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:436-45.
- [27] Inglesby T, O'Toole T, Henderson D, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002;**287**:2236-52.
- [28] Jensen WA, Kirsch CM. Tularemia. *Semin Respir Infect* 2003;**18**: 146-58.
- [29] Jernigan J, Stephens D, Ashford D, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001;**7**:933-44.
- [30] Kasten FH. Biological weapons, war crimes, and WWI. *Science* 2002;**296**:1235-7.
- [31] Krishna G, Chitkara RK. Pneumonic plague. *Semin Respir Infect* 2003;**18**:159-67.
- [32] Limaye A, Hooper C. Treatment of tularemia with fluoroquinolone: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:922-4.
- [33] McGovern T, Friedlander A. Plague. In: Zajtchuk R, editor. *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute; 1997. p. 479-502.
- [34] McGovern T, Christopher G, Eitzen E. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch Dermatol* 1999;**135**: 311-22.
- [35] Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;**12**:518-53.
- [36] Mayer TA, Morrison A, Bersoff-Matcha S, Druckenbrod G, Murphy C, Howell J, et al. Inhalational anthrax due to bioterrorism: would current Centers for Disease Control and Prevention guidelines have identified the 11 patients with inhalational anthrax from october through november 2001? *Clin Infect Dis* 2003;**36**:1275-83.
- [37] Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science* 1994;**266**:1202-8.
- [38] Mina B, Dym JP, Kuepper F, Tso R, Arrastia C, Kaplounova I, et al. Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. *JAMA* 2002;**287**: 858-262.
- [39] Mousa A, Muhtaseb S, Almudallal D, Khodeir S, Marafie A. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987;**9**:531-43.
- [40] Pile J, Malone J, Eitzen E, Friedlander A. Anthrax as a potential biological warfare agent. *Arch Intern Med* 1998;**158**:429-34.
- [41] Rich M, Bannatyne RM, Memish ZA. Direct urease test on BACTEC blood cultures: early presumptive diagnosis of brucellosis in an area of endemicity. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1706.
- [42] Russell P, Eley SM, Ellis J, Green M, Bell DL, Kenny DJ, et al. Comparison of efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental melioidosis and glanders. *J Antimicrob Chemother* 2000;**45**:813-8.
- [43] Sarinas PS, Chitkara RK. Brucellosis. *Semin Respir Infect* 2003;**18**: 168-82.
- [44] Shapiro R, Hateway C, Swerdlow D. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998;**129**:221-8.
- [45] Sirisanthana T, Brown A. Anthrax of the gastro-intestinal tract. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:649-51.
- [46] Slack P. The Black Death: past and present. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;**83**:461-3.
- [47] Spencer RC. Bacillus anthracis. *J Clin Pathol* 2003;**56**:182-7.
- [48] Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, Becker PM, Dick JD, Spacek L, et al. Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med* 2001;**345**:256-8.
- [49] Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995;**16**(supplB): 19-23.
- [50] Swartz M. Current concepts: recognition and management of anthrax-an update. *N Engl J Med* 2001;**345**:1621-6.
- [51] 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. July 2002; <http://www.emea.eu.int/htms/human/bioterror/bioterror.htm>.
- [52] Tibball RW, Williamson ED. Vaccination against bubonic and pneumonic plague. *Vaccine* 2001;**19**:4175-84.
- [53] World Health Organization. Geneva. Human plague in 1997. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;**41**:340-4.
- [54] Young E. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:282-90.

Pour en savoir plus

<http://www.invs.sante.fr>

http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/Bioterrorisme/clin_guidelines_en.htm

<http://www.cdc.gov>

<http://www.who.int>

<http://jama.ama-assn.org/cgi/collection/bioterrorism?notjournal=amajnl>

<http://www.garfield.library.upenn.edu/histcomp/terrorism-combo/index-lcr-13.html#>

P. Hausfater, Praticien hospitalier (pierre.hausfater@psl.ap-hop-paris.fr).

Service d'accueil des urgences, Centre hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, université Pierre et Marie Curie, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

P. Bossi, Praticien hospitalo-universitaire.

Service des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, université Pierre et Marie Curie, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Hausfater P., Bossi P. Risques bactériologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-030-H-20, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

