

**LE CHARBON  
COMME ARME BIOLOGIQUE  
« Collection Bioterrorisme »**

**Volume 1  
État de la situation et orientations**

*Secteur Vigie et protection  
Direction de santé publique de Montréal*

*Juin 2006*



**LE CHARBON  
COMME ARME BIOLOGIQUE  
« Collection Bioterrorisme »**

**Volume 1  
État de la situation et orientations**

*Secteur Vigie et protection  
Direction de santé publique de Montréal*

*Juin 2006*

**Une publication de l'équipe Maladies transmissibles et du Bureau des mesures d'urgence du Secteur  
Vigie et protection, Direction de santé publique,  
Agence de la santé et des services sociaux de Montréal,  
Centre universitaire de santé McGill, mandataire**

Pour obtenir des copies, veuillez utiliser le bon de commande annexé à la fin du document.

Secteur Vigie et protection  
Direction de santé publique de Montréal  
1301, rue Sherbrooke Est  
Montréal, Québec, H2L 1M3  
Téléphone : (514) 528-2400  
Télécopieur : (514) 528-2452  
[www.santepub-mtl.qc.ca](http://www.santepub-mtl.qc.ca)

« Collection bioterrorisme »

Le charbon comme arme biologique

- Volume 1 : État de la situation et orientations
- Volume 2 : Guide intérimaire d'intervention pour la réponse de santé publique  
(volet maladies infectieuses)

© Direction de santé publique  
Agence de la santé et des services sociaux de Montréal (2006)  
Tous droits réservés

Dépôt légal - Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2006  
Dépôt légal - Bibliothèque et Archives Canada, 2006

ISBN : 2-89494-510-8 (ensemble) 25 \$  
ISBN : 2-89494-511-6 (vol. 1) 15 \$ (version imprimée)  
ISBN : 2-89494-512-4 (vol. 1) (version PDF)

## MOT DU DIRECTEUR

Nous sommes heureux de publier la première partie d'un document qui porte sur le charbon comme arme biologique. Cette première partie traite de l'état de la situation et des orientations.

Le terrorisme est aujourd'hui une menace hélas bien réelle. Pour déstabiliser un pays, des groupes terroristes pourraient utiliser des agents biologiques (bactérie, virus ou toxine) qui ont la capacité de provoquer la maladie ou la mort. Depuis les attentats avec les lettres piégées au charbon aux États-Unis, les armes biologiques représentent une menace que l'on ne peut ignorer. Même si ce risque est jugé faible à Montréal, les conséquences pourraient être si catastrophiques qu'il est impérieux de s'y préparer. Mais, comme il s'agit de situations complexes, une réponse intégrée et coordonnée avec nos partenaires régionaux s'impose. Par conséquent, les rôles, les responsabilités et le champ d'action de chacun de chacun des partenaires régionaux sont précisés de façon à obtenir une réponse concertée au terrorisme, qu'il s'agisse d'une menace confirmée ou d'un canular.

Le Directeur de santé publique est tenu par la Loi sur la santé publique de protéger la santé de la population contre des menaces de différentes natures. La protection de la population contre des menaces biologiques, qu'elles soient naturelles ou causées par la main de l'homme, constituent donc un important mandat légal de la Direction de santé publique qu'elle exerce en collaboration avec la Direction générale de santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Maintenir un haut niveau de préparation entre tous les partenaires et développer de nouvelles collaborations constitue un défi gigantesque. Les organisations doivent donc accorder des ressources substantielles pour y arriver. Nous souhaitons que le présent document puisse y contribuer.

Le Directeur



Richard Lessard, M.D.



## **LE CHARBON COMME ARME BIOLOGIQUE : ÉTAT DE LA SITUATION ET ORIENTATIONS**

### **Rédaction du document**

Docteur Pierre A. Pilon

### **Révision du document**

Docteur Paul Le Guerrier

Docteure Michèle Bier

### **Membres du groupe de travail sur le bioterrorisme**, Direction de santé publique de Montréal

Madame Martine Barrette (jusqu'en 2001), infirmière

Docteure Michèle Bier

Docteure Anne Bruneau

Docteur Paul Le Guerrier

Docteur Pierre A. Pilon

Madame Hélène Rodrigue, infirmière

Docteure Michèle Tremblay

### **Consultation sur la première version**

Docteur Robert Allard, Direction de santé publique de Montréal-Centre

Docteure Michèle Bier, Direction de santé publique de Montréal-Centre

Madame Micheline Fauvel, Laboratoire de santé publique du Québec

Madame Manon Lorange, Laboratoire de santé publique du Québec

Docteure Louise Poirier, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Docteur Bruce Tapiero, Hôpital Sainte-Justine

Docteure Louise Valiquette, Direction de santé publique de Montréal-Centre

Docteur Brian Ward, Centre Universitaire de Santé Mc Gill (Hôpital Général de Montréal)

### **Secrétariat**

Madame Denise Larivière

### **Remerciements**

Nous désirons remercier le docteur Marcelle Layton pour nous avoir fourni le document de travail sur le charbon du City of New York Department of Health (NYCDOH) à partir duquel nous avons élaboré la première version de ce document.

Nous tenons aussi à remercier la **Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels de l'Institut national de santé publique du Québec** qui a permis au rédacteur de ce document de travailler à ce dossier pendant un certain temps.

Nous remercions également le **comité aviseur antiterrorisme de Montréal (CAAM)** qui nous permet de travailler en étroite collaboration avec nos différents partenaires régionaux.

**Note :** La reproduction de ce document, en partie ou en totalité, est permise à la condition d'en citer la source.



## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>MOT DU DIRECTEUR.....</b>                                                          | <b>I</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                                       | <b>IX</b> |
| <b>LISTE DES FIGURES.....</b>                                                         | <b>X</b>  |
| <b>LISTE DES PHOTOGRAPHIES .....</b>                                                  | <b>X</b>  |
| <b>RÉSUMÉ DES POINTS IMPORTANTS .....</b>                                             | <b>1</b>  |
| ÉPIDÉMIOLOGIE .....                                                                   | 1         |
| CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES.....                                                       | 1         |
| DIAGNOSTIC .....                                                                      | 1         |
| TRAITEMENT.....                                                                       | 2         |
| PROPHYLAXIE POST EXPOSITION .....                                                     | 2         |
| GESTION DES MENACES D'EXPOSITION .....                                                | 2         |
| MESURES DE PRÉVENTION ET DE CONTRÔLE DES INFECTIONS.....                              | 2         |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                             | <b>3</b>  |
| <b>1. ÉVALUATION DE LA MENACE .....</b>                                               | <b>5</b>  |
| 1.1 LE CHARBON COMME ARME BIOLOGIQUE.....                                             | 5         |
| 1.2 DONNÉES THÉORIQUES, ESTIMATIONS ET EXTRAPOLATIONS .....                           | 6         |
| 1.2.1 Données de l'Organisation mondiale de la santé .....                            | 6         |
| 1.2.2 Données du US Congressional Office of Technology Assessment (OTA) .....         | 6         |
| 1.2.3 Données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) .....              | 6         |
| 1.2.4 Modèle mathématique de Wein, Craft et Kaplan (2003).....                        | 7         |
| 1.2.5 Expérience avec l'application en aérosol de <i>Bacillus thuringiensis</i> ..... | 7         |
| 1.2.6 Simulation d'Inglesby (1999).....                                               | 8         |
| 1.3 SURVOL DES DONNÉES HISTORIQUES .....                                              | 8         |
| 1.3.1 Attaques de Aum Shinrikyo, 1993.....                                            | 9         |
| 1.3.2 L'éclosion de Sverdlovsk, 1979 .....                                            | 9         |
| 1.3.3 Attaques aux États-Unis, 2001 .....                                             | 10        |
| 1.4 MENACE OU INCIDENT : LA RÉPONSE DE SANTÉ PUBLIQUE AU QUÉBEC .....                 | 14        |
| <b>2. ÉPIDÉMIOLOGIE .....</b>                                                         | <b>17</b> |
| 2.1 RÉSERVOIR.....                                                                    | 17        |
| 2.2 TRANSMISSION.....                                                                 | 17        |
| 2.3 SURVENUE .....                                                                    | 17        |
| 2.3.1 Le charbon chez l'animal .....                                                  | 18        |
| 2.3.2 Le charbon chez l'humain .....                                                  | 18        |

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.4 DÉFINITION DE CAS .....                                    | 19        |
| 2.4.1 Définition de cas américaine.....                        | 19        |
| 2.4.2 Définition de cas canadienne .....                       | 21        |
| 2.4.3 Définition de cas québécoise .....                       | 21        |
| <b>3. LES FORMES CLINIQUES DE CHARBON .....</b>                | <b>23</b> |
| 3.1 PATHOGÉNICITÉ .....                                        | 23        |
| 3.2 CHARBON RESPIRATOIRE (PAR INHALATION) .....                | 24        |
| 3.2.1 Période d'incubation .....                               | 24        |
| 3.2.2 Pathogenèse.....                                         | 24        |
| 3.2.3 Présentation clinique de la maladie .....                | 25        |
| 3.2.4 Létalité.....                                            | 27        |
| 3.3 CHARBON CUTANÉ (PUSTULE MALIGNE) .....                     | 27        |
| 3.3.1 Période d'incubation .....                               | 27        |
| 3.3.2 Pathogenèse.....                                         | 27        |
| 3.3.3 Présentation clinique de la maladie .....                | 28        |
| 3.3.4 Létalité.....                                            | 29        |
| 3.4 CHARBON GASTRO-INTESTINAL.....                             | 29        |
| 3.4.1 Période d'incubation .....                               | 29        |
| 3.4.2 Pathogenèse.....                                         | 29        |
| 3.4.3 Présentation clinique de la maladie .....                | 29        |
| 3.4.4 Létalité.....                                            | 30        |
| 3.5 CHARBON MÉNINGÉ .....                                      | 30        |
| 3.5.1 Période d'incubation .....                               | 30        |
| 3.5.2 Pathogenèse.....                                         | 30        |
| 3.5.3 Présentation clinique de la maladie .....                | 30        |
| 3.5.4 Létalité.....                                            | 31        |
| 3.6 CONSIDÉRATIONS PÉDIATRIQUES .....                          | 31        |
| 3.7 LE CHARBON DURANT LA GROSSESSE .....                       | 31        |
| <b>4. DIAGNOSTIC MÉDICAL ET DE LABORATOIRE .....</b>           | <b>33</b> |
| 4.1 DIAGNOSTIC MÉDICAL .....                                   | 33        |
| 4.1.1 Contexte épidémiologique .....                           | 33        |
| 4.1.2 Signes radiologiques .....                               | 33        |
| 4.2 ANALYSES ET DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE .....                | 34        |
| 4.2.1 Microscopie et coloration de Gram.....                   | 35        |
| 4.2.2 Culture bactérienne .....                                | 35        |
| 4.2.3 AntibioGramme .....                                      | 38        |
| 4.2.4 Écouvillonnages des narines .....                        | 38        |
| 4.2.5 Épreuves sérologiques.....                               | 38        |
| 4.2.6 Autres tests diagnostiques : ELISA.....                  | 38        |
| 4.2.7 Autres tests diagnostiques : amplification génique ..... | 39        |
| 4.2.8 Autopsie et examen pathologique .....                    | 41        |
| <b>5. TRAITEMENT.....</b>                                      | <b>43</b> |
| 5.1 GÉNÉRALITÉS ET NOUVEAUTÉS .....                            | 43        |

|                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 5.2 TRAITEMENT DU CHARBON RESPIRATOIRE.....                                                                   | 44        |
| 5.3 TRAITEMENT DU CHARBON CUTANÉ.....                                                                         | 44        |
| 5.4 AUTRES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES.....                                                                     | 44        |
| 5.5 DURÉE DU TRAITEMENT.....                                                                                  | 45        |
| 5.6 TRAITEMENT POUR LES GROUPES PARTICULIERS .....                                                            | 45        |
| 5.6.1 <i>Les enfants</i> .....                                                                                | 45        |
| 5.6.2 <i>Les femmes enceintes</i> .....                                                                       | 46        |
| 5.6.3 <i>Les personnes immunodéprimées</i> .....                                                              | 47        |
| 5.7 DISTRIBUTION DES ANTIBIOTIQUES.....                                                                       | 47        |
| <b>6. GESTION DES PERSONNES EXPOSÉES .....</b>                                                                | <b>52</b> |
| 6.1 TYPES D'EXPOSITION .....                                                                                  | 52        |
| 6.1.1 <i>Exposition respiratoire (par inhalation)</i> .....                                                   | 52        |
| 6.1.2 <i>Exposition cutanée (coupures, abrasions ou injections)</i> .....                                     | 53        |
| 6.2 PROPHYLAXIE POST EXPOSITION .....                                                                         | 53        |
| 6.2.1 <i>Prophylaxie antibiotique post exposition</i> .....                                                   | 53        |
| 6.2.2 <i>Vaccination contre le charbon</i> .....                                                              | 55        |
| 6.2.2.1 Composition du vaccin contre le charbon .....                                                         | 55        |
| 6.2.2.2 Efficacité vaccinale .....                                                                            | 55        |
| 6.2.2.3 Calendrier de vaccination .....                                                                       | 56        |
| 6.2.2.4 Indications de vaccination pré exposition .....                                                       | 56        |
| 6.2.2.5 Précautions et contre-indications.....                                                                | 57        |
| 6.2.2.6 Considérations sur la sécurité vaccinale.....                                                         | 58        |
| 6.2.2.7 Surveillance post marketing des effets adverses .....                                                 | 58        |
| 6.2.2.8 Rapport de l'Institute of Medicine.....                                                               | 59        |
| 6.2.2.9 Limites et problèmes du vaccin AVA contre le charbon.....                                             | 59        |
| 6.2.3 <i>Traitement post exposition (Prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon)</i> ..... | 60        |
| <b>7. MESURES DE PRÉVENTION ET CONTRÔLE DES INFECTIONS.....</b>                                               | <b>65</b> |
| 7.1 SIGNALEMENT DES PATIENTS INFECTÉS OU PRÉSUMÉS INFECTÉS .....                                              | 65        |
| 7.1.1 <i>Au personnel de prévention des infections et au laboratoire de microbiologie</i> .....               | 65        |
| 7.1.2 <i>À la direction de santé publique</i> .....                                                           | 65        |
| 7.2 PRÉCAUTIONS REQUISES AU LABORATOIRE ET NIVEAU DE CONFINEMENT .....                                        | 65        |
| 7.3 PRÉCAUTIONS À PRENDRE AVEC LES PATIENTS HOSPITALISÉS.....                                                 | 66        |
| 7.4 DÉSINFECTION ET ÉLIMINATION DES DÉCHETS.....                                                              | 67        |
| 7.5 MESURES <i>POST MORTEM</i> .....                                                                          | 68        |
| <b>8. DÉCONTAMINATION.....</b>                                                                                | <b>71</b> |
| 8.1 DÉCONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT .....                                                                  | 71        |

|                                                                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 8.1.1 Aérosol primaire et risque d'infection.....                                                                                                    | 71        |
| 8.1.2 Aérosol secondaire et risque d'infection.....                                                                                                  | 71        |
| 8.1.3 Attaques américaines de 2001 : aérosol et risque d'infection .....                                                                             | 73        |
| 8.1.4 Décontamination et environnement : certains aspects techniques et opérationnels ....                                                           | 74        |
| 8.2 DÉCONTAMINATION DES PERSONNES POTENTIELLEMENT EXPOSÉES À UNE SUBSTANCE<br>SUSPECTE .....                                                         | 75        |
| 8.3 DÉCONTAMINATION DES PERSONNES POTENTIELLEMENT EXPOSÉES DANS UN MILIEU DE<br>TRAVAIL MUNI D'UN DÉTECTEUR DE SPORES DE CHARBON EN TEMPS RÉEL ..... | 76        |
| 8.3.1 Contamination croisée.....                                                                                                                     | 76        |
| 8.3.2 Évacuation et décontamination personnelle.....                                                                                                 | 77        |
| <b>9. ASPECTS PSYCHOSOCIAUX ET DE COMMUNICATION .....</b>                                                                                            | <b>79</b> |
| 9.1 CARACTÉRISTIQUES ET DIMENSIONS DES ÉVÉNEMENTS TRAUMATIQUES, DES DÉSASTRES ET<br>DU TERRORISME.....                                               | 79        |
| 9.2 CONSÉQUENCES PSYCHOSOCIALES DU TERRORISME.....                                                                                                   | 80        |
| 9.3 CONSÉQUENCES COMMUNAUTAIRES DU TERRORISME .....                                                                                                  | 81        |
| 9.4 COMMUNICATION DU RISQUE .....                                                                                                                    | 81        |
| 9.5 DE L'IMPORTANCE D'INCLURE UN VOLET PSYCHOSOCIAL DANS UN PLAN DE RÉPONSE AU<br>TERRORISME .....                                                   | 81        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                                                                               | <b>83</b> |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>                                                                                                             | <b>85</b> |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1 : Nombre total de cas, de décès et de journées d'hospitalisation et coûts totaux associés à un attentat aux spores de charbon (100 000 personnes exposées)* .....                                                               | 6  |
| Tableau 2 : Attaques au charbon, États-Unis 2001 : nombre de cas de charbon, lettre et bâtiment contaminés par des spores de charbon dans les six épicentres .....                                                                        | 11 |
| Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques des différentes formes de charbon .....                                                                                                                                                     | 19 |
| Tableau 4 : Principales caractéristiques cliniques du charbon .....                                                                                                                                                                       | 32 |
| Tableau 5 : Diagnostic du charbon respiratoire.....                                                                                                                                                                                       | 34 |
| Tableau 6 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon respiratoire dont le nombre n'excède pas la capacité de réponse des milieux de soins <sup>a, b</sup> (éclosion de faible ampleur).....                                   | 48 |
| Tableau 7 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon respiratoire dont le nombre excède la capacité de réponse des milieux de soins (éclosion de grande ampleur) et Prophylaxie post exposition <sup>a</sup> .....            | 49 |
| Tableau 8 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon cutané causé par une attaque bioterroriste <sup>a</sup> .....                                                                                                            | 50 |
| Tableau 9 : Calendrier de vaccination, précautions et contre-indications du vaccin adsorbé contre le charbon .....                                                                                                                        | 57 |
| Tableau 10 : Recommandations des CDC pour le traitement post exposition (prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon) des personnes exposées à un aérosol de spores de charbon (CDC 2002a) .....                        | 62 |
| Tableau 11 : Résumé des précautions à prendre avec les patients hospitalisés pour un charbon..                                                                                                                                            | 69 |
| Tableau 12 : Recommandations intérimaires pour l'évacuation et la décontamination personnelle des travailleurs après qu'un système automatisé de détection (ADS) ait indiqué la présence d'un agent biologique en milieu de travail ..... | 78 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Courbe épidémique des 22 cas de charbon respiratoire ou cutané transmis de façon intentionnelle par des enveloppes contaminées par des spores, États-Unis, 2001..... | 12 |
| Figure 2 : Déroulement des expositions aux spores de charbon et parcours probable des enveloppes contaminées, États-Unis, 2001. ....                                            | 13 |

## LISTE DES PHOTOGRAPHIES

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Photo 1 : Radiographie pulmonaire d'un patient avec charbon respiratoire .....                   | 26 |
| Photo 2 : Charbon cutané .....                                                                   | 29 |
| Photo 3 : Coloration de Gram de <i>Bacillus anthracis</i> .....                                  | 35 |
| Photo 4 : Aspects morphologiques des colonies de <i>Bacillus anthracis</i> .....                 | 36 |
| Photo 5 : Cellules végétatives et spore de <i>B. anthracis</i> en microscopie électronique ..... | 41 |
| Photo 6 : Spores de <i>Bacillus anthracis</i> en microscopie électronique.....                   | 41 |

## RÉSUMÉ DES POINTS IMPORTANTS

**Tout cas présumé de charbon doit être immédiatement signalé par téléphone à la direction régionale de santé publique.**

### Épidémiologie

- ❖ Le charbon peut être transmis par inhalation (charbon respiratoire), par ingestion (charbon gastro-intestinal) ou par inoculation (charbon cutané).
- ❖ L'inhalation constitue le mode de transmission recherché le plus probable dans l'éventualité d'un acte de terrorisme biologique.
- ❖ La forme sporulée de *Bacillus anthracis* est hautement résistante aux agents chimiques ou physiques; les spores peuvent résister aux conditions défavorables de l'environnement pendant des décennies.
- ❖ **Il n'y a pas de transmission de personne à personne de *B. anthracis*.**
- ❖ Un cas présumé de charbon chez un patient sans une histoire claire d'exposition doit nous amener à soupçonner un acte de terrorisme biologique.

### Caractéristiques cliniques

- ❖ La période d'incubation du charbon respiratoire varie de 1 à 5 jours (jusqu'à 43 jours ou plus).
- ❖ La maladie est typiquement bipartite avec une phase initiale comportant des symptômes non spécifiques suivie d'une phase aiguë caractérisée par une détresse respiratoire, une toxémie et une septicémie.
- ❖ **Le charbon respiratoire devrait être sérieusement envisagé chez un patient antérieurement en bonne santé qui présente une infection aiguë du médiastin qui se manifeste par un élargissement du médiastin (signe typique) à la radiographie pulmonaire.**
- ❖ La létalité approcherait de 100 % pour les cas non traités. Pour les cas traités, les données historiques montrent que la létalité peut atteindre 80 à 90 % malgré l'administration d'une antibiothérapie appropriée débutée dans les 48 heures après le début des symptômes. **L'expérience américaine récente (2001) laisse penser que la létalité pourrait être plus faible (45 %).**

### Diagnostic

- ❖ Si le charbon est suspecté, il est primordial que le médecin traitant avise le laboratoire de microbiologie pour obtenir une identification précise à l'espèce.
- ❖ *B. anthracis* est un bacille Gram positif ayant la capacité de produire une capsule. Dans la phase avancée de la maladie, une coloration de Gram d'un frottis de sang non centrifugé peut s'avérer positive.
- ❖ Le test définitif pour le charbon est la culture, le plus souvent à partir du sang.
- ❖ **Les épreuves de sensibilité aux antibiotiques devraient être rapidement effectuées puisque les résultats vont guider le traitement des personnes infectées et la prophylaxie post exposition des personnes exposées ou potentiellement exposées.**
- ❖ Des tests rapides (épreuve ELISA [immuno enzymatique] ou amplification génique) peuvent être disponibles au laboratoire de référence (Laboratoire de santé publique du Québec).
- ❖ Les analyses faites de routine de spécimens humains provenant de patients qui peuvent être infectés peuvent être réalisées dans une installation de niveau de biosécurité 2, en portant un équipement de protection personnelle (blouse, gants, protection respiratoire et oculaire).

### Traitement

- ❖ La réussite du traitement du charbon respiratoire dépend de l'administration d'antibiotiques dès que la maladie est suspectée.
- ❖ L'antibiothérapie combinée est recommandée pour le traitement du charbon respiratoire. La ciprofloxacine ou la doxycycline sont des antibiotiques essentiels au traitement du charbon respiratoire.
- ❖ L'antibiothérapie doit être poursuivie pour au moins 60 jours. Si le vaccin est disponible, l'antibiothérapie peut être cessée une fois que 3 doses ont été administrées (0, 2 et 4 semaines).

### Prophylaxie post exposition

- ❖ La ciprofloxacine est l'antibiotique de premier choix pour prévenir la maladie après une exposition à un aérosol de spores de *B. anthracis*. Elle doit débiter le plus rapidement après l'exposition pour réduire le risque de mortalité. Les résultats des épreuves de sensibilité aux antibiotiques peuvent guider le choix de l'antibiotique par la suite.
- ❖ La prophylaxie doit être poursuivie pour au moins 60 jours. Si le vaccin est disponible, la prophylaxie peut être cessée une fois que 3 doses ont été administrées (0, 2 et 4 semaines). Aucune compagnie ne fabrique ce vaccin sur le territoire canadien. Quelques milliers de doses se retrouvent au Ministère de la Défense nationale du Canada. Pour obtenir le vaccin, il faut contacter le Programme de distribution des médicaments d'urgence de Santé Canada.
- ❖ Le vaccin actuel contre le charbon est un vaccin inactivé, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Le vaccin a été homologué pour être administré aux adultes âgés de 18 à 60 ans. L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées de moins de 18 ans, les femmes enceintes et les adultes de plus de 60 ans.
- ❖ **Les personnes habitant sous le même toit qu'une personne exposée ou les travailleurs de la santé soignant des cas de charbon ne sont pas considérés comme des personnes exposées et ne nécessitent pas de prophylaxie post exposition à moins qu'ils aient aussi été exposés aux spores de charbon en aérosol au moment de l'attaque terroriste.**

### Gestion des menaces d'exposition

- ❖ Les personnes impliquées dans une menace d'exposition à des spores de charbon doivent immédiatement aviser le service de police, responsable de l'enquête criminelle, qui se chargera de demander l'assistance d'autres partenaires comme la santé publique.
- ❖ S'il y a exposition, des renseignements doivent être recueillis par la santé publique sur toutes les personnes exposées et potentiellement exposées afin d'assurer le suivi et la transmission des résultats de laboratoire. Le besoin d'une prophylaxie post exposition doit être évalué en tenant compte de l'analyse de la menace. Les résultats de laboratoire doivent être disponibles rapidement.
- ❖ Les personnes qui ont pu être exposées à un aérosol de spores de charbon devraient être décontaminées avec de l'eau et du savon.

### Mesures de prévention et de contrôle des infections

- ❖ Dans le contexte du terrorisme biologique, il est souhaitable d'aviser tous les laboratoires de microbiologie de l'isolement de *B. anthracis*.
- ❖ **Les pratiques préventives de base sont recommandées au personnel soignant qui s'occupe des patients hospitalisés pour un charbon suspecté ou confirmé.**

## INTRODUCTION

« Biological weapons are characterized by low cost and ease of access; difficulty of detection, even after use, until disease has advanced; unreliable but open-ended scale of predictable casualties; and clandestine stockpiles and delivery systems. Per kilogram of weapon, the potential lives lost approach those of nuclear weapons, but less costly and sophisticated technology are required. Intelligence estimates indicate that up to a dozen countries may have developed biological weapons. Considerable harm (on the scale of 1,000 casualties) could be inflicted by rank amateurs. Terrorist groups, privately or state-sponsored, with funds up to \$1 million, could mount massive attacks of 10 or 100 times that scale. For each 1,000 persons on the casualty roster, 100,000 or 1,000,000 are at risk and in need of prophylactic attention, which in turn necessitates a massive triage. Studies of hypothetical scenarios document the complexity of managing bio terrorist incidents and the stress that control of such incidents would impose on civil order. (...) In addition to diagnostic capability, we need organizational and operational doctrines that can confront unprecedented emergencies, we need trained personnel on call, and we need physical facilities for isolation, decontamination, and care. We also need stockpiles of antibiotics and vaccines appropriate to the risk, preceded by careful analysis of what kinds and how much. We need research on treatment methods (e.g., how should inhalational anthrax be managed with possibly limited supplies antibiotics). »

**Joshua Lederberg**, Déclaration au Comité des affaires étrangères du Congrès américain, 24 août 2001 (le texte complet est disponible dans *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, n° 6, novembre/décembre 2001, pages 1071-1072, sous le titre « *Biological Warfare* »)

La citation de la déclaration de J. Lederberg, placée ci-dessus en exergue, a le mérite de fournir, de façon concise, une évaluation du problème du terrorisme microbiologique, une illustration des impacts possibles et un survol des défis à relever pour gérer de tels événements. Elle nous permet aussi d'entrevoir que l'utilisation du charbon<sup>1</sup> comme arme microbiologique peut avoir un impact considérable en termes de maladies et de décès pour une ville ou une région. D'ailleurs, pour les planificateurs de lutte contre le terrorisme, le charbon représente une très grande menace de terrorisme biologique (Inglesby et autres 1999, Inglesby et autres 2002, Webb 2003). Pour les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le charbon est inclus dans la liste des agents pathogènes prioritaires, dits de catégories A (les agents pathogènes de cette catégorie sont ceux qui sont considérés comme représentant la plus grande menace en termes de morbidité et mortalité, des besoins importants pour l'entreposage de médicaments pour la prophylaxie ou le traitement et des besoins importants aussi pour la surveillance épidémiologique) (CCBS 1999, CDC 2000a).

Plusieurs régions et plusieurs grandes villes en Amérique du Nord s'organisent pour répondre de façon rapide et appropriée à la menace du terrorisme biologique. Les médecins de même que plusieurs partenaires sont invités à participer à des formations qui traitent de ce domaine. Les hôpitaux sont encouragés aussi à se préparer à ce type de problème. Dans la foulée de ces activités, l'Institut national de santé publique du Québec, en collaboration avec la Direction de santé publique de Montréal, a préparé deux documents de référence sur le charbon.

---

<sup>1</sup> L'anthrax désigne en français une lésion infectieuse aiguë d'origine staphylococcique qui débute dans la gaine des poils et de la glande sébacée adjacente, comme le furoncle, mais qui en diffère par l'agglomération ou la confluence de plusieurs furoncles formant de gros nodules inflammatoires remplis de pus. En anglais, « *anthrax* » désigne surtout la maladie causée par *Bacillus anthracis* mais aussi le furoncle malin, appelé aussi « *carbuncle* ». Par conséquent, le terme « *anthrax* », utilisé dans certains pays anglo-saxons, ne devrait pas être utilisé en français pour désigner l'infection causée par le *B. anthracis* car il crée une confusion avec l'infection cutanée staphylococcique (Dictionnaire de médecine Flammarion 1975, Dictionnaire des termes de médecine le Garnier Delamare 1995, Dictionnaire Larousse Médical 2003, Le Flammarion médical 2004).

Le présent document (*Le charbon comme arme biologique : I. État de la situation et orientations*) rassemble des renseignements à jour sur le charbon à l'intention des professionnels de la santé. Il pourrait être utile à plusieurs spécialités médicales – comme la microbiologie, l'infectiologie, la dermatologie, la pneumologie, la médecine interne, la médecine d'urgence – ainsi qu'aux professionnels chargés de la prévention et du contrôle des infections en centres hospitaliers. Les coordonnateurs régionaux des mesures d'urgence pourraient aussi trouver dans ce document des renseignements nécessaires dans la planification de la réponse régionale à une urgence infectieuse. De même, les professionnels et les coordonnateurs en santé environnementale et en santé au travail peuvent être concernés pour certains des sujets traités.

Les principales sections du présent document traitent sommairement de l'épidémiologie, des manifestations cliniques, du diagnostic médical et de laboratoire, du traitement, de la gestion des personnes exposées à des spores de charbon, des mesures de prévention et de contrôle et de la décontamination. Les renseignements médicaux qu'il contient tentent de répondre aux questions qui seraient inévitablement soulevées si le charbon était utilisé comme arme biologique. Puisqu'il est important de reconnaître rapidement les premiers symptômes de la maladie ou de les soupçonner, il fait le point sur l'état des connaissances diagnostiques sur le charbon. En effet, s'il y avait libération non annoncée de spores de charbon dans la population, les médecins et, en particulier, les médecins d'urgence deviendraient les premiers intervenants par la détection des premiers cas de charbon dans la population. Il ne propose pas une analyse critique des difficultés et des limites actuelles qui risquent de confronter les professionnels de la santé au moment de la gestion d'un événement terroriste comportant l'utilisation du charbon comme arme biologique. Il a plutôt pour but de fournir des renseignements médicaux à jour sur le charbon et, dans cette optique, il précisera la nature et la disponibilité ou non de certains traitements prophylactiques qui auraient un impact sur la réponse médicale et de santé publique à une agression biologique.

Un deuxième document (*Le charbon comme arme biologique : II. Guide d'intervention pour la réponse de santé publique – volet maladies infectieuses*) a été élaboré dans le but de répondre aux problèmes opérationnels qui risquent de se poser si le charbon est utilisé comme arme biologique. Il vise donc à guider le personnel de santé publique dans sa démarche opérationnelle. Les renseignements disponibles sur l'efficacité des mesures préventives ou thérapeutiques en post exposition demeurent limités. Les stratégies d'intervention sont basées sur des données incomplètes qui devront être mises à jour au fur et à mesure que les connaissances évolueront.

Un acte de terrorisme avec une arme biologique comme le charbon est très difficile à détecter ou à prévenir. Il est donc primordial de suspecter le diagnostic en présence de symptômes compatibles avec la maladie. Il est aussi important de signaler rapidement un cas présumé de charbon à la Direction de santé publique.

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Tout cas présumé de charbon doit être immédiatement signalé par téléphone à la direction régionale de santé publique.</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 1. ÉVALUATION DE LA MENACE

### 1.1 Le charbon comme arme biologique

Pour obtenir une arme biologique efficace et convenable pour une libération par aérosol du charbon, plusieurs experts en bio défense précisent que l'aérosol de spores doit :

- ❖ se retrouver sous la forme d'une poudre sèche;
- ❖ être formé de petites particules, d'un diamètre uniforme;
- ❖ contenir une concentration élevée de spores;
- ❖ être traité pour réduire l'aggrégation des petites particules ou spores entre elles de façon à ce que les spores pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire.

La menace causée par le charbon pourrait être amplifiée par d'autres modifications. Par exemple, l'aérosol pourrait :

- être formé d'une souche résistante aux antibiotiques;
- être formé d'une souche manipulée génétiquement dont l'effet serait d'augmenter sa pathogénicité chez l'humain;
- être formé d'une souche manipulée génétiquement dont l'effet serait d'échapper à la protection offerte par le vaccin (Cieslak et Eitzen 1999, Inglesby et autres 1999, Inglesby et autres 2002, Levin et De Amorim 2003).

Le charbon, sous la forme d'un aérosol, devient une arme biologique redoutable. En effet, les spores de charbon se prêtent bien à la mise en aérosol sous la forme de fines particules microscopiques dont le diamètre n'excède pas 5 µm. Lorsque ces spores sont libérées dans l'environnement, elles sont stables et résistent très bien à la dégradation environnementale (ex. : pollution) ou climatique (ex. : rayons ultraviolets, pluie, vent). La dispersion de spores de charbon dans un aérosol de particules de ce diamètre est nécessaire pour obtenir une arme biologique qui puisse atteindre les alvéoles pulmonaires au moment de l'inhalation et causer la maladie. De plus, le charbon respiratoire a une létalité élevée (Cieslak et Eitzen 1999, Inglesby et autres 1999, Inglesby et autres 2002).

Par contre, les difficultés techniques et opérationnelles posées par la fabrication et l'utilisation d'une arme biologique dans le but de causer un grand nombre de victimes de charbon (plus de 1000 par exemple) sont considérées comme étant considérables. Parmi les obstacles à surmonter, il y a l'obtention d'une souche pathogène et, si possible, résistante aux antibiotiques; la production, la manipulation et la conservation d'un grand volume de spores de bonne qualité (lyophilisation, stockage); la capacité technique de disperser un aérosol de particules microscopiques à grande échelle dans des conditions environnementales et climatiques appropriées; la disponibilité de connaissances spécialisées appartenant à plusieurs disciplines scientifiques (ex. : bactériologie, génie physique, météorologie). On estime que l'importance de ces obstacles font en sorte que la probabilité qu'une telle arme soit utilisée est probablement très faible sans l'aide technique et financière d'un groupe terroriste très bien organisé ou d'un pays.

Malgré les difficultés à éluder pour obtenir une arme biologique avec le charbon, les conséquences de son utilisation à grande échelle seraient catastrophiques. Des terroristes moins perfectionnés pourraient néanmoins produire une arme, disperser l'agent biologique pathogène et causer un nombre moins important de victimes puisque *B. anthracis* peut être obtenu et cultivé relativement facilement en laboratoire. Par exemple, de petites quantités de spores de charbon placées dans les prises d'air d'un métro, d'un aéroport, d'un centre d'achat, d'un centre sportif ou d'un complexe public peuvent causer des dommages graves à notre société. Les événements

survenus par l'envoi de lettres piégées aux États-Unis en 2001 constituent un bel exemple de la crise que peut engendrer l'emploi d'une telle arme biologique.

Si l'obtention de spores de charbon n'est pas problématique, la dispersion de ces spores pour causer une attaque de grande ampleur peut l'être. Pour certains experts en bio défense, les pulvérisateurs utilisés pour l'agriculture ne seraient pas utiles pour produire un aérosol de spores de charbon car une formulation liquide nécessiterait une pureté élevée des spores pour empêcher l'obstruction du bec du pulvérisateur et la formation de grosses gouttelettes qui chuteraient rapidement au sol. Pour d'autres, la pulvérisation aérienne de *B. anthracis* au-dessus d'une population urbaine serait plutôt inefficace parce que la plus grande partie de cette population se retrouve à l'intérieur des bâtiments qui offrent une certaine protection contre l'inhalation de spores. En absence de données empiriques, il est difficile d'accepter ou de réfuter ces avis. Cependant, des données récentes, exposées plus loin dans cette section (expérience avec l'application aérienne de spores de *Bacillus thuringiensis*), permettent de penser que les barrières techniques ne sont pas infranchissables pour une libération de grande ampleur.

Le charbon utilisé comme arme biologique est une préoccupation légitime pour plusieurs intervenants concernés par la sécurité du public. Même si l'impact d'un relâchement d'une grande quantité de spores de charbon dans un aérosol demeure inconnu, des données de plusieurs sources viennent illustrer l'ampleur de la menace ainsi que le caractère catastrophique des effets néfastes possibles.

## **1.2 Données théoriques, estimations et extrapolations**

### **1.2.1 Données de l'Organisation mondiale de la santé**

En 1970, un comité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que la libération intentionnelle de 50 kg de poudre contenant  $6 \times 10^{15}$  spores de charbon à partir d'un avion sur une population de 5 millions de personnes d'une région urbaine développée entraînerait 250 000 décès; de ce nombre, environ 100 000 personnes décèderaient sans traitement (OMS 1970). La dispersion d'un aérosol de charbon sur une distance de 100 km sous des conditions météorologiques favorables pourrait provoquer une létalité de 50 % jusqu'à 160 km dans la direction du vent (Cieslak et Eitzen 1999).

### **1.2.2 Données du US Congressional Office of Technology Assessment (OTA)**

En 1993, un rapport de l'OTA a estimé que 130 000 à 3 millions de décès pourraient survenir après la dispersion en aérosol de 100 kg de spores de charbon au-dessus de la région de Washington, DC (Inglesby et autres 1999).

### **1.2.3 Données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**

L'impact économique d'une exposition massive serait aussi considérable; un modèle développé par les CDC a évalué le coût à \$26,2 milliards de dollars américains par 100 000 personnes exposées (Kaufman, Meltzer et Schmid 1997).

Les données présentées dans le tableau 1 sont des projections fondées sur le modèle établi par les CDC à la lumière de données canadiennes (DGSPSP 2001).

**Tableau 1 : Nombre total de cas, de décès et de journées d'hospitalisation et coûts totaux associés à un attentat aux spores de charbon (100 000 personnes exposées)\***

|                                            |                  |
|--------------------------------------------|------------------|
| Nombre total de cas                        | 50 000           |
| Nombre total de décès                      | 32 875           |
| Nombre total de journées d'hospitalisation | 332 500          |
| Coûts totaux                               | 6,5 milliards \$ |

\*Projections fondées sur le modèle établi par les CDC à la lumière de données canadiennes (DGSPSP 2001)

### 1.2.4 Modèle mathématique de Wein, Craft et Kaplan (2003)

Un modèle mathématique qui suppose la libération ponctuelle de  $10^{15}$  (~1 kg) spores de charbon d'une hauteur de 100 mètres, dans la direction du vent, sur une ville de 10 millions d'habitants a été élaboré pour comparer les différentes stratégies de prophylaxie antibiotique post exposition ou de traitement à la population exposée, qu'elle soit asymptomatique ou symptomatique. Le modèle a montré qu'une réponse relativement efficiente du système de santé (qui comporterait une prophylaxie antibiotique post exposition aux personnes asymptomatiques et un traitement antibiotique aux personnes symptomatiques) après l'attaque terroriste causerait néanmoins plus de 100 000 décès. Une distribution moins importante et moins rapide des antibiotiques aux personnes asymptomatiques pourrait faire augmenter le nombre de décès par sept fois.

### 1.2.5 Expérience avec l'application en aérosol de *Bacillus thuringiensis*

L'expérience canadienne avec l'application aérienne de spores de *Bacillus thuringiensis* (Bt<sup>2</sup>) pour le contrôle d'insectes nuisibles a servi de modèle pour la libération d'un aérosol à partir d'un avion et a permis de mettre en évidence les données pertinentes suivantes:

- ❖ approximativement 5 à 6 heures après le début de la pulvérisation, les concentrations intérieures de Bt (245 UFC/m<sup>3</sup> d'air) excèdent les concentrations extérieures (77 UFC/m<sup>3</sup> d'air), ce qui laisse penser que les spores pénètrent et se concentrent dans les bâtiments après la libération d'un aérosol;
- ❖ même si la plupart des particules générées par la pulvérisation étaient relativement grosses (~ 100 à 150 µm), une quantité suffisante de gouttelettes ayant un diamètre moyen de 2 à 7 µm ont été formées et détectées à l'intérieur et à l'extérieur de bâtiments. Les auteurs estiment que, cinq à six heures après l'application, les adultes, dans la zone exposée à l'aérosol, inhalent ~ 200 spores à l'heure (un adulte au repos inhale ~ 20 m<sup>3</sup> d'air/jour ou 0.833 m<sup>3</sup> d'air/heure);
- ❖ un écouvillonnage des narines d'enfants asthmatiques a été effectué après la pulvérisation de l'aérosol de spores. Ces enfants résidaient à l'intérieur de la zone exposée ou à l'extérieur de la zone traitée mais placée dans le sens du vent. Le genre *Bacillus* avec le profil génétique du Bt a été identifié chez plus de 76 % des cas.

Ces données laissent penser qu'il est techniquement possible et aisée de procéder à la pulvérisation terrestre ou aérienne d'un agent biologique, même si son application spécifique pour *B. anthracis* n'est pas connue. De plus, des gouttelettes de 2 µm à 7 µm sont formées en quantité suffisante pour causer la contamination de l'intérieur des bâtiments et pour détecter la présence des spores dans les narines des personnes situées dans leur résidence. La concentration de l'aérosol de spores à l'intérieur augmente en quelques heures après la pulvérisation pour ensuite excéder celle de l'extérieur (Levin et De Amorim 2003). Une exposition humaine à ~ 200

---

<sup>2</sup> Le Bt est une bactérie apparentée à *B. anthracis*, létale pour plusieurs espèces d'insectes mais non pathogène pour les vertébrés.

spores pourrait correspondre à une dose létale pour environ 15 % de la population exposée (Hartley et Peters 2003).

### **1.2.6 Simulation d'Inglesby (1999)**

Tous ces aspects et ces données servent à étayer la menace et les conséquences potentielles associées à l'utilisation du charbon comme arme biologique. Mais pour bien comprendre les difficultés posées à la communauté médicale par la libération intentionnelle de spores de charbon dans une population, il est intéressant de consulter le scénario hypothétique développé par Inglesby (1999). Durant une partie de football regroupant une assistance de 74 000 personnes, un camion circule tout près du stade et libère un aérosol de spores de charbon. Dans les jours qui suivent, environ 16 000 partisans et 4000 personnes du quartier adjacent au stade sont infectés. Plusieurs difficultés rencontrées par les professionnels de la santé incluant ceux de santé publique sont évoquées dans cet article comme, par exemple, la difficulté d'établir le diagnostic des premiers cas, la difficulté de circonscrire l'étendue de l'attaque et de distinguer les personnes exposées de celles non exposées, la difficulté de distribuer des antibiotiques en prophylaxie à des milliers de personnes sans planification préalable. L'identification de ces difficultés et de plusieurs autres questions (ex. : communications avec les autres partenaires concernés, relations avec les médias) est importante car elle peut faciliter le travail de préparation indispensable à une réponse appropriée des autorités de santé publique.

### **1.3 Survol des données historiques**

Historiquement, le charbon a été une des plus importantes maladies infectieuses de l'Antiquité causant des épidémies et des épizooties dévastatrices. En 1876, le charbon devenait la première maladie à remplir les postulats de Koch prouvant son étiologie microbienne. En 1881, elle devenait, grâce à Pasteur et à ses collaborateurs, la première maladie pour laquelle l'immunisation contre une bactérie était disponible (Pile et autres 1998, Cieslak et Eitzen 1999, Friedlander 2000).

Le *B. anthracis* aurait été utilisé comme arme biologique durant la première et la seconde guerre mondiale (Friedlander 2000). Par exemple, durant la deuxième guerre mondiale, le Japon a délibérément contaminé du chocolat avec le charbon pour infecter des enfants Chinois. De même, le gouvernement sud africain de l'apartheid a aussi développé un chocolat contaminé par du charbon (Sirisanthana et Brown 2002). Les États-Unis, en collaboration avec le Canada et le Royaume-Uni, ont aussi fabriqué et expérimenté des armes biologiques contenant des spores de charbon durant la deuxième guerre mondiale (Bryden 1989, Guillemin 1999). Par exemple, durant la deuxième guerre mondiale, l'île Gruinard, située près de la côte ouest de l'Écosse, était l'endroit choisi par les Anglais pour les essais scientifiques de *B. anthracis* comme arme biologique potentielle. Durant 1943 et 1944, il a été estimé que  $4 \times 10^{14}$  spores de charbon ont été dispersées sur l'île par des explosifs. Des spores étaient encore détectées plus de 40 ans plus tard. Malgré la présence de concentrations très élevées de spores de charbon dans le sol, aucun cas de transmission et d'infection n'a été rapporté en Écosse pour les quarante années qui suivirent. L'île a été décontaminée en 1986 en utilisant du formaldéhyde jusqu'à une profondeur de 6 pouces pour s'assurer que le sol soit exempt de spores (Watson et Keir 1994, Guillemin 1999, CIDRAP/IDSA 2003).

La révélation de la production d'armes biologiques utilisant le charbon par l'ex-URSS et par l'Iraq ainsi que la tentative de mise au point de telles armes par des groupes extrémistes comme le *Aum Shinrikyo* au Japon - avec plusieurs attaques infructueuses entre 1990 et 1995 au Japon - ont concrétisé la menace du terrorisme biologique (OMS 1970, Cieslak et Eitzen 1999, Inglesby et

autres 1999, Guillemain 1999, CDC 2000a, Atlas 2002). Beaucoup moins connue, la plus importante éclosion de charbon humain rapportée dans la littérature médicale, survenue au Zimbabwe durant la guerre civile de 1978 à 1980, pourrait être le résultat d'une guerre biologique (Nass 1992).

### **1.3.1 Attaques de Aum Shinrikyo, 1993**

En juillet 1993, le culte *Aum Shinrikyo* libérait un aérosol provenant d'une suspension liquide de *B. anthracis* sur la ville de Kameido, près de Tokyo, au Japon. La libération intermittente de l'aérosol émanait des tours de refroidissement placées sur le toit de l'édifice qui abritait le culte religieux. Une enquête rétrospective conduite après l'attaque au sarin de 1995 dans le métro de Tokyo a permis de découvrir cette tentative d'attaque au charbon, de révéler les efforts du groupe pour produire un aérosol à partir d'une suspension liquide de *Bacillus anthracis* afin de provoquer une épidémie de charbon respiratoire et de récupérer des échantillons du liquide utilisé pour produire l'aérosol. Des spores de charbon ont été retrouvées et une analyse moléculaire du génome bactérien a montré que la souche utilisée par le culte était la souche Sterne (pour plus de détails sur cette souche voir la section 2.1.2 Pathogénicité). L'analyse a permis de conclure que la dispersion de cette souche ne présentait que peu de risque pour la santé humaine (Keim et autres 2001, Takahashi et autres 2004).

### **1.3.2 L'éclosion de Sverdlovsk, 1979**

La libération accidentelle de spores de charbon d'une usine militaire d'armes biologiques à Sverdlovsk, en URSS, (maintenant Yekaterinburg, en Russie) a montré la viabilité d'un aérosol de charbon et sa létalité. Au moins 77 cas de charbon (75 cas respiratoire, 2 cas cutané) et 66 décès sont survenus (létalité de 86 %) jusqu'à une distance de 4 km de l'usine dans la direction du vent - des cas chez les animaux ont été décrits jusqu'à 50 km de l'usine. Une analyse statistique des données disponibles laisse penser qu'il y a eu 250 cas avec 100 décès (Brookmeyer et autres 2001). La période d'incubation moyenne (a varié inversement avec la dose) a été de 9 à 10 jours (étendue, 2 à 43 jours) et le temps moyen entre le début de la maladie et le décès a été de 3 jours. Globalement, 55 des 77 cas sont de sexe masculin dont la moyenne d'âge est 42 ans. La moyenne d'âge pour les cas de sexe féminin était de 55 ans. Il n'y a aucun cas de sexe masculin dont l'âge était inférieur à 24 ans, et seulement deux cas de sexe féminin (24 ans et 32 ans) dont l'âge était inférieur à 40 ans.

La réponse de la santé publique soviétique a consisté à :

- ❖ visiter les familles des cas suspects et confirmés pour recueillir des renseignements, fournir une prophylaxie à la tétracycline, désinfecter la cuisine et la chambre du cas et prélever des spécimens de l'environnement et de viande;
- ❖ laver l'extérieur des bâtiments et les arbres, dans le secteur de résidence de la plupart des patients; tuer les chiens errants;
- ❖ asphalté plusieurs chemins auparavant non pavés.

Les articles de journaux et des posters précisaient que le risque de charbon provenait de la consommation de viandes non inspectées et du contact avec des animaux malades. Environ deux semaines après la date présumée de l'exposition, un programme volontaire de vaccination pour les personnes âgées de 18 à 55 ans en bonne santé de la « zone exposée » a été mis en place. Sur une population éligible de 59 000 personnes, 80 % ont reçu au moins une dose de vaccin contre le charbon (Meselson et autres 1994).

**Il a été estimé que le poids total des spores relâchées à l'extérieur sous la forme d'un aérosol était aussi faible que quelques milligrammes à au plus un gramme (Abramova et autres 1993,**

Meselson et autres 1994, Jackson et autres 1998, Guillemin 1999). Un gramme de charbon contient environ  $10^{12}$  de spores<sup>3</sup> potentiellement létales (Guillemin 1999).

### 1.3.3 Attaques aux États-Unis, 2001

À partir de septembre 2001, au moins six lettres contenant des spores de *B. anthracis* ont circulé dans plusieurs services postaux des États-Unis causant plusieurs cas de charbon respiratoire (photo ). Un homme de Floride était hospitalisé, le 2 octobre 2001, pour une maladie systémique pour laquelle le diagnostic final fut un charbon respiratoire (Bush et autres 2001). Il s'agissait alors du premier cas de charbon respiratoire transmis de façon intentionnelle par des activités de terrorisme biologique aux États-Unis (Lane et Fauci 2001). Le 2 novembre 2001, les dix premiers cas confirmés de charbon transmis par inhalation provoqués intentionnellement par l'humain étaient identifiés aux États-Unis (Jernigan et autres 2001). En date du 5 décembre 2001, un total de 22 cas de charbon étaient répertoriés dont 5 décès causés par le charbon respiratoire. Parmi ces 22 cas, on compte 11 cas confirmés de charbon transmis par inhalation (létalité de 45 %) et 11 cas de charbon cutané (7 cas confirmés et 4 cas suspects) (CDC 2001a, CDC 2001b, Inglesby et autres 2002) (tableau 2).

Le début des symptômes du premier cas est survenu le 22 septembre et celui du dernier cas le 14 novembre 2001. Deux agrégats distincts de cas étaient séparés dans le temps et aucun cas n'est apparu durant une période de 13 jours séparant les deux agrégats. Un cas de charbon respiratoire est survenu chez une personne du Connecticut 20 jours après le second agrégat (Jernigan et autres 2002). Tous les cas sont survenus dans un nombre restreint d'états américains de la côte Est (Connecticut, Floride, Maryland, New Jersey, New York, Pennsylvanie et Virginie). La figure 1 illustre la courbe épidémique des cas de charbon et permet de voir les deux agrégats distincts. La figure 2 résume et décrit le parcours des enveloppes contaminées, les cibles visées et le nombre et la forme clinique des cas survenus dans les cibles visés. Les souches isolées de *B. anthracis* recueillies des lettres contaminées, des spécimens humains et des spécimens de l'environnement étaient génétiquement identiques.

---

<sup>3</sup> Dans le système américain, on parle de « *trillion* », alors qu'en langue française, on parle de mille milliards pour exprimer la valeur  $10^{12}$ . Le mot américain « *billion* », employé aux États-Unis et au Canada, est l'équivalent français de milliard ( $10^9$ ).

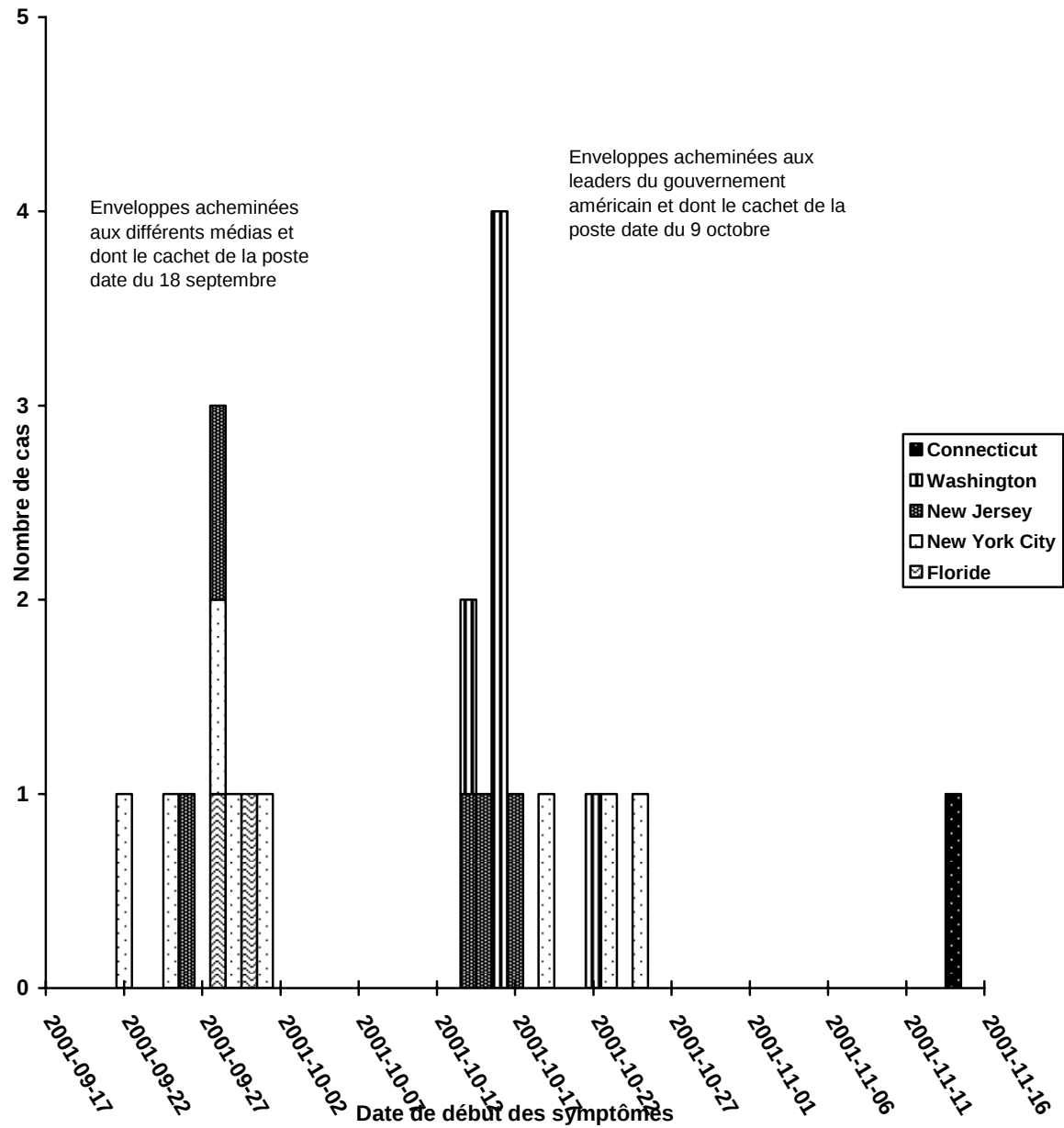
**Tableau 2 : Attaques au charbon, États-Unis 2001 : nombre de cas de charbon, lettre et bâtiment contaminés par des spores de charbon dans les six épicentres**

| Épicentre                  | Nombre de personnes infectées |                      | Lettre contaminée récupérée dans l'épicentre | Bâtiment contaminée par des spores |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
|                            | Charbon cutané                | Charbon respiratoire |                                              |                                    |
| Floride                    | 0                             | 2                    | Non                                          | Oui                                |
| New York                   | 7                             | 1                    | Oui                                          | Oui                                |
| New Jersey                 | 4                             | 2                    | Non*                                         | Oui                                |
| Colline du Capitole        | 0                             | 0                    | Oui                                          | Oui                                |
| Région de Washington, D.C. | 0                             | 5                    | Non*                                         | Oui                                |
| Connecticut                | 0                             | 1                    | Non                                          | Oui                                |
|                            | Total : 11                    | Total : 11           |                                              |                                    |
|                            | Nombre total de cas : 22      |                      |                                              |                                    |

**Notes :** \* Même si aucune lettre n'a été récupérée dans les épicentres de New Jersey et Washington, D.C., les lettres trouvées dans les épicentres de New York et de la Colline du capitole ont été déterminées comme étant la source de contamination de New Jersey et Washington, D.C.

Source : CDC, GAO 2003

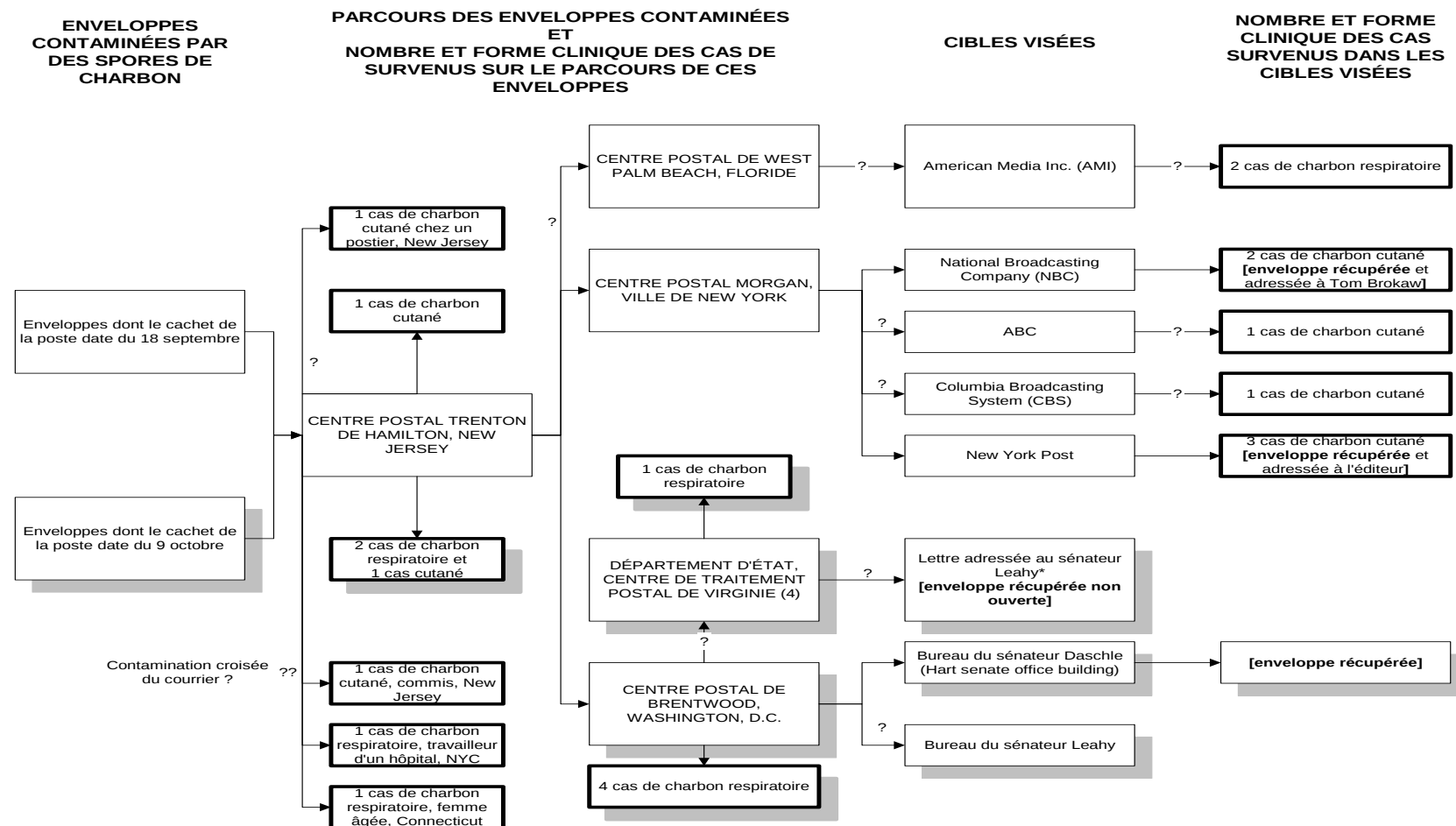
**Figure 1 : Courbe épidémique des 22 cas de charbon respiratoire ou cutané transmis de façon intentionnelle par des enveloppes contaminées par des spores, États-Unis, 2001**



**Notes :** Washington regroupe le district métropolitain de la région de Columbia où les cas étaient des résidents de Pennsylvanie (1 cas), de Virginie (2 cas) et du Maryland (3 cas).

**Source :** d'après Jernigan et autres 2002.

**Figure 2 : Déroulement des expositions aux spores de charbon et parcours probable des enveloppes contaminées, États-Unis, 2001.**



**Notes :** \* Lettre adressée au sénateur Leahy, trouvée non ouverte dans un contenant de courrier destinée à la colline du Capitole et mis de côté par précaution; \_\_ : Parcours connu de l'enveloppe contaminée; ? : Parcours présumé ou supposé de l'enveloppe contaminée; ?? : Exposition indéterminée à une enveloppe contaminée.

Le bilan de l'impact de cet attentat terroriste est loin d'être négligeable. Les lettres piégées contenant 1 à 2 grammes de spores de charbon ( $10^{11}$  à  $10^{12}$  spores par gramme) ont été à la source de plusieurs infections, dont cinq ont été fatales. La décontamination du Hart Senate Office Building à Washington, DC, a nécessité plusieurs mois de travail et coûté environ 23 millions de dollars américains et celle des bâtiments de la poste à Brentwood, à Washington, DC, et à Hamilton Township, au New Jersey, ont requis plus d'un an de travail et plus de 100 000 millions de dollars américains. La quantité de spores de charbon responsable de la contamination de ces bâtiments est probablement inférieure à un gramme (Webb 2003).

L'éclosion a mis en évidence plusieurs éléments importants concernant le charbon :

- ❖ une lettre contenant des spores de charbon peut être un véhicule efficace pour disséminer les spores;
- ❖ la contamination croisée du courrier peut survenir dans les centres de tris postaux;
- ❖ le risque de charbon existe chez la personne qui manipule, gère ou traite du courrier contenant une lettre (ouverte ou non) renfermant des spores de charbon;
- ❖ une contamination environnementale importante peut survenir dans les services postaux qui gèrent ou traitent une lettre contaminée ou dans un bâtiment où une lettre contaminée est ouverte (Jernigan et autres 2001, Inglesby et autres 2002, CIDRAP 2003).

Une évaluation de l'état de santé de 15 des 16 adultes qui ont survécu à l'attaque au charbon a montré que, même un an après la maladie, les survivants continuent à rapporter des problèmes de santé significatifs (ex. : détresse psychologique) et des troubles d'adaptation (53 % des survivants ne sont pas retournés au travail). Globalement, les survivants d'un charbon respiratoire sont plus affectés que les survivants à un charbon cutané. Ces résultats sont compatibles avec ceux observés après une exposition à d'autres types d'événements traumatiques ou à d'autres maladies infectieuses graves. Ces résultats confirment aussi d'autres études américaines qui montrent que le terrorisme provoque des problèmes chroniques de santé physique et de santé mentale (ex. : diminution de la capacité fonctionnelle, absence prolongée du travail, dépression, troubles anxieux) (Reissman et autres 2004).

Plusieurs aspects particuliers de l'expérience américaine sont intégrés et traités dans les sections subséquentes du présent document (ex. : diagnostic médical et de laboratoire, traitement, gestion des personnes exposées, vaccination contre le charbon et prophylaxie post exposition, décontamination). De plus, la réponse de santé publique quant au volet maladies infectieuses sera décrite dans le document *II. Guide intérimaire d'intervention pour la réponse de santé publique au Québec (volet maladies infectieuses)*.

#### **1.4 Menace ou incident : la réponse de santé publique au Québec**

Durant la même période que les attaques américaines de 2001, au Québec, de nombreux appels pour des colis suspects ont confronté pour la première fois le personnel médical de plusieurs directions régionales de santé publique à la gestion d'expositions possibles à des agents biologiques comme celui responsable du charbon. Rapidement, des mesures ont été mises en place pour tenter de gérer efficacement chacune de ces situations. **Mais ces menaces ont mis en relief la nécessité de jeter un regard neuf sur les urgences infectieuses.** Par exemple, même si le nombre de cas de charbon répertoriés aux États-Unis en 2001 a été faible, le nombre de personnes potentiellement exposées qui ont débuté une prophylaxie antibiotique post exposition a été considérable (Blank, Moskin et Zucker 2003, Partridge et autres 2003). L'attaque américaine a montré l'impact majeur du terrorisme biologique sur le système de santé publique et de soins en

général et révèle les besoins d'une planification soignée, détaillée et opérationnelle des plans d'urgence, tout particulièrement en santé publique.

La planification de la réponse de santé publique est un aspect important de la riposte aux actes de terrorisme avec dispersion de spores de charbon car la vitesse de la mise à exécution du plan d'intervention peut avoir une influence notable sur l'issue d'une attaque. Si l'intervention est rapide – l'administration d'antibiotiques dans le cas du charbon – les économies de coûts réalisées grâce aux décès et aux maladies évitées sont considérables dans les 72 heures qui suivent immédiatement l'incident, après quoi elles diminuent. Par contre, si le plan d'intervention est mis en place plus de deux jours après l'incident, le nombre de décès augmente rapidement (DGSPSP 2001). Le modèle de Wein, Craft et Kaplan (2003) a le mérite de mettre en évidence l'importance (1) de la distribution efficiente des antibiotiques à toutes les personnes exposées dans la région affectée et (2) de l'organisation efficiente des soins hospitaliers pour le traitement des personnes symptomatiques. Il est donc essentiel pour les autorités de santé publique d'être préparées à répondre le plus rapidement possible si cela est nécessaire.



## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le charbon (*anthrax* est l'appellation anglaise) est une maladie causée par le *Bacillus anthracis* qui peut affecter la plupart des animaux (surtout les herbivores), y compris l'homme (zoonose). Elle est transmise par les endospores de cette bactérie (Dixon et autres 1999).

### 2.1 Réservoir

Le sol et les produits contaminés de source animale (ex. : peaux séchées ou traitées) constituent les principaux réservoirs du charbon. Le *Bacillus anthracis* peut être retrouvé dans le sol de plusieurs régions du monde. Dans la nature, le micro-organisme existe généralement sous la forme de spores. Des facteurs climatiques (comme une pluie abondante suivie d'une période de sécheresse) pourrait faire augmenter la densité des spores dans le sol (Turnbull 1998).

Le *Bacillus anthracis* peut donc être retrouvé sous forme végétative (bactérienne) ou sporulée. Quand la forme végétative du micro-organisme est exposée à l'oxygène de l'air ambiant, elle forme des endospores - ou forme sporulée - très résistantes (la transformation de la forme végétative à la forme sporulée s'appelle la **sporulation**). Ces endospores du *B. anthracis* ne se multiplient pas et n'ont pas de métabolisme mesurable. La forme sporulée est hautement résistante aux agents chimiques (ex. : plusieurs désinfectants) ou physiques (ex. : sécheresse, chaleur, lumière ultraviolette). Elle résiste aux conditions défavorables de l'environnement et peut survivre des décennies dans le sol contaminé par des produits provenant d'animaux infectés (Watson et Keir 1994). Par contre, les formes bactériennes végétatives ont un faible taux de survie en dehors de l'hôte animal ou humain; par exemple, après inoculation dans l'eau, le décompte bactérien diminue dans le temps pour devenir nul en 24 heures (Inglesby et autres 2002). La germination des spores à l'extérieur d'un organisme peut survenir si les conditions suivantes sont retrouvées : (1) température entre 8°C et 45°C, (2) pH entre 5 et 9, (3) humidité relative plus grande que 95 % et (4) présence de nutriments adéquats (Turnbull 1998).

### 2.2 Transmission

La transmission d'une infection charbonneuse chez l'homme peut survenir (voir le tableau 3) :

- ❖ par **inhalation** (charbon respiratoire)
- ❖ par **inoculation** (charbon cutané) ou
- ❖ par **ingestion** de bactéries (charbon gastro-intestinal).

Le charbon transmis naturellement à l'homme atteint, le plus souvent, la peau ou, beaucoup plus rarement, les poumons et le tractus gastro-intestinal. La transmission à l'homme survient alors au moment d'un contact avec un animal infecté ou avec des produits contaminés d'origine animale. **Il n'y a pas de transmission de personne à personne du *Bacillus anthracis*** (Dixon et autres 1999).

Chez l'humain, on retrouve donc **trois principales formes cliniques de charbon : le charbon cutané, le charbon respiratoire et le charbon gastro-intestinal**. La dispersion d'un aérosol de charbon sera le mode d'exposition recherché et privilégié par des terroristes car il risque d'affecter sévèrement une plus grande proportion de la population. Dans cette dernière situation, les personnes exposées présenteront les manifestations cliniques du charbon respiratoire (Inglesby et autres 1999).

### 2.3 Survenue

### 2.3.1 Le charbon chez l'animal

Le charbon est principalement une maladie animale. Des animaux de la ferme et d'autres herbivores (ex. : vache, chèvre, mouton, porc, bison) sont infectés en consommant des aliments contaminés dans une aire de pâture. La maladie charbonneuse est une enzootie dans les régions agricoles où le charbon est fréquent chez l'animal (Afrique, Asie et Moyen-Orient). Plus précisément, le charbon animal est une enzootie ou une hyper enzootie dans les régions suivantes : la plupart des régions du Moyen-Orient, la plupart des régions de l'Afrique équatoriale, le Mexique et l'Amérique centrale, le Chili, l'Argentine, le Pérou et la Bolivie, certains pays de l'Asie du sud est (ex. : Myanmar, Vietnam, Cambodge, Thaïlande), la Papouasie Nouvelle Guinée, la Chine et certains pays méditerranéens (WHOCC 2003). Par contre, le charbon est une maladie rare et sporadique (causant surtout des cas de la forme cutanée) dans la plupart des autres pays et particulièrement, dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, des éclosions de charbon animal sont survenues depuis 1990 dans certains états américains, surtout du Midwest et de l'ouest (Kansas, Nebraska, Dakota, Missouri, Californie, Nevada, Texas, Oklahoma) (WHOCC 2003). Au Canada, on peut retrouver le *B. anthracis* dans les Prairies de l'ouest, le nord de l'Alberta et dans les Territoires du Nord-Ouest (Dragon et autres 1999). La vaccination des animaux en Amérique du Nord a fortement limité la propagation de cette maladie, si bien qu'elle frappe très rarement l'humain.

Au Québec, le charbon animal est une maladie à déclaration obligatoire en vertu de la *Loi sur la santé des animaux*. Les derniers cas de charbon dans le cheptel québécois ont été rapportés en 1975. Il y avait eu cinq cas de fièvre charbonneuse chez les vaches d'un troupeau. Le creusage d'un ruisseau dans un sol contaminé aurait été à l'origine de l'infection. Quarante ans auparavant, des vaches et des chevaux morts de fièvre charbonneuse y avaient été enterrés (Laguë et autres 1987). Il n'y a pas eu de cas de charbon dans les troupeaux québécois depuis ce temps (Dr P. Viviers, Santé des animaux, ACIA; communication personnelle, 1999).

### 2.3.2 Le charbon chez l'humain

Le charbon représente un risque professionnel pour les personnes qui manipulent des peaux, des poils, de la laine, des os et des produits des os, pour les travailleurs de laboratoire ainsi que pour les personnes travaillant dans les domaines vétérinaire et agricole qui manipulent des animaux infectés (LLCM 2000, Weir 2000).

Globalement, on estime que 2000 à 20 000 cas humains de charbon surviennent chaque année dans le monde (Brachman 1984). La plupart des cas humains présentent une forme cutanée. La survenue de cas humains de charbon est plus importante dans les régions où il existe déjà une enzootie chez l'animal (Afrique, Asie et Moyen-Orient). Environ 130 cas survenaient annuellement aux États-Unis au début des années 1900. L'incidence a diminué graduellement avec moins de 10 cas par année depuis les années 1960 (CIDRAP/IDSA 2003).

Aux États-Unis, le **charbon cutané** est la forme la plus fréquente de la maladie (95 % forme cutanée, 5 % forme respiratoire) (Inglesby et autres 2002). Un total de 224 cas de charbon cutané ont été rapportés entre 1944 et 1994. Depuis 1990, deux cas d'infections cutanées (exposition agricole et animale) ont été rapportés aux États-Unis (CIDRAP/IDSA 2003). Au Canada, le charbon n'était pas, jusqu'à récemment, une maladie à déclaration obligatoire. En effet, le charbon (ainsi que six autres agents infectieux) a été ajouté en 2002 à la liste des maladies transmissibles faisant l'objet d'une surveillance par le Canada (DGSPSP 2002). Un seul cas de charbon cutané, survenu en 1991 en Colombie-Britannique, est rapporté dans la littérature médicale (Weir 2000).

Aucun cas de **charbon respiratoire** n'avait été rapporté aux États-Unis depuis 1976 – si on ne tient pas compte de l'attaque de 2001 (Inglesby et autres 2002) et au Canada depuis plusieurs décennies. De 1900 à 1976, dix-huit cas de charbon respiratoire ont été déclarés aux États-Unis (Inglesby et autres 2002). La plupart de ces cas sont survenus à la suite d'une exposition professionnelle (exposition à des produits animaux contaminés, deux cas transmis en laboratoire).

Probablement sous déclarées des régions endémiques rurales, des éclosions de **charbon gastro-intestinal** surviennent en Afrique et en Asie après ingestion de viande contaminée dont la cuisson est insuffisante (Brachman et Friedlander 1999, Friedlander 1997, Sirisanthana et Brown 2002). Cependant, il y a peu d'information sur le risque d'infection par contamination directe de l'eau et des aliments par des spores de *B. anthracis*. Des données expérimentales ont montré l'impossibilité d'infecter des primates par instillation directe de spores de *B. anthracis* (Lincoln et autres 1965). Inglesby et autres (2002) supposent que l'infection gastro-intestinale survient par la consommation d'un grand nombre de cellules végétatives présentes dans la viande crue ou insuffisamment cuite.

Le charbon humain fait partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire par les laboratoires au Québec. Aucun cas de charbon humain n'a été rapporté depuis plusieurs années. **Un cas présumé de charbon chez un patient sans une histoire claire d'exposition (ex. : absence d'exposition à des animaux malades ou à des produits importés de source animale) peut amener à soupçonner un acte de terrorisme biologique** (NYC DOH 1999). Donc, même s'il n'y a qu'un seul cas, un diagnostic présumé de charbon doit être immédiatement signalé à la Direction de santé publique. Le tableau 3 résume les caractéristiques épidémiologiques des différentes formes de charbon.

**Tableau 3 : Caractéristiques épidémiologiques des différentes formes de charbon**

| Caractéristiques épidémiologiques               | Charbon respiratoire                                                                  | Charbon cutané                                                                      | Charbon gastro-intestinal                                            |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Mode de transmission                            | Par inhalation (d'un aérosol de spores)                                               | Par inoculation (par injection)                                                     | Par ingestion                                                        |
| Fréquence relative de la transmission naturelle | Rare                                                                                  | Le plus fréquent                                                                    | Rare                                                                 |
| Histoire d'exposition                           | Possible mais sans une histoire d'exposition, il faut éliminer une attaque biologique | Probable par exposition à un animal infecté ou des produits contaminés <sup>1</sup> | Probable par ingestion de nourriture animale contaminée <sup>1</sup> |

**Note :** 1. Sans une histoire claire d'exposition à un animal infecté ou à des produits contaminés, il faut éliminer une attaque biologique.

## 2.4 Définition de cas

### 2.4.1 Définition de cas américaine

Le charbon fait partie de la liste des maladies infectieuses surveillées par la santé publique des États-Unis (CDC 1997, [www.cdc.gov/epo/dphsi/print/antrax\\_current.htm](http://www.cdc.gov/epo/dphsi/print/antrax_current.htm), page consultée le 10 août 2004).

Le charbon est défini comme une maladie avec un début soudain caractérisée par plusieurs formes cliniques, incluant les suivantes :

- ❖ *cutanée* : une lésion cutanée évoluant sur une période de 2 à 6 jours sous la forme d'une papule, puis d'une vésicule et finalement d'une escarre noire;
- ❖ *respiratoire* : un prodrome court qui ressemble à une maladie respiratoire virale suivi par le développement d'une hypoxie, d'une dyspnée et d'un élargissement du médiastin à la radiographie pulmonaire;
- ❖ *intestinale* : douleur abdominale sévère suivie d'une septicémie;
- ❖ *oropharyngée* : lésion au niveau de la muqueuse buccale ou pharyngée, adénites cervicales, œdème et fièvre.

La confirmation d'un cas se fait par :

- ❖ isolement de *Bacillus anthracis* d'un spécimen humain; **ou**
- ❖ Réaction immunologique positive envers l'antigène protecteur et / ou le facteur létal par EIA ou par une épreuve d'immunoblot dans un sérum prélevé après le début des symptômes;
- ❖ Détection antigénique par immunofluorescence de *Bacillus anthracis* dans un spécimen clinique approprié.

**Classification du cas.** La définition de cas utilisée est la suivante :

- ❖ Cas confirmé : cas cliniquement compatible et confirmé par le laboratoire.

**Dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques, les définitions précédentes ont été revues pour comprendre une définition de cas confirmé et une définition de cas suspect (CDC 2001a).**

Un cas de charbon est **confirmé** s'il présente un tableau clinique compatible avec un charbon cutané, respiratoire ou gastro-intestinale<sup>4</sup> **et** :

- ❖ l'isolement de *B. anthracis* d'un spécimen humain approprié; **ou**
- ❖ deux épreuves de laboratoire qui supportent une infection causée par *B. anthracis*.

Un cas de charbon est **suspect** s'il présente un tableau clinique compatible avec un charbon cutané, respiratoire ou gastro-intestinale **et** :

- ❖ une épreuve de laboratoire qui supporte une infection causée par *B. anthracis* sans isolement de *B. anthracis* d'un spécimen humain et sans autre diagnostic de rechange; **ou**
- ❖ un lien épidémiologique avec une exposition environnementale confirmée mais sans épreuve de laboratoire qui supporte une infection par *B. anthracis*.

---

<sup>4</sup> **Infection cutanée** : caractérisée par une lésion cutanée évoluant d'une papule à une vésicule puis à une escarre noire. De l'œdème, un érythème ou une nécrose sans ulcération peuvent être observés.

**Infection respiratoire** : caractérisée par un bref prodrome semblable à un tableau fébrile non spécifique qui progresse rapidement vers une maladie fulminante avec des signes de septicémie et d'insuffisance respiratoire avec la présence fréquente d'un médiastin élargi à la radiographie pulmonaire; des signes de méningite bactérienne peuvent être présents.

**Infection gastro-intestinale** : caractérisée par des douleurs abdominales intenses habituellement accompagnées par des vomissements et de la diarrhée contenant du sang et suivies par de la fièvre et des signes de septicémie.

**Le diagnostic de charbon s'appuie sur les épreuves de laboratoire suivantes :**

- ❖ isolement et confirmation de la présence de *B. anthracis* d'un spécimen humain approprié; ou
- ❖ d'autres épreuves de laboratoire qui supportent une infection causée par *B. anthracis*, incluant :
  - la détection par une technique d'amplification génique du matériel génétique de *B. anthracis* d'un spécimen approprié;
  - la démonstration par des techniques de coloration immunohistochimiques de la présence de *B. anthracis* d'un spécimen approprié;
  - l'utilisation d'autres épreuves de laboratoire (ex. : sérologie) qui pourraient être validées par le laboratoire.

#### **2.4.2 Définition de cas canadienne**

Une mise à jour de la liste des maladies transmissibles qui font l'objet d'une surveillance nationale a été produite afin d'inclure les maladies provoquées par des micro-organismes considérés comme des agents pouvant servir à des actes de terrorisme biologique (DGSPSP 2002). On a défini le cas confirmé, le cas probable et le cas suspect pour la surveillance nationale du charbon.

Un cas de charbon est **confirmé** lorsqu'il y a présence de symptômes compatibles avec la maladie clinique<sup>5</sup> avec confirmation en laboratoire de l'infection :

- ❖ Isolement de *B. anthracis* à partir d'un spécimen clinique approprié ; **ou**
- ❖ Mise en évidence par immunofluorescence de *B. anthracis* dans un spécimen clinique.

Un cas de charbon est **probable** s'il présente une maladie clinique avec un lien épidémiologique avec un cas animal confirmé ou suspect ou avec un produit d'origine animale contaminé (cas suspect) et :

- ❖ Une réaction positive au test cutané allergologique (chez les sujets non vaccinés); **ou**
- ❖ Un résultat positif à la réaction en chaîne par la polymérase (PCR) pour *B. anthracis*. Veuillez noter que l'amplification génique (PCR) sera utilisée pour confirmer les cas lorsqu'elle sera validée.

Un cas de charbon est **suspect** s'il présente la maladie clinique avec un lien épidémiologique avec un cas animal confirmé ou suspect ou avec un produit d'origine animale contaminé.

#### **2.4.3 Définition de cas québécoise**

La définition de **cas confirmé** utilisée au Québec est la suivante (MSSS 2004) :

---

<sup>5</sup> La maladie clinique est caractérisée par l'apparition brutale de symptômes de plusieurs formes cliniques distinctes, notamment les suivantes :

**cutanée** : lésion cutanée qui évolue sur une période de 2 à 6 jours, passant d'une papule, à une vésicule puis se transformant en une escarre noire enfoncée;

**pulmonaire** : bref prodrome évoquant une maladie respiratoire virale, suivi de l'apparition d'hypoxie et de dyspnée, accompagnée d'un élargissement du médiastin visible à la radiographie;

**intestinale** : douleurs abdominales sévères caractérisées par des nausées, des vomissements et une anorexie et suivies de fièvre et de signes de septicémie;

**oropharyngée** : lésion de la muqueuse de la cavité buccale ou de l'oropharynx, adénopathie et œdème cervicaux et fièvre.

Manifestations cliniques compatibles avec une des quatre présentations de charbon (cutanée, pulmonaire, méningée, oropharyngée ou abdominale) et une des trois conditions suivantes :

- ❖ Isolement de *Bacillus anthracis* dans un spécimen clinique approprié; **ou**
- ❖ Détection antigénique par immunofluorescence de *Bacillus anthracis* dans un spécimen clinique approprié; **ou**
- ❖ Réaction immunologique positive envers l'antigène protecteur ou le facteur létal par EIA ou par une épreuve d'immunoblot dans un sérum prélevé après le début des symptômes.

### 3. LES FORMES CLINIQUES DE CHARBON

#### 3.1 Pathogénicité

Tous les gènes connus responsables de la pathogénicité de *B. anthracis* sont exprimés par la forme végétative du bacille suite à la germination des spores à l'intérieur d'un organisme. Le bacille produit plusieurs **facteurs de virulence**, incluant des toxines et une capsule. Ces facteurs de virulence sont codés sur deux plasmides.

Un **premier plasmide (pXO1)** produit trois protéines (appelées facteur d'œdème, facteur létal et antigène protecteur) qui, une fois combinées, produiront **deux exotoxines (toxine d'œdème et toxine létale)**. C'est la production *in vivo* de ces exotoxines qui provoque les effets systémiques qui causent le décès de l'hôte<sup>6</sup> (Hanna, Acosta et Collier 1993).

Un **deuxième plasmide (pXO2)** est impliqué dans la production d'une **capsule** anti-phagocytaire (Inglesby et autres 2002). Les exotoxines inhibent la réponse immunitaire causée par l'infection alors que la capsule - et les exotoxines - inhibent la phagocytose de *B. anthracis*.

La pathogénicité du bacille requiert la présence des deux plasmides; une souche atténuée ou non pathogène résulte de la perte d'un des plasmides. Historiquement, les souches bactériennes utilisées pour produire les vaccins contre le charbon étaient des souches dont un des plasmides était manquant. La souche Pasteur, non pathogène, produit une capsule mais pas les exotoxines. La souche Sterne, atténuée, peut produire les exotoxines mais n'a pas de capsule. Cette dernière souche (Sterne) est utilisée pour produire le vaccin homologué aux États-Unis (Dixon et autres 1999, Lew 2000).

Malgré la connaissance de ces facteurs de virulence, il est difficile de prédire la pathogénicité d'une souche de *B. anthracis* qui possède les deux plasmides. En effet, la pathogénicité d'une souche peut dépendre d'un grand nombre de facteurs comme le nombre de copies de plasmides par cellules, la régulation de la production des toxines et de la capsule et la régulation de la répllication bactérienne. Pour explorer le rôle de ces variables, une technique d'amplification génique quantitative (*real-time quantitative polymerase chain reaction* ou QPCR) permet d'estimer le nombre de copies de plasmides par cellules. Une étude (Coker et autres 2003) a d'abord montré qu'il y avait plus d'une copie de plasmides par cellule (jusqu'à 243 copies de pXO1 et 32 copies de pXO2 par cellule) et ensuite que le nombre de copies de plasmides variait considérablement parmi différentes souches de *B. anthracis* génétiquement distinctes. La même étude a établi que la pathogénicité de *B. anthracis* dépendait du clone bactérien en cause et du nombre de copies des plasmides pXO1 et pXO2 retrouvé dans chaque cellule bactérienne. En effet, il y avait une relation entre la pathogénicité d'une souche donnée et le nombre de copie de plasmides retrouvé dans son cytoplasme. Le nombre de copies du plasmide pXO2 était le facteur qui semblait contribuer le plus à la pathogénicité d'un clone bactérien (Coker et autres 2003).

---

<sup>6</sup> Plus précisément, le choc - et le décès - causé par le charbon systémique résulte d'abord des effets des hautes doses de cytokines, principalement l'interleukine-1 (IL-1), produites par les macrophages stimulés par la toxine létale. Pour une revue détaillée de la pathogenèse, le lecteur peut consulter Inglesby et autres, 2002.

## 3.2 Charbon respiratoire (par inhalation)

### 3.2.1 Période d'incubation

Elle est de 1 à 5 jours (parfois plus de 40 jours selon le moment de germination des spores). Durant l'incident de Sverdlovsk dans l'ex-URSS, des cas sont survenus de 2 à 43 jours après après la date supposée de dispersion (Meselson et autres 1994).

L'infection expérimentale de singes a causé des décès jusqu'à 58 jours (Friedlander et autres 1993) et 98 jours (Glassman 1966 cité par Inglesby et autres 2002) après l'exposition. Une autre étude expérimentale chez des singes soumis à un aérosol de spores de charbon et à une prophylaxie antibiotique et vaccinale, a révélé des spores viables chez un singe jusqu'à 100 jours après l'exposition (Henderson et autres 1956).

Ces données sont importantes car elles indiquent la nécessité d'offrir une prophylaxie antibiotique post exposition d'une durée prolongée pour les personnes exposées à un aérosol de spores (Meselson et autres 1994, Inglesby et autres 1999).

### 3.2.2 Pathogenèse

Le principal risque d'infection pour les personnes exposées à un aérosol biologique est d'origine respiratoire. La partie du système respiratoire où se déposent les particules inhalées dépend de leur diamètre. Par exemple, les **particules inhalées d'un diamètre de 10 µm** et plus se déposent, par inertie, sur les muqueuses du nez, des cavités nasales ou des voies respiratoires supérieures. Après déposition, les particules sont transportées par l'action du mucus et des cellules ciliées et expulsées dans les sécrétions nasales ou dégluties. Ce mécanisme protège les poumons des poussières et des agents infectieux. D'autres mécanismes comme la présence de substances antimicrobiennes dans le mucus et la présence de cellules phagocytaires (ex. : au niveau des alvéoles pulmonaires de par l'absence de mucus et de cellules ciliées) peuvent servir de protection supplémentaires contre les agents infectieux. Par exemple, les macrophages peuvent phagocyter et inactiver la plupart des agents infectieux. Cependant, les spores de charbon ont la capacité de résister à la phagocytose et de se multiplier à l'intérieur des macrophages (OMS 2004).

Les **particules inhalées d'un diamètre de 1 µm** ne se déposent généralement pas dans les voies respiratoires et sont directement exhalées. Parfois, si elles ne sont pas exhalées, elles peuvent se déposées sur les surfaces alvéolaires par l'effet du mouvement brownien (OMS 2004).

**Par contre, sous la forme de particules aéroportées d'un diamètre de 1 à 5 µm, les spores de charbon se déposent dans les alvéoles pulmonaires (300 millions d'alvéoles pulmonaires d'une surface totale de 140 m<sup>2</sup>) et peuvent causer le charbon respiratoire. Un inoculum suffisant est important pour causer la maladie.** Une étude de la maladie des trieurs de laine a montré que les travailleurs non vaccinés inhalaient entre 140 et 700 spores de 5 µm ou moins (potentiellement pathogènes) par jour sans maladie apparente (Brachman et autres 1960). **La dose minimale infectieuse de spores de charbon inhalées est inconnue chez l'humain. Néanmoins, en extrapolant les données animales, on a estimé que pour l'humain, la LD<sub>50</sub> (la dose létale qui cause le décès de 50 % des personnes exposées) est de 2500 à 55 000 spores de charbon inhalées** (Inglesby et autres 1999). La LD<sub>10</sub> était aussi faible que 100 spores dans une étude avec les singes (Glassman 1966 cité par Inglesby et autres 2002). **Des extrapolations effectuées à partir de données animales montrent que la LD<sub>10</sub> chez l'humain suivant une exposition à un aérosol de spores serait de 50 à 98 spores inhalées, la LD<sub>5</sub> de 14 à 28 spores inhalées et la**

**LD<sub>1</sub> de 1 à 3 spores** (Peters et Hartley 2002). Par conséquent, ces extrapolations laissent penser que 1 à 3 spores pourraient être suffisantes pour causer une infection (Peters et Hartley 2002). Les résultats issus d'un modèle mathématique de l'infection par aérosol (*Wells-Riley mathematical model of airborne infection*) ont montré que 2 à 9 spores pouvaient causer une infection et qu'un faible nombre de cas de charbon respiratoire pouvait survenir lorsqu'un grand nombre de personnes sont exposées à de faibles concentrations de *B. anthracis* (Fennelly et autres 2004). Ces extrapolations ne semblent pas compatibles avec les données de l'étude de la maladie des trieurs de laine mais elles expliquent les rares cas sporadiques décrits chez des individus qui ont une exposition très faible à un environnement contaminé (Brachman 1980). De plus, on doit tenir compte d'autres facteurs tels que la pathogénicité de la souche de charbon, la résistance de l'hôte et la présence ou non de maladies sous-jacentes (Peters et Hartley 2002). Deux cas de charbon respiratoire survenus en 2001 (un dans la ville de New York et un autre au Connecticut) ont soulevé le fait que la dose létale pourrait, du moins chez certains individus, être faible (Mina et autres 2002, Barakat et autres 2002, Inglesby et autres 2002).

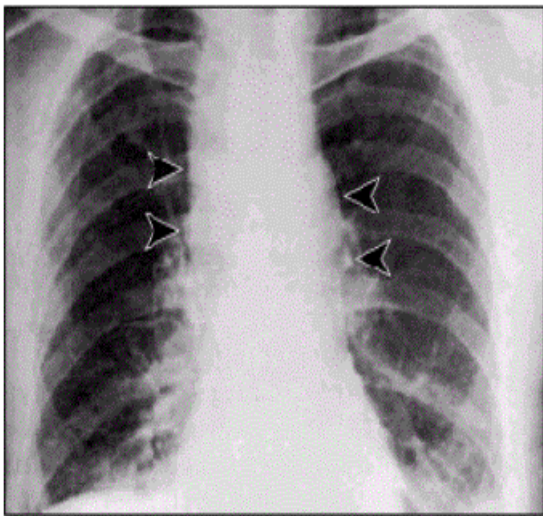
Dans le charbon respiratoire, les endospores (dont la dimension sont environ de 1 µm par 1,5 µm) sont introduites dans l'organisme par inhalation. Les spores, déposées dans les alvéoles pulmonaires, sont phagocytées par les macrophages et transportées aux ganglions régionaux du médiastin où la germination dans les macrophages (la transformation de la forme sporulée à la forme végétative s'appelle **germination**) peut se produire après une **période de dormance variable**. Le mécanisme qui déclenche la germination n'est pas clairement compris (Hanna et Ireland 1999). Une fois la germination des spores complétée, la maladie évolue très rapidement. La multiplication bactérienne progresse à l'intérieur du système lymphatique puis dans le sang et entraîne la production des facteurs de virulence responsables d'une **toxémie** et d'une **septicémie** massive ( $10^7$  à  $10^8$  bactéries par ml). La septicémie peut entraîner une méningite hémorragique. La maladie se présente comme une infection aiguë, hémorragique et nécrotique du médiastin et des ganglions lymphatiques thoraciques avec épanchements pleuraux (Abramova et autres 1993, Dixon et autres 1999). Le drainage pulmonaire lymphatique peut être bloqué, entraînant un œdème pulmonaire. Environ 50 % des patients présenteront une méningite (Inglesby et autres 2002). Une fois que la production de toxines a atteint un seuil, le décès, par compression des poumons ou par choc septique, survient même si la stérilité du sang est obtenue avec les antibiotiques (Friedlander 1997, Dixon et autres 1999).

### 3.2.3 Présentation clinique de la maladie

#### *Données historiques*

Avant les attaques de 2001 survenues aux États-Unis, les renseignements disponibles sur la présentation clinique du charbon respiratoire s'appuyaient sur une série de 18 cas survenus durant le XX<sup>e</sup> siècle par transmission professionnelle et les données fragmentaires de l'incident de Sverdlovsk. La présentation clinique de la maladie est typiquement **bipartite**. La **phase initiale** est caractérisée par des symptômes non spécifiques : fièvre de faible intensité, maladie respiratoire légère, toux sans expectorations, malaise, fatigue, myalgies, céphalées, vomissements, douleur abdominale et inconfort thoracique (occasionnel). L'examen physique est normal à l'exception de quelques râles parfois entendus à l'auscultation pulmonaire. Les résultats d'analyse de laboratoire peuvent aussi montrer des résultats non spécifiques. La phase initiale de la maladie peut durer des heures à quelques jours. Sans une attaque biologique soupçonnée ou connue, la phase initiale de la maladie est pratiquement impossible à diagnostiquer. Cependant, il faut insister sur le fait que le charbon respiratoire ne se présente pas comme une pneumonie ou une broncho-pneumonie aiguë (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, USAMRIID 1999, Inglesby et autres 2002).

La **phase aiguë** se développe entre deux à cinq jours après l'exposition. Elle peut être précédée par une ou deux journées d'amélioration. Des patients peuvent progresser directement à la phase aiguë de la maladie. Elle débute brutalement et est caractérisée par les manifestations cliniques suivantes : fièvre de forte intensité, dyspnée, diaphorèse profuse, œdème sous-cutané du thorax et du cou, cyanose, stridor et choc. La radiographie pulmonaire montre, le plus souvent, un **élargissement du médiastin (signe typique)** compatible avec des adénites (photo 1). Un choc se développe rapidement avec cyanose et hypotension et jusqu'à la moitié des patients vont présenter une méningite hémorragique. Le patient décède habituellement à l'intérieur des 24 heures suivant le début de la phase aiguë. Dans les cas de décès, l'intervalle de temps entre le début des symptômes et le décès est, en moyenne, de trois jours.



**Photo 1 : Radiographie pulmonaire d'un patient avec charbon respiratoire**

Photographie d'une radiographie pulmonaire d'un homme âgé de 51 ans exposé professionnellement à un aérosol de spores de charbon. La radiographie montre un élargissement du médiastin (flèches) compatible avec des adénopathies. La radiographie du patient atteint d'un charbon respiratoire a été prise au jour 2 de la maladie.

(Source : *Bioterrorism Preparedness and Response Program*, CDC, d'après Inglesby et autres, JAMA 1999, vol. 281, p. 1735-1745)

### **Données de l'attaque de 2001**

Les lettres piégées postées aux États-Unis en 2001 ont causé 11 cas de charbon respiratoire dont 5 décès. Une revue des 10 premiers cas de charbon respiratoire (Jernigan et autres 2001) a montré que fièvre et frissons (100 %) et fatigue, malaise, léthargie (100 %) étaient les symptômes de présentation pour tous les cas et que toux (90 %), nausées ou vomissements (90 %), diaphorèse profuse (parfois nocturne) (70 %), dyspnée (80 %), douleur thoracique (70 %), myalgies (50 %) et céphalées (50 %) étaient présents chez une majorité de patients. Fièvre, tachycardie (augmentation qui est hors de proportion par rapport à la fièvre et aux autres symptômes), hypoxémie et élévation des transaminases étaient présentes au moment de la présentation chez une majorité de patients. **Tous les patients de cette série avaient une radiographie pulmonaire anormale** : il y avait **élargissement du médiastin compatible avec des adénopathies du médiastin, infiltrats pulmonaires ou épanchements pleuraux**. La tomographie thoracique assistée à l'ordinateur était aussi anormale chez tous les patients qui ont eu cet examen. Les résultats obtenus par la radiographie pulmonaire sous estimaient la gravité de la maladie par rapport à la tomographie. La reconnaissance rapide de la maladie et un traitement précoce avec plus d'un antibiotique semblaient être des facteurs qui favorisaient la survie (Jernigan et autres 2001, Mayer et autres 2001). Pour les six patients pour laquelle l'information est disponible, la période médiane entre l'exposition présumée et le début des symptômes étaient quatre jours

(étendue de quatre à six jours). Les patients consultaient à une médiane de 3,5 jours après le début des symptômes. Les quatre patients qui ont présenté des signes de maladie fulminante avant l'administration d'antibiotiques sont décédés (Jernigan et autres 2001).

Le diagnostic différentiel d'une infection aiguë du médiastin inclut un traumatisme, une perforation œsophagienne ou une infection post chirurgicale du thorax. **Le charbon par inhalation devrait être sérieusement envisagé chez un patient antérieurement en bonne santé qui présente une infection aiguë du médiastin et un élargissement du médiastin à la radiographie pulmonaire** (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, USAMRIID 1999).

Le diagnostic précoce du charbon par inhalation requiert un haut niveau de suspicion clinique s'il n'y a pas d'histoire d'exposition. En effet, dans le contexte d'un acte de terrorisme biologique, le questionnaire des patients ne permettra pas nécessairement de mettre en évidence une source d'exposition.

### **3.2.4 Létalité**

Dans la série américaine des cas charbon respiratoire transmis professionnellement, la létalité était de 89 % mais les cas sont survenus avant le développement des soins intensifs et l'avènement des antibiotiques (Inglesby et autres 2002, Bartlett et autres 2002). Pour ce qui est de l'incident de Sverdlovsk, Meselson et autres (1994) ont rapporté que 66 des 75 patients (létalité de 88 %) avec charbon respiratoire étaient décédés. Cependant, le nombre de cas est incertain (données incomplètes) et l'on pense que la létalité serait plus faible (Bartlett et autres 2002). Guillemin (1999) a relaté qu'un rapport médical indiquait 358 personnes malades et 45 décès alors qu'un autre rapport indiquait 48 décès parmi 110 patients. Une autre analyse des données de Sverdlovsk laisse penser qu'il y a eu 250 cas avec 100 décès et que l'intervention de santé publique mise en place à ce moment-là par les autorités soviétiques (mais dont les détails sont inconnus) a pu prévenir des cas et des décès (Brookmeyer et autres 2001). Les patients qui ont développé des symptômes 30 jours ou plus après l'exposition ont une létalité plus faible que ceux dont le début de maladie était plus tôt.

La létalité pour les patients atteints de charbon respiratoire durant l'attaque américaine de 2001 a été de 45 % (5 patients sur un total de 11) (Bartlett et autres 2002).

## **3.3 Charbon cutané (pustule maligne)**

### **3.3.1 Période d'incubation**

Elle est le plus souvent de 2 à 5 jours mais elle peut aller jusqu'à au moins 12 jours.

### **3.3.2 Pathogenèse**

Le charbon cutané résulte de l'introduction du micro-organisme (forme végétative ou sporulée) sous la peau par inoculation ou par contamination d'une lésion cutanée ou d'une blessure superficielle (ex. : abrasion). Après une exposition à un aérosol, il peut y avoir germination de spores dans la lésion cutanée. À Sverdlovsk, des cas de charbon cutané sont apparus jusqu'à douze jours après l'exposition supposée à l'aérosol de spores. Il ne semble donc pas y avoir de cas de charbon cutané ayant une période d'incubation dont la latence soit prolongée comme pour le charbon respiratoire (Meselson et autres 1994). La lésion est le plus souvent située sur une partie exposée du corps - visage, cou, mains ou bras (Dixon et autres 1999, Inglesby et autres 2002). La production de toxines par les bacilles (qui résultent de la germination locales des

spores) produit un œdème localisé pouvant être important. D'autres spores, phagocytées par les macrophages et transportées, peuvent produire des adénopathies ou une lymphangite régionale. Une septicémie peut se produire avec toxémie elle mais survient rarement avec un traitement antibiotique approprié.

### **3.3.3 Présentation clinique de la maladie**

#### **Données historiques**

Un prurit se manifeste au site d'inoculation puis une **macule** ou une **papule** apparaît. Cette papule se transforme en plusieurs petites vésicules de 1 à 3 millimètres qui fusionnent en une large **vésicule**. Un écoulement séreux ou teinté de sang et contenant de nombreuses bactéries à la coloration de Gram, peut être libéré par les vésicules. Sept à dix jours après le début des symptômes, cette dernière se rupture et se creuse en une **escarre noire** profonde d'environ 1 à 3 centimètres de diamètre entourée d'un œdème localisé important (photo 2). De façon générale, la lésion cutanée est indolore ou presque. Si la lésion cutanée est douloureuse, il faut suspecter une surinfection staphylococcique ou streptococcique. L'escarre sèche puis disparaît sans complications ou cicatrice après 1 à 2 semaines chez 80 à 90 % des patients. La fièvre et des malaises sont fréquents. Une lymphangite et des adénites douloureuses peuvent survenir en présence de symptômes systémiques. L'œdème malin est une complication rare qui se caractérise par un œdème grave, de multiples vésicules et un choc. Une éclosion survenue en Thaïlande comportant 13 patients ayant un charbon cutané, a permis d'étudier les lésions cutanées notées chez les cas (citée par CIDRAP/IDSA 2003). Les chercheurs ont relevé les signes suivants : escarre (85 %), vésicule (92 %), ulcère (23 %), œdème autour de la lésion (77 %) et adénopathie (100 %).

Les analyses de laboratoire peuvent comporter : (1) une coloration de Gram qui peut montrer des bacilles Gram positif et rarement des neutrophiles; (2) un décompte leucocytaire normal ou légèrement augmenté; (3) un examen histologique peut montrer de la nécrose, de l'œdème et une infiltration lymphocytaire (CIDRAP 2003).

Le diagnostic différentiel d'une escarre inclut la tularémie, le typhus, les fièvres typho-exanthématiques à rickettsies, la streptobacillose (*rat bite fever*) et l'ecthyma gangrenosum. Les causes non infectieuses comprennent les morsures d'araignée et les angéites (Inglesby et autres 2002).

#### **Données de l'attaque de 2001**

On a rapporté onze cas confirmés ou probables de charbon cutané reliés aux attaques terroristes de 2001 aux États-Unis.

Une étude publiée par Freedman et autres (2002) décrit les conséquences d'un charbon cutané chez un enfant âgé de 7 mois auparavant en bonne santé et qui a développé un charbon cutané sans que les parents aient noté auparavant de lésions, coupures ou abrasions visibles sur la peau. Ce cas est notable par la difficulté que les médecins ont eu à reconnaître la maladie, par la progression rapide à une maladie systémique grave malgré un traitement antibiotique précoce et l'hospitalisation ainsi que par les manifestations cliniques comportant une anémie hémolytique micro-angiopathique avec atteinte rénale, coagulopathie et hyponatrémie.

La période d'incubation moyenne pour les cas diagnostiqués en 2001 a été estimée à cinq jours (étendue de 1 à 10 jours). Les lésions sont survenues à l'avant-bras, au cou, au thorax et aux doigts. Tous les cas reliés à l'attaque ont survécu.



**Photo 2 : Charbon cutané**

Photographie d'une lésion située sur un avant-bras et causée par un charbon cutané. La lésion s'est manifestée par une ulcération cutanée qui commence à devenir noirâtre (escarre) accompagnée d'un œdème et d'un érythème au pourtour. L'escarre guérit normalement sur une période de 1 à 2 semaines.

(Source : *Public Health Image Library*, CDC, 1962)

### **3.3.4 Létalité**

Sans traitement, le charbon cutané est associé à une létalité qui peut atteindre 20 %. Avec une antibiothérapie, les risques de maladie systémique diminuent et la létalité est très faible - < 1 % (Dixon et autres 1999, NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002). Le traitement antibiotique élimine les bacilles du charbon en 24 heures. Par conséquent, un traitement antibiotique précoce réduit les risques de dissémination hémotogène mais ne modifie pas les effets locaux associés à la production des exotoxines.

## **3.4 Charbon gastro-intestinal**

### **3.4.1 Période d'incubation**

Elle s'étend de 2 à 7 jours.

### **3.4.2 Pathogenèse**

La pathogenèse du charbon gastro-intestinal est incertaine car cette manifestation est rare. Certains auteurs pensent que le charbon gastro-intestinal résulte du dépôt et de la germination subséquente des spores dans le tractus digestif haut ou bas correspondant aux deux présentations cliniques décrites : la forme oropharyngée et la forme intestinale (Sirisanthana et Brown 2002). Mais pour d'autres experts, puisque le temps de transit gastro-intestinal est court, il semble plus probable de supposer que plusieurs cas apparaissent suite à l'ingestion d'un grand nombre de bactéries végétatives provenant d'une viande infectée dont la cuisson est insuffisante (Inglesby et autres 2002).

### **3.4.3 Présentation clinique de la maladie**

La **forme oropharyngée** du charbon gastro-intestinal conduit à un ulcère buccal ou de l'œsophage, à un œdème, à des adénites localisées au cou et à un état septique. Les patients

présentent de la fièvre, de la dysphagie et des adénites cervicales. Une éclosion de la forme oropharyngée du charbon gastro-intestinal survenue en Thaïlande a affecté 24 patients qui ont présenté les signes cliniques suivants (étude de Sirisanthana et autres 1984 citée dans CIDRAP/IDSA 2003) : œdème du cou (100 %), fièvre (96 %) mal de gorge et dysphagie (63 %), ulcération ou lésion nécrotique de la muqueuse buccale ou pharyngée avec ou sans pseudomembranes (100 %) et détresse respiratoire (25 %).

La **forme intestinale** du charbon gastro-intestinal amène des lésions primaires intestinales sous la forme d'ulcérations avec œdème au niveau de l'iléon terminal et du caecum. La maladie est initialement non spécifique avec fièvre, malaise, anorexie, nausée et vomissements. Avec la progression de la maladie, les manifestations suivantes se développent : douleur abdominale, hématomène, diarrhée sanglante, ascite, abdomen aigu. Une éclosion de la forme intestinale du charbon gastro-intestinal survenue en Ouganda a affecté 143 patients qui ont présenté les signes cliniques suivants (étude de Ndyabahinduka et autres 1984 citée dans CIDRAP/IDSA 2003) : fièvre (70 %), douleur abdominale (85 %), diarrhée (80%), diarrhée avec du sang (5 %), vomissements ou hématomène (90 %), céphalées (100 %), œdème pharyngé (10 %). Une ascite (le liquide peut être clair ou purulent) peut se développer 2 à 4 jours après le début de la maladie (Dixon et autres 1999). Des ulcérations peuvent apparaître le long de la muqueuse gastro-intestinale et peuvent causer une hémorragie, une obstruction ou une perforation. Un choc et une septicémie caractérisent l'évolution finale de ces deux présentations cliniques. Un traitement médical agressif comparable à celui préconisé pour le charbon respiratoire pourrait réduire la létalité (Dixon et autres 1999, NYC DOH 1999, Sirisanthana et Brown 2002, Inglesby et autres 2002).

#### **3.4.4 Létalité**

Puisque le diagnostic précoce du charbon gastro-intestinal est difficile, sa létalité est plutôt élevée (~25 % à 60 %). L'effet d'un traitement précoce avec des antibiotiques sur la survie n'a pas été étudié (Dixon et autres 1999, NYC DOH 1999, Sirisanthana et Brown 2002, Inglesby et autres 2002).

### **3.5 Charbon méningé**

#### **3.5.1 Période d'incubation**

Elle varie selon la source primaire de l'infection.

#### **3.5.2 Pathogenèse**

Le charbon méningé survient comme complication du charbon cutané, respiratoire ou gastro-intestinal. Il peut évoluer vers une méningo-encéphalite hémorragique.

#### **3.5.3 Présentation clinique de la maladie**

Les caractéristiques d'une méningite bactérienne sont habituellement présentes (ex. : fièvre, nausée, vomissements, raideur de la nuque, céphalées, changement de l'état mental, convulsions). Une coloration de Gram sur le liquide céphalo-rachidien révèle la présence de plusieurs bâtonnets Gram positif. Le liquide céphalo-rachidien est souvent sanguinolent. Un examen par tomodensitométrie ou par résonance montre des hémorragies focales intracérébrales, sous

arachnoïdienne ou intra ventriculaire et un œdème cérébral diffus (Dixon et autres 1999, CIDRAP/IDSA 2003).

#### **3.5.4 Létalité**

La maladie est fatale chez plus de 90 % des cas. Le décès survient un à six jours après le début de la maladie et 75 % des patients décèdent dans les premiers vingt-quatre suivant leur présentation (CIDRAP/IDSA 2003).

### **3.6 Considérations pédiatriques**

La littérature médicale nous permet d'effectuer plusieurs observations concernant le charbon parmi la population pédiatrique.

- ❖ D'abord, le charbon respiratoire est plutôt rare chez les enfants. Par exemple, aucun des cas rapportés lors de l'éclosion à Sverdlovsk n'étaient âgés de moins de 24 ans (Meselson et autres 1979).
- ❖ Le charbon cutané, survenant naturellement, est rarement rapporté chez les enfants probablement parce que les enfants sont peu exposés à des animaux infectés. Les cas rapportés (environ 30 cas entre 1967 et 2001) chez des nouveaux-nés, des enfants ou des adolescents, proviennent le plus souvent de régions rurales de pays en développement.
- ❖ Les nourrissons et les jeunes enfants pourraient être infectés par un véhicule contaminée (ex. : à partir de la literie contaminée par des spores) ou par un contact de peau à peau (ex. : transmission à un nourrisson à partir d'un charbon cutané de la joue de la mère).
- ❖ La présentation clinique du charbon cutané chez les enfants est similaire à celui rapporté dans la littérature pour les adultes. Les enfants peuvent aussi présenter des symptômes systémiques, tout particulièrement si le traitement est retardé et qu'une bactériémie se développe. Environ 50 % des enfants qui développent un charbon cutané, ont une lésion cutanée préexistante (Freedman et autres 2002).
- ❖ Des recommandations détaillées pour traitement du charbon cutané ou respiratoire pour la population pédiatrique sont décrites dans la prochaine section du présent document.

### **3.7 Le charbon durant la grossesse**

L'infection de la femme enceinte par *B. anthracis* est très rare. Deux cas de charbon cutané chez la femme enceinte ont fait l'objet d'un article récent (Kanadali et autres 2003). Le premier cas est une patiente âgée de 33 ans dont la maladie a débuté à la 32<sup>e</sup> semaine de gestation. La maladie a été traitée avec de la pénicilline G et de la prednisone. L'accouchement est survenu à la 35<sup>e</sup> semaine de gestation et le nouveau-né n'a pas présenté de signes d'infection congénitale. Le second cas est une patiente âgée de 29 ans dont la maladie a débuté à la 33<sup>e</sup> semaine de gestation. La maladie a été traitée avec de la pénicilline procainée. L'accouchement est survenu à la 34<sup>e</sup> semaine de gestation et le nouveau-né n'a pas présenté de signes d'infection congénitale.

Des recommandations détaillées pour traitement du charbon cutané ou respiratoire (dans le contexte du terrorisme biologique) pour la femme enceinte sont décrites dans la prochaine section du présent document.

**Tableau 4 : Principales caractéristiques cliniques du charbon**

| <b>Caractéristiques cliniques</b> | <b>Charbon respiratoire</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Charbon cutané</b>                                                                                                                                                                                                                  | <b>Charbon gastro-intestinal</b>                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Période d'incubation              | 1 à 5 jours (jusqu'à plus de 40 jours)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2 à 5 jours (jusqu'à 12 jours)                                                                                                                                                                                                         | 2 à 7 jours                                                                                                                                                                            |
| Présentation clinique             | <p>Phase initiale non spécifique (ex. : fièvre avec tachycardie, toux non productive, nausées, vomissements, malaise, fatigue, myalgies)</p> <p>Phase aiguë entre 2 à 5 jours après l'exposition (ex. : fièvre, dyspnée, diaphorèse, douleur thoracique, céphalées, œdème sous-cutané du cou, cyanose)</p> | <p>Exposition cutanée → œdème localisé → papule → petites vésicules → grande vésicule → escarre noire (1 à 3 cm de diamètre) → guérison avec ou sans cicatrice</p> <p>L'escarre apparaît 7 à 10 jours après le début des symptômes</p> | <p>Forme oropharyngée (fièvre, dysphagie, œdème et adénites localisées au cou)</p> <p>Forme intestinale (fièvre, nausée, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, abdomen aigu)</p> |
| Caractéristiques particulières    | Radio pulmonaire : élargissement du médiastin (signe typique), infiltrats et épanchements pleuraux                                                                                                                                                                                                         | La lésion cutanée est indolore ou presque (sauf s'il y a surinfection)                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                        |
| Évolution                         | <p>Choc toxique et septicémie;</p> <p>Méningite hémorragique chez 50 % des patients;</p> <p>Intervalle de temps moyen entre le début des symptômes et le décès est 3 jours</p>                                                                                                                             | <p>L'escarre disparaît en laissant ou non une cicatrice (après 1 à 2 semaines);</p> <p>Lymphangite et adénite douloureuses possibles</p>                                                                                               | Choc toxique et septicémie                                                                                                                                                             |
| Létalité                          | <p>Données historiques : 80 à 90 %</p> <p>Données de l'attaque 2001 : 45 % (11 cas et 5 décès)</p>                                                                                                                                                                                                         | <p>Sans traitement : jusqu'à 20 %</p> <p>Avec traitement : &lt; 1 %</p>                                                                                                                                                                | Plutôt élevée (25 % à 60 %)                                                                                                                                                            |

## 4. DIAGNOSTIC MÉDICAL ET DE LABORATOIRE

### 4.1 Diagnostic médical

#### 4.1.1 Contexte épidémiologique

Un ou plusieurs patients qui consultent pour le traitement médical des symptômes d'un charbon respiratoire seront probablement la première évidence d'une libération clandestine d'un aérosol de spores de charbon dans une population et de l'utilisation de *B. anthracis* comme arme biologique. Le diagnostic de charbon doit être envisagé promptement avec l'apparition d'un seul patient antérieurement en bonne santé qui présente une maladie aiguë comportant un syndrome fébrile non spécifique et les symptômes et les signes compatibles avec la maladie, et dont la condition se détériore rapidement. La reconnaissance d'un cas de charbon cutané peut aussi être la première évidence d'une attaque terroriste par le charbon (Inglesby et autres 2002). Au cours de l'attaque de 2001, le premier cas de charbon respiratoire a été identifié grâce à un médecin qui a suspecté la maladie à cause de la présence de gros bacilles Gram positif dans le liquide céphalorachidien du patient qui présentait des manifestations cliniques compatibles avec le charbon, et par des analyses de laboratoire faites par une équipe qui avait récemment reçu une formation en terrorisme biologique (Bush et autres 2001).

L'apparition soudaine dans une ou plusieurs régions de nombreux patients avec une infection aiguë d'allure grippale associée à une létalité élevée - avec la moitié des décès survenant en 24 heures - laisse penser au charbon respiratoire ou à la peste pulmonaire. À cause du nombre restreint de patients qui se présenteront au départ dans chacun des centres hospitaliers et de la similarité clinique de la présentation initiale du charbon respiratoire avec les autres infections respiratoires aiguës (Kuehnert et autres 2003), un délai dans le diagnostic initial est possible pour plusieurs jours. Toutefois, le diagnostic de charbon s'imposera avec la reconnaissance d'anomalies radiologiques particulières, l'identification du micro-organisme au laboratoire de microbiologie ou la constatation d'anomalies pathologiques précises et le contexte épidémiologique (tableau 4). Dans le contexte d'une attaque biologique, le diagnostic différentiel de charbon respiratoire inclut la peste et la tularémie (Cieslak et Eitzen 1999, Inglesby et autres 1999, Lew 2000, NYC DOH 1999).

#### 4.1.2 Signes radiologiques

La présence d'une anomalie à la radiographie pulmonaire ou à la tomographie thoracique peut être un élément diagnostic important. Le charbon respiratoire peut causer un médiastin élargi, des épanchements pleuraux importants, un signe du bronchogramme aérien, des lésions pulmonaires nécrotiques ou une consolidation. Dans l'attaque survenue en 2001 aux États-Unis, les premiers dix cas de charbon respiratoire ont présenté une radiographie pulmonaire anormale. Chacun des huit patients qui ont subi une tomographie thoracique avaient des résultats anormaux. Ces anomalies comprenaient un médiastin élargi sur la radiographie pulmonaire et des épanchements pleuraux à la tomographie thoracique (Jernigan et autres 2001). De telles anomalies chez un patient antérieurement en bonne santé atteint d'un syndrome infectieux aigu est fortement suggestif d'une fièvre charbonneuse avancée transmise par inhalation (Inglesby et autres 2002). Même si le traitement à ce stade de la maladie peut ne pas modifier l'évolution clinique de ce patient, la diagnostic d'un premier cas peut amener un diagnostic plus précoce chez d'autres patients et la possibilité d'une prophylaxie médicamenteuse pour les autres personnes exposées (Cieslak et Eitzen 1999, Inglesby et autres 1999, Lew 2000, NYC DOH 1999).

**Tableau 5 : Diagnostic du charbon respiratoire**

| Catégorie            | Résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Épidémiologie        | Apparition soudaine de plusieurs patients atteints d'une maladie fébrile aiguë ayant une évolution fulminante et une létalité très élevée<br>OU<br>Une maladie fébrile aiguë chez des personnes identifiées à risque après une attaque terroriste (ex. : les personnes visées par l'attaque de 2001 : les travailleurs de la poste, des médias ou les politiciens et leurs équipes) |
| Études diagnostiques | Radiographie pulmonaire : médiastin élargi, infiltrats et épanchements pleuraux<br>Tomographie assistée à l'ordinateur : ganglions hilaires et du médiastin denses, œdème du médiastin, infiltrats et épanchements pleuraux<br>Thoracentèse : liquide pleural hémorragique                                                                                                          |
| Microbiologie        | Frottis sanguin périphérique : bacilles Gram positif<br>Hémoculture : croissance de gros bacilles Gram positif avec une identification préliminaire au genre <i>Bacillus</i>                                                                                                                                                                                                        |
| Pathologie           | Atteinte inflammatoire et hémorragique du médiastin; adénites hémorragiques du thorax; méningite hémorragique                                                                                                                                                                                                                                                                       |

#### 4.2 Analyses et diagnostic de laboratoire

Compte tenu de la rareté actuelle du charbon, les épreuves de laboratoire de confirmation devraient être réalisées dans un laboratoire de référence. **Au niveau provincial, le laboratoire de référence concerné est le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ/INSPQ)** (Joly et Lorange 2001). Au niveau fédéral, selon les circonstances entourant l'incident, selon le niveau d'expertise requise et par l'intermédiaire du LSPQ, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) du Centre scientifique canadien de santé humaine et animale (CSCSHA) situé à Winnipeg (Manitoba) ou le Centre de recherches pour la défense (CRDS) situé à Suffield (Alberta) pourraient collaborer aux analyses de laboratoire des spécimens humains ou environnementaux.

Dans le protocole de base à l'intention des laboratoires cliniques pour l'identification éventuelle de *Bacillus anthracis* et diffusé par le LSPQ/INSPQ (2001), les éléments suivants de **biosécurité** sont rappelés :

- ❖ Le *B. anthracis* est peu contagieux à partir de spécimens humains car il se retrouve principalement sous sa forme végétative;
- ❖ Les laboratoires cliniques ne devraient pas traiter de spécimens provenant de l'environnement; ceux-ci devraient être manipulés en laboratoire de niveau de confinement 3, compte tenu des concentrations élevées que l'on pourrait y trouver. Ces spécimens devraient tous être envoyés au LSPQ.

- ❖ Si on soupçonne l'isolement d'une souche de *B. anthracis* à partir d'un spécimen humain, il est préférable d'aviser le LSPQ et d'envoyer cette souche pour identification finale en suivant les lignes directrices pour le transport de bactéries pathogènes de niveau 3.

Ce protocole, adapté de celui produit par les CDC, détaille la procédure de laboratoire destinée à identifier *Bacillus anthracis*. Plus précisément, il décrit la manipulation des échantillons et la décontamination, la cueillette des spécimens humains, le matériel nécessaire à l'ensemencement de ces spécimens, l'isolement à partir de ces spécimens, les tests différentiels permettant l'identification probable de *B. anthracis*, la clé d'identification probable de *B. anthracis* et les mesures à prendre en cas d'identification d'une colonie de *B. anthracis* susceptible d'être associée à une attaque bio terroriste (CDC 2000b, LSPQ/INSPQ 2001).

#### 4.2.1 Microscopie et coloration de Gram

La coloration de Gram montre de larges bacilles Gram positif pouvant contenir des vacuoles non colorées - habituellement isolés ou en courtes chaînes de deux à quatre cellules dans les spécimens humains (par opposition à de longues chaînes de cellules végétatives *in vitro*) (photo 3). Cette coloration devrait être effectuée sur de spécimens humains appropriés comme sur le liquide pleural dans un cas suspect de charbon respiratoire, sur le liquide vésiculaire ou l'exsudat d'un ulcère dans un cas suspect de charbon cutané et sur le liquide céphalo-rachidien dans un cas suspect de méningite charbonneuse. La sensibilité de la coloration de Gram ou d'autres colorations pour la détection de *B. anthracis* dans des tissus infectés ou le sang n'est pas précisée. Cependant, pour une maladie à un stade avancé, la coloration de Gram d'un frottis de sang non centrifugé peut s'avérer positive comme l'expérience américaine de 2001 l'a montré. Dans le charbon cutané, *B. anthracis* peut, le plus souvent, être détecté à la coloration de Gram durant le stade vésiculaire de la maladie. Des endospores ou des spores libres peuvent être retrouvées en microscopie à partir d'une culture mais généralement pas à partir d'un spécimen humain (Turnbull et Kramer 1995, Inglesby et autres 1999, CDC 2000b, Inglesby et autres 2002, CIDRAP/IDSA 2003).



**Photo 3 : Coloration de Gram de *Bacillus anthracis***

Photographie en microscopie optique d'un spécimen de *Bacillus anthracis* soumis à une coloration de Gram qui révèle des bacilles Gram positif

(Source : *Public Health Image Library*, CDC, 1977)

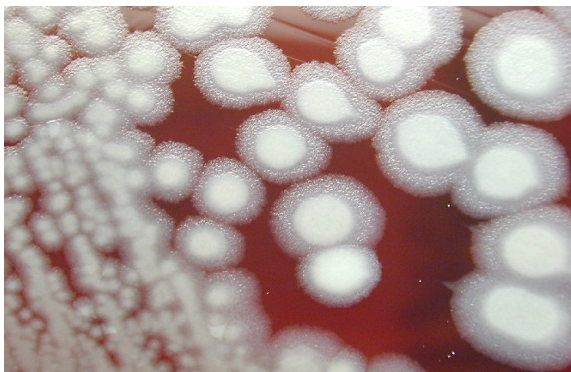
#### 4.2.2 Culture bactérienne

Le test du laboratoire de microbiologie le plus utile est l'hémoculture qui montre une croissance bactérienne en six à 24 heures. Dans l'attaque de 2001 aux États-Unis, chacun des huit patients qui ont eu une hémoculture avant le début du traitement antibiotique ont présenté une culture positive (Jernigan et autres 2001). La prise d'une ou deux doses d'antibiotiques avant l'obtention

d'une hémoculture semblaient suffisantes pour empêcher la multiplication bactérienne et la positivité des hémocultures (Inglesby et autres 2002).

Les bactéries du genre *Bacillus* ne sont pas habituellement identifiées à l'espèce (à moins que le médecin traitant le demande) dans les laboratoires de microbiologie car elles sont le plus souvent associées à une contamination des hémocultures. **Si le charbon est suspecté, il est donc primordial que le médecin traitant avise le laboratoire de microbiologie. Étant donné le risque d'attaque future avec le charbon, Inglesby et autres (2002) recommandent que la procédure de laboratoire soit modifiée de façon générale pour que le *B. anthracis* soit spécifiquement exclus après l'identification d'une bactériémie à *Bacillus*.** Sous sa forme végétative, *B. anthracis* est un bacille Gram positif, non mobile, ayant la capacité de produire une capsule. Il est susceptible au bactériophage gamma et à la pénicilline.

Les colonies sont non hémolytiques et de couleur blanche ou grise (photo 4). ***B. anthracis* peut être isolé du sang, du liquide pleural, du liquide céphalorachidien, de l'ascite, du liquide vésiculaire ou de l'exsudat d'un ulcère. Les cultures d'expectorations sont rarement positives. Le test définitif (de confirmation) pour le charbon est la culture, le plus souvent à partir du sang.** Une prépondérance de bacilles Gram positif sur un écouvillon des narines ou sur un spécimen provenant de l'environnement peut aider au diagnostic de charbon dans le contexte d'une libération intentionnelle (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, CDC 2000b). Si un charbon cutané est suspecté, une coloration de Gram et une culture du liquide vésiculaire devraient être obtenues. Si la coloration de Gram est négative ou si le patient prend déjà des antibiotiques, une biopsie cutanée devrait être effectuée et acheminée à un laboratoire ayant la capacité de réaliser des colorations immunohistochimiques ou de l'amplification génique (PCR). Après l'obtention des hémocultures, l'antibiothérapie est débutée en attendant le diagnostic de charbon cutané ou respiratoire (Inglesby et autres 2002).



**Photo 4 : Aspects morphologiques des colonies de *Bacillus anthracis***

Photographie de colonies de *Bacillus anthracis* (souche Pasteur), non hémolytiques, sur une gélose de sang de mouton.

(Source : *Public Health Image Library*, CDC, 2002)

Nous avons précisé que les hémocultures peuvent être positives pour une croissance bactérienne en 6 à 24 heures. Les patients présentant une maladie systémique peuvent décéder avant que des hémocultures positives puissent être obtenues, rendant cruciaux le diagnostic et le traitement précoces. Si le laboratoire est averti de la possibilité de charbon, des épreuves biochimiques en plus de la morphologie des colonies peuvent fournir un diagnostic préliminaire 12 à 24 heures plus tard. Un diagnostic définitif nécessite des épreuves supplémentaires et de 1 à 2 jours additionnels dans un laboratoire de référence. **Par contre, si le laboratoire n'est pas avisé de la possibilité de charbon, il est possible que *B. anthracis* ne soit pas recherché, ni identifié** (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002).

**Encadré : Résumé des principales caractéristiques microbiologiques de *Bacillus anthracis*\***

**Cellules végétatives**

- ❖ larges **bacilles** (ou bâtonnets) **Gram positif** (1-1,5 µm par 3-5 µm)
- ❖ dans les spécimens humains : isolés ou en courtes chaînes de deux à quatre cellules encapsulées
- ❖ *in vitro* : longues chaînes de cellules végétatives non encapsulées
- ❖ aérobies ou anaérobies facultatifs, **non mobiles, catalase positive, sensibles au phage gamma** (lyse)
- ❖ forment des bâtonnets fortement encapsulés en culture sur un agar avec bicarbonate de sodium et dans une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> (la capsule peut être observée au microscope en utilisant une coloration à l'encre de Chine)
- ❖ ne survivent pratiquement pas en dehors d'un hôte
- ❖ forment des spores (sporulation) dans un environnement pauvre en nutriments

**Endospores**

- ❖ ovales, centrales ou sub-terminales, non déformantes (1 µm par 1,5 µm)
- ❖ absentes des spécimens humains à moins d'être exposées à des niveaux atmosphériques de CO<sub>2</sub>
- ❖ forment des cellules végétatives (germination) dans un environnement riches en nutriments (ex. : glucose, acides aminés, nucléosides)
- ❖ peuvent survivre dans l'environnement pour des décennies (> 40 ans)

**Colonies**

- ❖ **non hémolytique** sur la gélose au sang de mouton
- ❖ de 2 à 5 mm, blanches à grisâtres, plates ou légèrement convexes, à l'allure de verre dépoli sur gélose au sang

**Clé d'identification probable de *B. anthracis***

- ❖ À partir de spécimens humains, notamment de sang, LCR ou plaies : bâtonnets encapsulés Gram positif
- ❖ Gros bâtonnets Gram positif sporulés : *Bacillus* sp.
- ❖ Spores ovoïdes ne présentant pas de gonflement et aspect de verre dépoli des colonies : morphologie de *Bacillus* de groupe 1 (comprenant *B. anthracis*, *B. thuringiensis* et *B. cereus* var. mycoïdes)
- ❖ Non mobile : *B. anthracis* et *B. cereus* var. mycoïdes
- ❖ Non hémolytique : probabilité de *B. anthracis*
- ❖ Confirmation
- ❖ Lyse par le phage gamma (fournit un test de confirmation lorsqu'il y a démonstration concomitante de la présence d'une capsule)
- ❖ Immunofluorescence directe pour la détection du polysaccharide de la paroi cellulaire et de la capsule (la détection des deux antigènes confirme l'identification)

\*D'après Joly et Lorange 2001, LSPQ/INSPQ 2001, CDC 2000b, De et autres 2002, CIDRAP/IDSA 2003, De et autres 2002

#### 4.2.3 Antibiogramme

Dans le contexte du terrorisme biologique, la souche utilisée peut être résistante à la pénicilline. Il n'existe pas pour l'instant de méthodes recommandées par les autorités dans le domaine de la microbiologie comme le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) pour effectuer les épreuves de sensibilité de *B. anthracis* aux antibiotiques à partir de spécimens humains. Pour le moment, le protocole NCCLS pour le dépistage des staphylocoques par micro dilution en bouillon est utilisé (CIDRAP/IDSA 2003). **Les épreuves de sensibilité devraient être rapidement effectuées par le laboratoire de santé publique du Québec puisque ces résultats vont guider le traitement des personnes infectées et la prophylaxie de personnes exposées** (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999).

#### 4.2.4 Écouvillonnages des narines

Après les attaques survenues aux États-Unis en 2001, des écouvillonnages des narines pour le dépistage des spores de charbon ont été effectués chez des personnes que l'on croyait à risque de charbon respiratoire. Le dépistage par écouvillonnages des narines était utilisé pour tenter de déterminer l'étendue de la contamination intérieure par les spores. Toutefois, la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive de l'écouvillonnage des narines pour le diagnostic du charbon respiratoire sont inconnues. Les données recueillies laissent penser que l'écouvillonnage doit être effectué rapidement après l'exposition aux spores pour améliorer sa capacité à détecter ces spores (Hsu et autres 2002, Traeger et autres 2002, Dewan et autres 2002). On ignore aussi à partir de quel moment les antibiotiques pris par un patient peuvent affecter ou empêcher la détection des spores de charbon par écouvillonnage. On a rapporté un patient décédé de charbon respiratoire ayant eu un écouvillonnage négatif (Borio et autres 2001). Les CDC ont d'ailleurs précisé que l'écouvillonnage des narines ne devait pas être utilisé pour établir un diagnostic. De plus, comme outil d'enquête épidémiologique, le résultat d'un écouvillonnage des narines ne devrait pas être utilisé pour exclure une infection chez une personne donnée. Une personne qui a un écouvillonnage des narines positif pour la recherche de spores de *B. anthracis* devrait recevoir une prophylaxie antibiotique post exposition puisque le résultat positif indiquerait qu'elle a été exposée à un aérosol de spores (CDC 2001d).

Ce sujet sera développé de façon plus approfondie dans le document *II. Guide intérimaire d'intervention pour la réponse de santé publique au Québec (volet maladies infectieuses)*.

#### 4.2.5 Épreuves sérologiques

Les anticorps IgG dirigés contre l'antigène protecteur (AP) de *B. anthracis* confèrent une immunité contre la maladie dans les modèles animaux après vaccination contre le charbon. Des sérologies ont été obtenues parmi des personnes impliquées dans l'attaque américaine de 2001. La recherche sérologique d'anticorps IgG anti-AP pourrait être utilisée à des fins épidémiologiques. La sérologie peut être utilisée aussi pour le diagnostic rétrospectif mais n'est pas utile pour établir le diagnostic au stade aigu de la maladie (Turnbull et Kramer 1995, Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, CDC 2000b, Inglesby et autres 2002, Quinn et autres 2004).

La sérologie n'apparaît pas être utile pour évaluer une exposition asymptomatique aux spores de *B. anthracis* (Hsu et autres 2002, Traeger et autres 2002, Dewan et autres 2002).

#### 4.2.6 Autres tests diagnostiques : ELISA

Des tests rapides pour le diagnostic du charbon comme l'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) pour la détection de l'antigène protecteur (AP) peuvent fournir un diagnostic préliminaire en quelques heures. Toutefois, ils sont disponibles uniquement dans certains laboratoires de référence (Turnbull et Kramer 1995, Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, CDC 2000b, Bell et autres 2002).

Durant les attaques américaines de 2001, les CDC ont mis au point un test immuno enzymatique (ELISA) pour la détection des anticorps IgG anti-AP. La sensibilité rapportée est de 97,8 % et la spécificité est de 97,6 % (une épreuve supplémentaire peut augmenter la spécificité à 100 %). Le sérum de phase aiguë doit être prélevé dans les premiers 7 jours de la maladie et le sérum de convalescence entre 14 et 28 jours après le début de la maladie. Des anticorps détectables apparaissent 10 à 16 jours après le début de la maladie et le pic des anticorps IgG peut survenir jusqu'à environ 40 jours après le début des symptômes. Cependant une étude animale a montré qu'un traitement antibiotique précoce après une exposition connue à des spores de charbon peut compromettre la production d'anticorps anti-AP. Par conséquent, dans le contexte du bio terrorisme où une intervention antibiotique agressive est prévue, les épreuves sérologiques ne devraient pas être utilisées comme la seule épreuve de confirmation (Quinn et autres 2002).

Plus récemment, Quinn et autres (2004) a montré l'utilité de L'ELISA IgG anti-PA pour le diagnostic du charbon lorsque les autres méthodes ne sont pas disponibles. L'étude de la cinétique des anticorps a montré que les niveaux des IgG anti-PA atteignent un maximum 4 à 8 semaines après le début des symptômes chez les patients avec charbon respiratoire et 7 à 14 semaines pour les patients avec charbon cutané. Le niveau des IgG anti-PA demeure détectable même s'ils diminuent dans les deux cohortes de patients pour plus de un an après le début des symptômes.

La prévalence d'un test réactif pour la détection d'anticorps anti-AP dans la population en général est inconnue. À ce sujet, des analyses de sérums de 515 témoins sans histoire d'exposition laissent penser que cette prévalence serait inférieure à 7 % (Quinn et autres 2002).

En juillet 2004, les CDC et *Immunetics* (Boston) annonçait l'homologation et la commercialisation de l'épreuve ELISA (*Anthrax Quick ELISA Test*) pour la détection des anticorps chez les personnes infectées par *B. anthracis* (CDC et Immunetics 2004).

#### **4.2.7 Autres tests diagnostiques : amplification génique**

Des tests rapides pour le diagnostic du charbon comme l'amplification génique (*polymerase chain reaction* ou PCR) pour la détection de l'acide nucléique peuvent fournir un diagnostic préliminaire en quelques heures. Toutefois, ils sont disponibles uniquement dans certains laboratoires de référence (Turnbull et Kramer 1995, Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, CDC 2000b, Bell et autres 2002).

Une épreuve rapide d'amplification génique a été évaluée et validée par les CDC durant les attaques de 2001 (Bell et autres 2002, Hoffmaster et autres 2002).

La technique d'amplification génique en temps réel (*real-time polymerase chain reaction assay*) utilisée par Hoffmaster et autres (2002) comporte des amorces développées par les CDC pour trois cibles (deux situées sur les plasmides pXO1 et pXO2 et une chromosomique) pour la détection et l'identification de *B. anthracis*. Cette technique a été utilisée avec succès pour tester

rapidement 542 isolats<sup>7</sup> pour la recherche de la présence de *B. anthracis*. L'amplification génique a été réalisée avec les instruments suivants : le *LightCycler* (Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Allemagne), le *Smart Cycler* (Cepheid, Sunnyvale, Californie) et le *ABI Prism 7700* (Applied Biosystems, Foster City, Californie). Les épreuves effectuées ont permis de déterminer que la sensibilité de cette technique était de 100 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 95%-100%) et la spécificité de 100 % (IC à 95 % : 94 %-100 % pour *Bacillus* spp. et 96 %-100 % pour des spécimens environnementaux qui n'étaient pas *B. anthracis* par des méthodes de microbiologie traditionnelles). La technique permet de détecter 1 pg de DNA purifié de cellules végétatives (ce qui équivaut à 167 cellules) ou de détecter directement 5 à 10 spores.

La technique d'amplification génique en temps réel a aussi été évaluée et validée sur des spécimens humains (Hoffmaster et autres 2002a). Sur les spécimens humains, cette technique était une des trois épreuves utilisées pour confirmer un cas d'infection par le charbon lorsque l'isolement de *B. anthracis* échouait à cause d'un traitement antibiotique débuté auparavant. Pour ces cas de cultures négatives, la confirmation de laboratoire était basée sur au moins deux épreuves de laboratoire qui supportaient l'infection parmi l'amplification génique, la coloration par une technique immunohistochimique et un titre protecteur d'anticorps anti-antigène protecteur (PA) par une épreuve ELISA. Des résultats positifs ont ainsi été obtenus directement par amplification génique sur des spécimens humains, particulièrement des liquides pleuraux, et dans un cas jusqu'à 11 jours après le début du traitement antimicrobien. Les résultats obtenus montrent :

- ❖ une sensibilité de 100 % sur du sang prélevé avant le début du traitement antimicrobien;
- ❖ une sensibilité comparable après le début du traitement antibiotique mais qui diminue après 24 heures d'antibiothérapie;
- ❖ une sensibilité de 100 % sur du liquide pleural;
- ❖ une spécificité de 100 % (aucun résultat faux positif) lorsque la technique est utilisée directement sur des spécimens humains.

La technique d'amplification génique en temps réel est aussi utile pour la détection de *B. anthracis* dans des spécimens environnementaux (Hoffmaster et autres 2002a). Dans les spécimens environnementaux, *B. anthracis*, s'il est présent, se retrouvera sous la forme sporulée. Parce que les spores de *B. anthracis* présentent du DNA à leur surface à cause du processus de sporulation, les spécimens environnementaux peuvent être analysés relativement facilement. Les résultats ont montré une concordance de 92 % entre les résultats obtenus par la culture et ceux obtenus par l'amplification génique.

Le LSPQ possède maintenant la technologie pour effectuer la technique d'amplification génique en temps réel mais n'a pas les amorces des CDC pour effectuer l'amplification. Cette technique doit donc être utilisée comme une épreuve préliminaire de détection en complémentarité à la culture. Même si la technique d'amplification des CDC est la seule qui a été évaluée et validée avec une grande variété de souches, elle n'est toujours pas considérée comme une épreuve de confirmation du charbon dans un spécimen. Pour la recherche de *B. anthracis*, le délai d'émission d'un résultat préliminaire est de 4 heures (Lorange 2004).

---

<sup>7</sup> *B. anthracis* : 30 isolats humains, 29 isolats animaux, 16 autres isolats, 317 isolats provenant de l'attaque américaine de 2001, 5 isolats sans plasmide pXO1 et 1 isolat sans plasmide pXO2; Autres isolats : 56 *Bacillus* spp., 88 isolats provenant de spécimens cliniques ou environnementaux confirmés ne pas être du *B. anthracis* par des techniques traditionnelles de microbiologie.

#### 4.2.8 Autopsie et examen pathologique

Le charbon a trois formes pathologiques principales : cutanée, respiratoire et gastro-intestinale.

Le charbon cutané se manifeste par les caractéristiques pathologiques suivantes au niveau de l'épiderme : hémorragies, œdème, nécrose, infiltrats péri vasculaires et vasculites. Les ganglions lymphatiques qui drainent la lésion cutanée infectée augmentent de volume et deviennent nécrotiques et hémorragiques (CDC 2004).

Le charbon respiratoire se manifeste par les caractéristiques pathologiques suivantes : infection aiguë et hémorragique du médiastin, lymphadénite hémorragique et épanchements pleuraux hémorragiques. La reconnaissance d'adénites thoraciques ainsi que d'une inflammation du médiastin avec nécrose et hémorragie chez un patient antérieurement en bonne santé est typique du charbon respiratoire (Abramova et autres 1993, NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002, CDC 2004).

Le charbon gastro-intestinal se manifeste par les caractéristiques pathologiques suivantes : entérite hémorragique, lymphadénite hémorragique, ulcères de la muqueuse intestinale avec nécrose de l'iléon terminal et du caecum et péritonite (CDC 2004).

Une méningite hémorragique (*cardinal's cap*) doit aussi laisser penser au diagnostic de charbon (Abramova et autres 1993, NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002, CDC 2004).

*Bacillus anthracis* peut aussi être observé en microscopie électronique (photos 5 et 6).



**Photo 5 : Cellules végétatives et spore de *B. anthracis* en microscopie électronique**

Photographie en microscopie électronique à transmission de *Bacillus anthracis* à partir d'une culture montrant une division cellulaire (A) et une spore (B).

(Source : Public Health Image Library, CDC, 2001)



**Photo 6 : Spores de *Bacillus anthracis* en microscopie électronique**

Photographie en microscopie électronique à balayage de spores de la souche Sterne de *Bacillus anthracis*. Ces spores peuvent demeurer vivantes plusieurs années permettant à la bactérie de survivre dans un état de dormance.

(Source : Public Health Image Library, CDC, 2002)



## 5. TRAITEMENT

### 5.1 Généralités et nouveautés

Les recommandations qui traitent de l'utilisation d'un antibiotique ou du vaccin contre le charbon dans le contexte de la libération d'un aérosol de spores, sont basées sur de très petites séries de cas chez l'humain, un nombre limité d'études animales et la possibilité de traiter un grand nombre de cas. La réussite du traitement du charbon respiratoire dépend de l'administration d'un antibiotique dès que la maladie est suspectée. **Étant donné le délai pour obtenir un diagnostic confirmé par le laboratoire, toute personne avec fièvre ou évidence d'une maladie systémique dans une région où des cas de charbon surviennent, devrait être traitée pour cette maladie jusqu'à exclusion de celle-ci** (NYC DOH 1999, Inglesby et autres 1999, 2002).

Il n'y a pas d'études cliniques contrôlées pour le traitement du charbon respiratoire chez l'humain. Historiquement, la pénicilline était utilisée pour le traitement du charbon puisque les souches sauvages de *Bacillus anthracis* sont habituellement sensibles à la pénicilline. Parmi les macrolides, la doxycycline est l'antibiotique de choix à cause de son efficacité prouvée dans les études faites chez des primates et de son administration aisée. Même si le traitement de l'infection charbonneuse avec la ciprofloxacine n'a pas été étudiée chez l'humain, son efficacité a été démontrée dans des modèles animaux. Des études *in vitro* laissent penser que d'autres fluoroquinolones seraient efficaces (Inglesby et autres 2002, Bartlett et autres 2002). La pénicilline, la doxycycline et la ciprofloxacine sont des antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement du charbon respiratoire mais d'autres antibiotiques sont actuellement étudiés (Inglesby et autres 2002).

Des données publiées ont rapporté l'existence de souches de *B. anthracis* manipulées génétiquement pour résister à la classe des tétracyclines et des pénicillines. Tenant compte des données sur l'efficacité et sur la résistance, Inglesby et autres (1999) recommandaient la ciprofloxacine ou une autre fluoroquinolone pour le traitement initial du charbon respiratoire. Dans une attaque terroriste, on devait d'abord éliminer la résistance de la souche en cause aux tétracyclines et pénicillines. Une fois la sensibilité à la pénicilline et à la tétracycline de la souche de *B. anthracis* confirmée par le laboratoire, l'antibiotique le plus efficace et le moins toxique pouvait être utilisé pour le traitement des patients et pour la prophylaxie post exposition des personnes exposées. Depuis 1999, une étude citée par Inglesby et autres (2002) a démontré le développement *in vitro* de la résistance à l'ofloxacine (une fluoroquinolone apparentée à la ciprofloxacine) chez une souche de *B. anthracis*.

**Suite aux attaques de 2001, les CDC ont recommandé l'utilisation de deux ou trois antibiotiques en combinaison pour le traitement des patients atteints d'un charbon respiratoire selon le profil de sensibilité de la souche en cause** (CDC 2001h). En effet, les premiers cas de charbon respiratoire traités par voie intraveineuse avec deux antibiotiques ou plus avaient de meilleures chances de survie (Mayer et autres 2001, Jernigan et autres 2001). Même si les données disponibles actuellement ne permettent pas de juger rigoureusement si une combinaison d'antibiotiques confère un avantage quant à la survie, elle constitue une approche raisonnable pour le traitement d'une maladie grave en plus d'être utile dans le cas d'une attaque causée par une souche manipulée génétiquement ayant des résistances multiples (Inglesby et autres 2002). En plus de la ciprofloxacine ou de la doxycycline, la clindamycine a été recommandée pour son effet antibactérien et pour sa capacité à inhiber la production de toxines bactériennes comme dans le cas de certaines infections invasives à *Streptococcus pyogenes*. L'ajout de la clindamycine confère donc un avantage théorique dans le traitement du charbon puisque la production de toxines est considérée comme une cause importante de morbidité et de

mortalité (Mayer et autres 2001). Par ailleurs, la doxycycline et la ciprofloxacine n'atteignent pas nécessairement des niveaux thérapeutiques dans le liquide céphalorachidien. L'ajout de la rifampicine ou de la pénicilline a été recommandé lorsqu'une méningite est suspectée ou confirmée (Mayer et autres 2001, Inglesby et autres 2002).

La souche de *B. anthracis* isolée des patients atteints de charbon respiratoire lors de l'attaque de 2001 avait un profil de sensibilité aux antibiotiques semblable à une souche sauvage. La souche présentait une résistance inductible aux  $\beta$ -lactamines et une résistance intrinsèque aux céphalosporines (CDC 2001h). L'importance clinique de la résistance inductible aux  $\beta$ -lactamines est inconnue. En effet, la souche en cause est très sensible à la pénicilline *in vitro* mais il persiste une préoccupation théorique que cette sensibilité pourrait être compromise en présence d'un grand nombre de bactéries comme dans le traitement de la maladie. Pour cette raison, les CDC ont recommandé que les patients atteints de charbon respiratoire ne soient pas traités par une seule pénicilline (CDC 2001h).

Dans les études animales, le traitement antibiotique d'une infection par le charbon empêche le développement d'une réponse immunitaire. Par analogie, chez les patients traités avec des antibiotiques et qui survivent à l'infection, on peut supposer que le risque de maladie récurrente peut persister sur une période prolongée à cause de la possibilité de germination tardive des spores de charbon. En conséquence, Inglesby et autres (2002) recommandent que le traitement antibiotique soit poursuivi pour au moins 60 jours en post exposition avec une substitution du traitement intraveineux au traitement par la voie orale dès que le patient est stable.

## 5.2 Traitement du charbon respiratoire

S'il s'agit d'une **éclosion de faible ampleur** et que le nombre de patients à traiter est faible, Inglesby et autres (2002) supportent l'avis des CDC (2001h) et recommandent une **antibiothérapie combinée et intraveineuse - tableau 6**.

Toutefois, s'il s'agit d'une **éclosion de grande ampleur** et que le nombre de patients à traiter est élevé et excède la capacité de réponse des milieux de soins, l'antibiothérapie combinée et parentérale ne sera plus possible et **l'antibiothérapie orale avec un seul antibiotique** devra lui être substituée puisqu'elle sera la seule option faisable - **tableau 7** (Inglesby et autres 2002). Le seuil à partir duquel le nombre de cas à traiter par antibiothérapie combinée et intraveineuse devient impossible, dépend de plusieurs facteurs comme la disponibilité des antibiotiques et les ressources matérielles et professionnelles disponibles localement et régionalement.

## 5.3 Traitement du charbon cutané

Du point de vue historique, le traitement recommandé du charbon cutané consistait en l'administration de la pénicilline orale. Le *Working Group on Civilian Biodefense* (Inglesby et autres 2002) propose l'utilisation des traitements décrits au **tableau 8**. **Dans le contexte du terrorisme biologique, une infection cutanée devrait être traitée 60 jours à cause de la possibilité d'exposition à un aérosol**. Le traitement du charbon cutané prévient généralement la progression vers une maladie systémique. L'antibiothérapie ne prévient pas la formation ou l'évolution de l'escarre. Un traitement topique n'est pas utile (Inglesby et autres 1999, 2002, NYC DOH 1999).

## 5.4 Autres traitements antibiotiques

En plus de la pénicilline, des fluoroquinolones et des tétracyclines, les antibiotiques suivants sont aussi efficaces *in vitro* contre *B. anthracis* : le chloramphénicol, la clindamycine, les pénicillines à large spectre, les macrolides, les aminoglycosides, la vancomycine et les céphalosporines de première génération. Puisque l'efficacité de ces antibiotiques n'a pas été testée chez l'humain ou dans des modèles animaux, ils pourraient être utilisés en situation d'urgence, si les antibiotiques recommandés précédemment sont contre-indiqués, ne sont plus disponibles ou si les réserves sont pratiquement épuisées ou encore sont inactifs *in vitro* selon les épreuves de sensibilité (Inglesby et autres 1999, 2002, NYC DOH 1999). Les épreuves de sensibilité montrent que *B. anthracis* possède une résistance naturelle au triméthoprim, au sulfaméthoxazole, à la céfuroxime, à la céfotaxime, à l'aztréonam et à la ceftazidime. Ces antibiotiques ne doivent donc pas être utilisés pour le traitement ou la prophylaxie de l'infection charbonneuse (Inglesby et autres 1999, 2002).

## 5.5 Durée du traitement

L'antibiothérapie de l'infection charbonneuse peut empêcher le développement d'une réponse immunitaire. Par conséquent, pour les patients traités qui survivent au charbon, le risque de rechute existe pour au moins 60 jours à cause de la possibilité d'une germination tardive des spores (la forme sporulée n'est pas affectée par la présence des antibiotiques). Autrement dit, les antibiotiques sont efficaces en prophylaxie post exposition si les personnes prennent ces antibiotiques au moment de la germination des spores. Il est donc recommandé que **l'antibiothérapie soit poursuivie pour 60 jours** avec une prise orale plutôt qu'intraveineuse dès que la condition clinique du patient le permet. **Si un vaccin devenait facilement disponible, une vaccination post exposition chez les patients traités pour une infection charbonneuse permettrait de raccourcir l'antibiothérapie à 30 ou 45 jours avec l'administration concomitante de 3 doses de vaccin contre le charbon à 0, 2, et 4 semaines** (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999).

## 5.6 Traitement pour les groupes particuliers

### 5.6.1 Les enfants

On recommande que la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones ne soient pas administrées aux enfants âgés de moins de 16 ans à 18 ans à cause d'un lien avec une arthropathie permanente chez l'animal et du risque de lésions articulaires chez un petit nombre d'enfants. Toutefois, la possibilité qu'une souche de charbon manipulée génétiquement soit résistante aux antibiotiques et la létalité d'une infection charbonneuse par inhalation plaident en faveur de l'emploi de **la ciprofloxacine chez les enfants pour le traitement initial du charbon respiratoire en combinaison avec d'autres antibiotiques. Pour la prophylaxie post exposition ou pour le traitement dans le contexte d'une éclosion de grande ampleur, l'emploi d'une fluoroquinolone est recommandé** (tableaux 6 et 7) (NYC DOH 1999, CDC 2001, Inglesby et autres 2002).

Un autre traitement possible est la **doxycycline**. L'American Academy of Pediatrics ne recommande pas son utilisation pour les enfants âgés de moins de 9 ans parce que le médicament peut entraîner un retard de croissance du squelette des nourrissons et une décoloration des dents des nourrissons et des enfants. Cependant, le risque d'infection et la létalité d'une infection charbonneuse systémique suite à une attaque justifient l'utilisation de la doxycycline, plutôt que la ciprofloxacine, chez les enfants si les fluoroquinolones ne peuvent être administrées à cause des résultats obtenus aux épreuves de sensibilité aux antibiotiques, des réserves épuisées d'autres antibiotiques ou d'une réaction allergique (NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002).

Selon les recommandations des CDC (2001), Inglesby et autres (2002) précisent que l'amoxicilline peut être substituée à la ciprofloxacine pour le traitement ou la prophylaxie post exposition du charbon respiratoire chez les enfants seulement après l'administration de 14 à 21 jours d'une fluoroquinolone ou de doxycycline à cause de la présence d'une  $\beta$ -lactamase. Dans le contexte d'une éclosion de faible ampleur, Inglesby et autres (2002) recommandent pour le traitement du charbon respiratoire, l'administration d'une antibiothérapie intraveineuse (tableau 6). Pour une éclosion de grande ampleur ou pour la prophylaxie post exposition, Inglesby et autres (2002) recommandent que les enfants reçoivent une antibiothérapie orale (tableau 7).

Le vaccin américain contre le charbon est homologué seulement pour les personnes âgées de 18 à 65 ans car seul ce groupe d'âge a été étudié. Cependant, selon l'expérience avec d'autres vaccins inactivés ou protéiques utilisés chez les enfants, il est raisonnable de penser que le vaccin contre le charbon serait sécuritaire et efficace (Inglesby et autres 2002).

### 5.6.2 Les femmes enceintes

Les fluoroquinolones ne sont généralement pas recommandées durant la grossesse à cause de leur association avec l'arthropathie chez l'animal et chez un faible nombre d'enfants. Les études animales n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets tératogènes associés à la ciprofloxacine mais il n'existe pas d'études contrôlées avec la ciprofloxacine chez les femmes enceintes. Le risque qu'une souche de charbon manipulée génétiquement soit résistante aux antibiotiques et la létalité d'une infection charbonneuse plaident en faveur de l'emploi de **la ciprofloxacine chez les femmes enceintes pour le traitement initial du charbon respiratoire en combinaison avec d'autres antibiotiques. Pour la prophylaxie post exposition ou pour le traitement dans le contexte d'une éclosion de grande ampleur, l'emploi d'une fluoroquinolone à une posologie adulte est recommandé** (tableaux 6 et 7) (NYC DOH 1999, CDC 2001, Inglesby et autres 2002).

Les antibiotiques de la classe des tétracyclines ont été associés à des effets toxiques pour la femme enceinte (hépatiques) et le fœtus (retard de croissance du squelette). Cependant, le risque d'infection et la létalité d'une infection charbonneuse systémique à la suite d'un acte de terrorisme biologique peut justifier l'utilisation de la doxycycline, plutôt que la ciprofloxacine, comme partie du traitement combiné pour le charbon respiratoire pour les femmes enceintes. Pour la prophylaxie post exposition ou pour le traitement dans le contexte d'une éclosion de grande ampleur, la doxycycline peut aussi être utilisée comme alternative à la doxycycline chez les femmes enceintes. Si la doxycycline est utilisée pour une femme enceinte, des tests de fonction hépatique devraient être effectués périodiquement (NYC DOH 1999, Inglesby et autres 2002).

Il n'existe pas d'études contrôlées sur l'utilisation de la pénicilline ou de l'amoxicilline chez les femmes enceintes. Cependant, Inglesby et autres (2002) signalent que la pénicilline est recommandée pour le traitement de la syphilis chez les femmes enceintes et comme alternative pour les infections à *Chlamydia* durant la grossesse. Selon les recommandations des CDC (2001), Inglesby et autres (2002) précisent que l'amoxicilline peut être substituée à la ciprofloxacine pour le traitement ou la prophylaxie post exposition du charbon respiratoire durant la grossesse suivant les attaques de 2001 seulement après l'administration de 14 à 21 jours d'une fluoroquinolone ou de doxycycline.

La ciprofloxacine (et les autres fluoroquinolones), la pénicilline et la doxycycline (et les autres tétracyclines) sont excrétées dans le lait maternel. Le traitement ou la prophylaxie donnée à la femme qui allaite devrait être semblable à celui de son enfant et être le plus efficace et le plus sécuritaire possible pour l'enfant (NYC DOH 1999, Inglesby et autres 1999, 2002).

### **5.6.3 Les personnes immunodéprimées**

Le traitement et la prophylaxie post exposition du charbon chez les personnes immunodéprimées n'ont pas été étudiés chez l'animal ni chez l'humain. Il est recommandé de suivre les recommandations formulées pour les adultes ou les enfants en bonne santé (Inglesby et autres 1999, 2002).

### **5.7 Distribution des antibiotiques**

Une stratégie régionale devra être planifiée et mise en place pour l'acquisition et la distribution rapide d'antibiotiques pour le traitement et la prophylaxie d'un grand nombre de personnes advenant un acte de terrorisme biologique de grande ampleur.

**Tableau 6 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon respiratoire dont le nombre n'excède pas la capacité de réponse des milieux de soins <sup>a, b</sup> (éclosion de faible ampleur)**

|                               | TRAITEMENT INITIAL INTRAVEINEUX (IV) <sup>c, d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                             | DURÉE DU TRAITEMENT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adultes                       | Ciprofloxacine, 400 mg IV q 12 heures (h)<br>OU<br>Doxycycline, 100mg IV q 12 h <sup>f</sup><br>ET<br>1 ou 2 antibiotiques additionnels <sup>d</sup>                                                                                                                                                             | Traitement initial IV <sup>e</sup> avant de passer à un traitement oral si l'état clinique le permet :<br>Ciprofloxacine, 500 mg BID<br>OU<br>Doxycycline, 100 mg BID<br>Continuer le traitement (IV et oral) pour 60 jours <sup>j</sup>                                                                                                                                                                              |
| Enfants                       | Ciprofloxacine, 10-15 mg/kg q 12 h <sup>g, h</sup><br>OU<br>Doxycycline <sup>f, i</sup> pour les enfants âgés :<br>> 8 ans et dont le poids > 45 kg : 100 mg q 12 h<br>> 8 ans et dont le poids ≤ 45 kg : 2.2 mg/kg q 12 h<br>≤ 8 ans : 2.2 mg/kg q 12 h<br>ET<br>1 ou 2 antibiotiques additionnels <sup>d</sup> | Traitement initial IV <sup>e</sup> avant de passer à un traitement oral si l'état clinique le permet :<br>Ciprofloxacine 10-15 mg/kg q 12 h <sup>h</sup><br>OU<br>Doxycycline <sup>i</sup> pour les enfants âgés :<br>> 8 ans et dont le poids > 45 kg : 100 mg BID<br>> 8 ans et dont le poids ≤ 45 kg : 2.2 mg/kg BID<br>≤ 8 ans : 2.2 mg/kg BID<br>Continuer le traitement (IV et oral) pour 60 jours <sup>j</sup> |
| Femmes enceintes <sup>k</sup> | Voir la section adultes                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Traitement initial IV avant de passer à un traitement oral si l'état clinique le permet <sup>b</sup> ; voir la section adultes pour le traitement oral                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Personnes immunodéprimées     | Voir les sections adultes et enfants sans immunodépression                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Notes :**

- Recommandations obtenues par consensus et publiées par Inglesby et autres (2002) et adaptées des CDC (2001h). **Pour le charbon gastro-intestinal ou oropharyngé, utiliser les recommandations de traitement du charbon respiratoire.**
- La ciprofloxacine et la doxycycline devraient être considérées comme des médicaments essentiels au traitement initial du charbon respiratoire.
- Les stéroïdes peuvent être considérés pour le traitement de support pour les patients avec un œdème grave ou avec une méningite si on se base sur l'expérience obtenue avec les méningites bactériennes de différentes étiologies.
- D'autres antibiotiques ayant une activité *in vitro* incluent la rifampicine, la vancomycine, la pénicilline, l'ampicilline, le chloramphénicol, l'imipenem, la clindamycine et la clarithromycine. À cause de la présence de β-lactamases intrinsèque et inductible chez *B. anthracis*, la pénicilline ou l'ampicilline ne devrait pas être utilisée seule. La consultation d'un spécialiste en maladies infectieuses est conseillée.
- Le traitement initial peut être modifié selon l'évolution du patient; un ou deux antibiotiques peut être adéquat avec l'amélioration de l'état clinique.
- Si une méningite est suspectée, la doxycycline peut être moins efficace parce que sa pénétration dans le système nerveux central est faible.
- Si la ciprofloxacine IV n'est pas disponible, la ciprofloxacine orale peut être acceptable parce qu'il y a une bonne et rapide absorption de ce médicament dans le tractus gastro-intestinal. Une concentration sérique maximale est obtenue 1 à 2 heures après l'ingestion de l'antibiotique mais elle peut ne pas être atteinte en présence de vomissements ou d'ileus.
- Chez les enfants, le dosage de ciprofloxacine ne doit pas excéder 1 gramme par jour.
- L'American Academy of Pediatrics recommande le traitement de jeunes enfants avec des tétracyclines pour des infections graves (ex. : fièvre pourprée des montagnes rocheuses).
- À cause de la persistance potentielle des spores après une exposition par aérosol, la thérapie antibiotique devrait être poursuivie pour 60 jours.
- Quoique les tétracyclines ne soient pas recommandées durant la grossesse, leur utilisation peut être indiquée pour une maladie grave. Les effets indésirables sur les dents et les os en développement du fœtus sont reliés à la dose; en conséquence, la doxycycline pourrait être utilisée pour une courte période de temps (7-14 jours) avant 6 mois de grossesse. La létalité élevée de l'infection par le charbon surpasse les risques posés par l'agent antimicrobien.

**Tableau 7 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon respiratoire dont le nombre excède la capacité de réponse des milieux de soins (éclosion de grande ampleur) et Prophylaxie post exposition <sup>a</sup>**

|                               | <b>TRAITEMENT ORAL INITIAL <sup>B</sup></b>                                                  | <b>AUTRE TRAITEMENT SI LA SOUCHE EST PROUVÉE SENSIBLE</b>                                                                                            | <b>DURÉE DU TRAITEMENT</b> |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Adultes                       | Ciprofloxacine, 500 mg po q 12 heures (h)                                                    | Doxycycline, 100mg po q 12 h <sup>c</sup><br>Amoxicilline, 500 mg po q 8 h <sup>d</sup>                                                              | 60 jours                   |
| Enfants                       | Ciprofloxacine, 20-30 mg/kg/jour po divisée en 2 doses, ne pas excéder 1 g/jour <sup>e</sup> | Poids ≥ 20 kg : amoxicilline, 500 mg po q 8 h <sup>d</sup><br>Poids < 20 kg : amoxicilline, 40 mg/kg divisée en 3 doses à prendre q 8 h <sup>d</sup> | 60 jours                   |
| Femmes enceintes <sup>f</sup> | Ciprofloxacine, 500 mg po q 12 h                                                             | Amoxicilline, 500 mg po q 8 h <sup>d</sup>                                                                                                           | 60 jours                   |
| Personnes immunodéprimées     | Voir les sections adultes et enfants sans immunodépression                                   |                                                                                                                                                      |                            |

**Notes :**

- Recommandations obtenues par consensus et publiées par Inglesby et autres (1999 et 2002). Certaines de ces recommandations sont basées sur des études animales ou des études *in vitro* et ne sont pas approuvées par la Food and Drug administration (FDA) américaine.
- Des études *in vitro* montrent que l'ofloxacine, 400 mg po q 12 h ou la lévofloxacine, 500 mg po q 24 h peuvent être substituées à la ciprofloxacine.
- Des études *in vitro* montrent que la tétracycline, 500 mg po q 6 h peut être substituée à la doxycycline. De plus, 400 mg de gatifloxacine ou de monifloxacine die, deux fluoroquinolones dont les mécanismes d'action ressemblent à la ciprofloxacine, peuvent être substituées à la ciprofloxacine.
- Selon les recommandations des CDC, l'amoxicilline peut être utilisée pour la prophylaxie post exposition seulement après 10 à 14 jours d'une fluoroquinolone ou de doxycycline et seulement s'il y a contre-indication à ces deux classes de médicament (grossesse, allaitement, personne âgée de moins de 18 ans ou intolérance à d'autres antibiotiques).
- La doxycycline peut aussi être utilisée si les épreuves de sensibilité, l'épuisement des réserves d'antibiotiques ou des effets indésirables empêchent l'utilisation de la ciprofloxacine. Pour les enfants dont le poids > 45 kg, les doses de l'adulte devraient être utilisées. Pour les enfants dont le poids est < 45 kg, une dose 2.5 mg/kg de doxycycline po aux 12 heures devrait être utilisée.
- Voir le texte sur le traitement des femmes enceintes pour plus de détails.

**Tableau 8 : Traitement médical de patients atteints d'un charbon cutané causé par une attaque bioterroriste <sup>a</sup>**

|                               | <b>TRAITEMENT ORAL INITIAL <sup>b</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>DURÉE DU TRAITEMENT <sup>c</sup></b> |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Adultes                       | Ciprofloxacine, 500 mg po q 12 heures (h) <sup>b</sup><br>OU<br>Doxycycline, 100 mg BID <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                    | 60 jours                                |
| Enfants <sup>d</sup>          | Ciprofloxacine, 10-15 mg/kg q 12 h (ne doit pas excéder 1 gramme par jour) <sup>b</sup><br>OU<br>Doxycycline pour les enfants âgés <sup>d</sup> :<br>> 8 ans et dont le poids > 45 kg : 100 mg q 12 h<br>> 8 ans et dont le poids ≤ 45 kg : 2.2 mg/kg q 12 h<br>≤ 8 ans : 2.2 mg/kg q 12 h <sup>e</sup> | 60 jours                                |
| Femmes enceintes <sup>e</sup> | Ciprofloxacine, 500 mg po q 12 h<br>OU<br>Doxycycline, 100 mg BID                                                                                                                                                                                                                                       | 60 jours                                |
| Personnes immunodéprimées     | Voir les sections adultes et enfants sans immunodépression                                                                                                                                                                                                                                              |                                         |

**Notes :**

- Recommandations obtenues par consensus et publiées par Inglesby et autres (1999 et 2002) et adaptées des CDC (). Le charbon cutané avec des signes d'atteinte systémique, un œdème important ou des lésions du cou ou de la tête nécessite un traitement parentéral (IV) et une combinaison d'antibiotiques est recommandée (voir le tableau 7).
- La ciprofloxacine ou la doxycycline devraient être considérées comme des médicaments essentiels au traitement initial. L'amoxicilline peut être substituée si le patient ne peut prendre un antibiotique de la classe des fluoroquinolones ou des tétracyclines. On recommande aux adultes la prise d'amoxicilline, 500 mg po TID. Pour les enfants, la prise d'amoxicilline 80 mg/kg divisé en trois doses (q 8 h) est une option pour compléter le traitement après amélioration de l'état clinique. La dose orale d'amoxicilline est basée sur la nécessité d'obtenir des concentrations minimales inhibitrices appropriées.
- Les recommandations précédentes proposaient un traitement d'une durée de 7 à 10 jours pour le charbon cutané (Inglesby et autres 1999). Dans le contexte d'une attaque bioterroriste, une durée de 60 jours est recommandée à cause du risque d'exposition à un aérosol de spores de charbon.
- L'American Academy of Pediatrics recommande le traitement de jeunes enfants avec des tétracyclines pour des infections graves (ex. : fièvre pourprée des montagnes rocheuses).
- Quoique les tétracyclines ne soient pas recommandées durant la grossesse, leur utilisation peut être indiquée pour une maladie grave. Les effets indésirables sur les dents et les os en développement du fœtus sont reliés à la dose; en conséquence, la doxycycline pourrait être utilisée pour une courte période de temps (7-14 jours) avant 6 mois de grossesse.



## 6. GESTION DES PERSONNES EXPOSÉES

### 6.1 Types d'exposition

#### 6.1.1 Exposition respiratoire (par inhalation)

La détermination de la population exposée peut varier selon qu'il s'agit d'une libération annoncée ou non d'un aérosol, selon que la source de l'exposition est repérable ou non ou selon que la libération survient à l'intérieur (ex. : le métro) ou à l'extérieur (OMS 1970).

##### *Libération non annoncée d'un aérosol*

Le scénario le plus difficile à gérer est certainement la libération clandestine d'un aérosol de spores de charbon à l'extérieur sans que la source de l'exposition ait été décelée (ex. : libération d'un aérosol sur une ville à partir d'un avion, libération d'un aérosol dans le système de ventilation d'un immeuble). L'intervention de santé publique sera tardive puisqu'elle débutera, au plus tôt, au moment où les premiers cas malades seront découverts. La détermination du lieu de l'exposition dépendra de la mise en commun de l'histoire de chacun des cas par l'enquête épidémiologique. La population exposée devra être rapidement identifiée mais il sera très difficile pour les autorités de santé publique de définir avec certitude la population qui aura été exposée aux spores. En effet, cette décision dépend de plusieurs facteurs (dont certains demeureront fort probablement inconnus des enquêteurs) comme : la qualité de l'aérosol (diamètre des particules aéropartées); la quantité libérée de spores (1 gramme, 1 kilogramme, 10 kilogrammes ?); le nombre de libération (une ou plusieurs); le lieu de la dispersion (ou les lieux s'il y a plusieurs dispersions simultanées); la période de temps écoulée depuis l'exposition; les conditions météorologiques (par exemple, dans des conditions favorables, toutes les personnes présentes à l'endroit de la dispersion ainsi que celles placées dans la direction du vent – pour une distance à préciser - à partir du site de dispersion, pourraient être considérées exposées). La dispersion de cet aérosol serait invisible et sans odeur, aurait la capacité de se disséminer sur plusieurs kilomètres et exposerait les personnes situées à l'extérieur et à l'intérieur des bâtiments sur la trajectoire de l'aérosol. La situation de crise qui serait engendrée par un acte de terrorisme biologique de ce genre ainsi que le niveau élevé d'incertitude quant à la population exposée rendront la gestion du traitement et de la prophylaxie post exposition extrêmement complexe et périlleuse (OMS 1970, Inglesby et autres 1999, OMS 2004).

##### *Libération annoncée de spores*

Un scénario plus facile à gérer concerne la menace de libération de spores à partir d'un objet ou d'un dispositif repéré (ex. : lettres piégées, contenants piégés). Dans ce contexte, on peut déterminer plus facilement les personnes qui ont pu être exposées, administrer une prophylaxie post exposition si nécessaire, et préciser, par la recherche de *B. anthracis* au laboratoire, s'il s'agit d'une menace fondée ou d'un canular (CDC 1999).

Entre ces deux scénarios, plusieurs autres scénarios de terrorisme biologique sont possibles dont l'ampleur et les conséquences seraient tout aussi catastrophiques (ex. : libération de spores dans les tunnels du métro de Montréal, libération de spores dans un amphithéâtre durant un spectacle).

**Dans tous les cas, les personnes habitant sous le même toit qu'une personne exposée ou les travailleurs de la santé soignant des cas de charbon ne sont pas considérés comme des personnes exposées et ne nécessitent pas de prophylaxie post exposition à moins qu'ils aient**

**aussi été exposés aux spores de charbon en aérosol au moment de l'attaque terroriste** (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, 2002).

#### **6.1.2 Exposition cutanée (coupures, abrasions ou injections)**

La plaie exposée doit être immédiatement lavée et une solution antiseptique doit être appliquée. Il faut débiter rapidement une antibiothérapie (voir traitement du charbon cutané). Dans le contexte du terrorisme biologique, il est recommandé d'administrer la prophylaxie antibiotique post exposition pour au moins 60 jours (plutôt que pour une durée de 7 à 10 jours) à cause d'une exposition présumée à l'aérosol primaire (Inglesby et autres 1999, 2002, NYC DOH 1999).

### **6.2 Prophylaxie post exposition**

Dans le contexte d'une attaque terroriste avec libération d'un aérosol de spores de charbon, l'identification des personnes visées par une recommandation de prophylaxie post exposition devra être effectuée par les autorités de santé publique selon les circonstances épidémiologiques. L'enquête et la surveillance épidémiologique continue peuvent permettre l'identification de groupes à haut risque et l'addition ou le retrait d'un groupe de personnes nécessitant une prophylaxie post exposition (Inglesby et autres 1999, 2002, NYC DOH 1999). Le lecteur est invité à consulter *le charbon comme arme biologique – II. Guide d'intervention pour la réponse de santé publique (Volet maladies infectieuses)* qui traite des problèmes opérationnels qui se posent si le charbon est utilisé comme arme biologique.

La prophylaxie post exposition pour protéger une personne exposée à un aérosol de spores de charbon peut comprendre l'administration d'un antibiotique seul ou en combinaison avec la vaccination.

#### **6.2.1 Prophylaxie antibiotique post exposition**

##### **6.2.1.1 Période de dormance des spores**

Après une exposition par inhalation, on a montré que les spores peuvent survivre des mois sans germination – c'est-à-dire sans passage de la forme sporulée à la forme végétative - chez des primates non humains. Par exemple, dans une étude avec des primates non humains exposés à des spores de charbon - quatre fois la LD<sub>50</sub> – on a estimé que la proportion de spores qui survivent dans les tissus pulmonaires a atteint 15 % - 20 % à 42 jours, 2 % à 50 jours et < 1 % à 75 jours. Ce phénomène qui résulte en une période d'incubation prolongée, n'a été observé que dans le cas du charbon respiratoire. Plusieurs études ont montré qu'une prophylaxie de courte durée (5 à 10 jours) était insuffisante pour prévenir la maladie lorsque la quantité de spores inhalées est importante alors qu'une prophylaxie de longue durée peut être efficace (CDC 2000c). Comme nous l'avons mentionné précédemment, les antibiotiques sont efficaces seulement contre la forme végétative de *B. anthracis* mais non contre la forme sporulée.

##### **6.2.1.2 Choix de l'antibiotique et durée de la prophylaxie**

**La prophylaxie antibiotique doit débiter le plus rapidement possible après l'exposition pour réduire le risque de mortalité. Pour la prophylaxie post exposition, les mêmes**

**antibiotiques et posologies utilisés pour le traitement des cas de charbon respiratoire dans le contexte d'une éclosion de grande ampleur sont recommandés (tableau 7).** Les recommandations pour la prophylaxie post exposition suite à une exposition à un aérosol de spores de charbon sont décrites au tableau 7.

La ciprofloxacine est l'antibiotique initial recommandé et son emploi est homologué par la FDA pour la prophylaxie post exposition du charbon (Meyerhoff et autres 2004).

Les résultats des épreuves de sensibilité aux antibiotiques doivent guider le choix de l'antibiotique. Si la souche est prouvée sensible, la doxycycline peut être utilisée. Selon les recommandations des CDC (2001), Ingelsby et autres (2002) précisent que l'amoxicilline peut être substituée à la ciprofloxacine pour la prophylaxie post exposition du charbon respiratoire suivant les attaques de 2001 seulement après l'administration de 14 à 21 jours d'une fluoroquinolone ou de doxycycline à cause de la présence d'une  $\beta$ -lactamase.

Si le vaccin n'est pas disponible, la prophylaxie doit être poursuivie pour au moins 60 jours ce qui nécessite des réserves considérables d'antibiotiques (Meyerhoff et autres 2004). La durée de la prophylaxie antibiotique peut être raccourcie à quatre semaines par la vaccination contre le charbon – trois doses - en post exposition (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, DGSPSP 2001).

#### *6.2.1.3 Efficacité de la prophylaxie antibiotique*

Plus de 10 000 personnes ont reçu une prophylaxie antibiotique post exposition durant les attaques américaines de 2001. Aucun cas de charbon n'est survenu parmi les personnes ayant reçu une prophylaxie antibiotique post exposition (CIDRAP/IDSA 2003).

Étant donné les incertitudes sur la période de dormance des spores (ou du délai de germination des spores) après la fin de la prophylaxie post exposition, les personnes traitées devraient être informées de signaler immédiatement tout symptôme d'allure grippale ou toute maladie fébrile à leur médecin traitant qui devrait évaluer le besoin d'initier le traitement d'un possible charbon respiratoire (Inglesby et autres 2002).

#### *6.2.1.4 Observance et effets indésirables*

Des études ont été publiées sur l'observance de la prophylaxie post exposition et les effets indésirables associés à la médication (Shepard et autres 2002, Williams et autres 2002, Jefferds et autres 2002). Par exemple, une étude (Shepard et autres 2002) comportant le suivi de 5343 personnes ayant pris au moins une dose d'antibiotique a montré que 3032 (57 %) personnes ont rapporté au moins un effet adverse durant les premiers soixante jours de prophylaxie. Parmi les effets adverses les plus fréquents, les effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale) ont été rapportés par 44 % des personnes traitées alors que des effets neurologiques (céphalées, étourdissements, sensation de tête légère, faiblesse et convulsions) l'ont été par 33 % des personnes traitées. Un peu moins de la moitié des personnes traitées (2712 personnes ou 44 %) ont rapporté avoir pris la prophylaxie pour 60 jours (Shepard et autres 2002). Des effets indésirables associés à la prophylaxie antibiotique ont été couramment rapportés mais des effets indésirables graves ou des hospitalisations l'ont été rarement (~ 0,3 % dans une étude). Globalement, les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) et les symptômes neurologiques (céphalées, sensation de tête légère, étourdissements) étaient les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (Shepard et autres 2002, Williams et autres 2002, Jefferds et autres 2002). À l'évaluation de 60 jours, environ 16 % des personnes étudiées ont

rapporté une consultation médicale pour un effet indésirable associé à la prophylaxie (Shepard et autres 2002). L'observance pour les 60 jours de prophylaxie était plutôt faible (~ 40 %) (Shepard et autres 2002, Jefferds et autres 2002). La présence d'effets indésirables (43 %), la perception d'un faible risque de charbon (25 %) et la peur d'effets indésirables à long terme (7 %) ont été les principales raisons évoquées par les répondants pour interrompre la prophylaxie (Shepard et autres 2002).

### 6.2.2 Vaccination contre le charbon

Un vaccin contre le charbon est homologué aux États-Unis depuis 1970 (vaccin appelé maintenant BioThrax® et auparavant connu sous le nom *Anthrax Vaccine Adsorbed* ou AVA). Il est produit par la compagnie Bioprot Corporation, Lansing, Michigan (appelée auparavant Michigan Biologic Products Institute). On prévoit qu'une deuxième chaîne de fabrication à la compagnie Bioprot devrait bientôt voir le jour et qu'un vaccin britannique serait aussi mis au point (DGSPSP 2001).

**Aucune compagnie ne fabrique ce vaccin sur le territoire canadien.** Environ 10 000 doses de vaccin contre le charbon se retrouvent au Ministère de la Défense nationale du Canada (DGSPSP 2001). Pour obtenir le vaccin, il faut contacter le Programme de distribution des médicaments d'urgence au Bureau d'évaluation des produits pharmaceutiques de Santé Canada en composant le (613) 941-2108 durant les heures de bureau et le (613) 941-3061 en dehors de ces heures.

En pratique, le vaccin n'est pas disponible pour la vaccination du public et encore moins pour une vaccination de masse (Inglesby et autres 1999, Lieutenant-Colonel J-P Morneau, Ministère de la Défense Nationale, communication personnelle, 2000). **Aux États-Unis, le vaccin est produit uniquement pour les militaires; il n'est pas disponible pour le public en général sauf sur recommandation des autorités de santé publique pour le contrôle d'une épidémie après exposition** (Bioprot Corporation 2003).

Les sections suivantes présentent les différentes caractéristiques du vaccin contre le charbon produit par la compagnie Bioprot Corporation (Monographie du vaccin BioThrax® 2002) (tableau 9). Pour une revue détaillée de la vaccination contre le charbon, le lecteur intéressé est référé à Brachman, Friedlander et Grabenstein (2004).

#### 6.2.2.1 Composition du vaccin contre le charbon

Il s'agit d'un vaccin inactivé, adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (1,2 mg/ml) et composé d'un filtrat dénué de bactéries - vivantes ou mortes - produit à partir d'une souche atténuée toxigénique mais sans capsule (souche Sterne) du *B. anthracis*. Il est impossible de contracter la maladie à partir du vaccin. Le principal antigène responsable de l'induction de la réponse immunitaire est l'antigène protecteur (AP). Dans un modèle animal, il y a en effet corrélation entre la quantité d'anticorps anti-AP et le niveau de protection contre une infection expérimentale par le charbon. Le formaldéhyde (à une concentration finale de 100 µg/ml) est ajouté comme agent stabilisant. Le chlorure de benzethonium (25 µg/ml) est ajouté comme agent de conservation.

#### 6.2.2.2 Efficacité vaccinale

L'efficacité du vaccin AVA est basée sur quelques études animales, un essai humain contrôlé et des données d'immunogénicité sur des humains et d'autres mammifères. Nass (1999) précise qu'une seule étude réalisée à la fin années 50, a démontré que le vaccin (dont la composition a changé depuis cet essai clinique) était efficace pour prévenir le charbon cutané et possiblement le

charbon respiratoire chez l'homme (~ 92 % [borne inférieure de l'IC à 95 % = 65 %]). Des études animales non publiées, citées par Friedlander, Pittman et Parker (1999), chez des primates non humains laissent penser qu'il serait efficace (à partir de deux doses) pour la prévention du charbon respiratoire. La durée de l'efficacité est inconnue, mais les données animales laissent penser que deux doses pourraient protéger pour 1 à 2 ans (CIDRAP/IDSA 2003).

#### 6.2.2.3 Calendrier de vaccination

Le vaccin est homologué pour être administré selon un calendrier de vaccination en pré exposition comportant **6 doses** de 0,5 ml administrées par la voie sous cutanée (à 0, 2, 4 semaines et à 6, 12, 18 mois). Le vaccin a été homologué pour être administré aux adultes âgés de 18 à 65 ans. L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été étudiées chez les personnes âgées de moins de 18 ans, les femmes enceintes et aux adultes âgés de plus de 65 ans. Des rappels annuels doivent être administrés pour maintenir l'immunité (tableau 8).

La sécurité et l'efficacité du vaccin dans le contexte d'une post exposition n'a pas été établie (Monographie du vaccin BioThrax® 2002).

À cause de la complexité du calendrier à 6 doses et de la fréquence des réactions locales au site d'injection, des études sont en cours pour évaluer l'immunogénicité d'un calendrier comportant un nombre réduit de doses administrées par voie intramusculaire. Des données très préliminaires montrent que l'immunogénicité d'un calendrier à 2 doses – 0 et 4 semaines – est comparable à un calendrier à 3 doses – 0, 2, 4 semaines – et que les réactions locales sont moins fréquentes si l'injection est intramusculaire plutôt que sous-cutanée (CDC 2000c).

#### 6.2.2.4 Indications de vaccination pré exposition

Le vaccin est administré aux membres des Forces Armées Canadiennes et à tous les militaires américains actifs ainsi que pour certains membres du personnel de réserve (*US Department of Defense Anthrax Vaccine Immunization Program*) et de laboratoire à risque élevé d'exposition (CDC 2000d).

Selon l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), la recommandation de vaccination pré exposition devrait être basée sur un risque quantifiable. Or, la population ciblée pour un acte de terrorisme biologique ne peut être pré déterminée et un risque d'exposition ne peut être calculé. Pour ces raisons, la vaccination en pré exposition contre le charbon des premiers répondants (ambulanciers, pompiers, policiers, médecins, etc.) ou de la population en général n'est pas recommandée (CDC 2000d). Dans le contexte d'une exposition à un aérosol de spores de charbon, la combinaison d'une prophylaxie antibiotique et de la vaccination post exposition peut prévenir la maladie (CDC 2000d). Si le vaccin est produit en plus grande quantité et qu'un vaccin recombinant comportant moins de doses devient disponible, il est possible d'envisager la vaccination pré exposition de certains groupes qui présentent un risque plus élevé d'exposition au charbon.

L'ACIP recommande que les groupes à risque d'expositions répétées à des spores de *B. anthracis* aient accès prioritairement à la vaccination en pré exposition. Toujours selon l'ACIP, les groupes à risque d'expositions répétées comprennent le personnel de laboratoire qui manipule des spécimens environnementaux (particulièrement des poudres) ou qui procède à des tests de confirmation pour *B. anthracis*, les travailleurs qui devront effectuer, après une attaque terroriste, des visites répétées dans un environnement contaminé par des spores de charbon et les travailleurs qui, dans le cadre de leur travail, peuvent être exposés de façon répétée à des aérosols

de spores de charbon. Pour les personnes qui ne sont pas à risque d'expositions répétées à des spores de charbon en aérosol, la vaccination pré exposition contre le charbon n'est pas recommandée. Pour la population en général, la prévention de la morbidité et de la mortalité causées par le charbon dépend de la vigilance du public, de la détection et du diagnostic précoces, du traitement approprié et de la prophylaxie post exposition (CDC 2002a).

#### 6.2.2.5 Précautions et contre-indications

Jusqu'à récemment, aucune étude n'avait été publiée sur l'emploi du vaccin chez les femmes enceintes. Une cohorte de 4092 femmes de deux bases militaires a été étudiée de janvier 1999 à mars 2000 pour comparer la fréquence de grossesse et d'effets indésirables à l'issue de la grossesse parmi un groupe non vacciné et un groupe vacciné avec l'AVA. L'étude a montré que la vaccination par l'AVA n'avait aucun effet sur la fréquence de grossesse ou sur l'apparition d'effets indésirables à l'issue de la grossesse<sup>8, 9</sup> (Wiesen et Littell 2002). Cependant, cette étude n'avait pas suffisamment de puissance pour détecter les effets indésirables à l'issue de la grossesse. **Par conséquent, une femme enceinte devrait être vaccinée seulement si les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques potentiels au fœtus.**

Aucune étude n'indique un risque durant l'allaitement.

La vaccin contre le charbon ne devrait pas être administré à une personne ayant une histoire de syndrome de Guillain Barré à moins que les bénéfices attendus excèdent les risques potentiels pour le risque potentiel de récurrence (Monographie du vaccin BioThrax® 2002).

Le vaccin adsorbé contre le charbon est contre-indiqué pour les personnes qui ont présenté une réaction anaphylactique à une dose antérieure de vaccin ou à une de ses composantes ainsi que pour les personnes qui ont une histoire d'infection antérieure au charbon<sup>10</sup> puisqu'elles sont plus susceptibles de présenter des réactions post vaccinales sérieuses (CDC 2000c).

Les personnes présentant une immunodépression peuvent répondre de façon sous optimale au vaccin contre le charbon. Si l'immunodépression est causée par un traitement immunodépresseur, la vaccination devrait être retardée trois mois après l'arrêt de ce traitement (Monographie du vaccin BioThrax® 2002).

### Tableau 9 : Calendrier de vaccination, précautions et contre-indications du vaccin adsorbé contre le charbon

---

<sup>8</sup> Dans la monographie du vaccin, il est signalé que, sur la base de résultats préliminaires d'une étude rétrospective non publiée portant sur les nouveaux-nés de femmes du service de l'armée américaine en 1998 et 1999, le vaccin pourrait être associé avec une augmentation d'effets indésirables à l'issue de la grossesse lorsque ce dernier est administré pendant la grossesse (Département de la défense, données non publiées dans Monographie du vaccin BioThrax® 2002). Même si ces données sont non confirmées, le vaccin contre le charbon ne devrait pas être administré à une femme enceinte à moins que les bénéfices attendus excèdent les risques potentiels pour le fœtus (Monographie du vaccin BioThrax® 2002).

<sup>9</sup> Toujours dans la monographie, le vaccin est classé dans la catégorie D (ce qui signifie qu'il y a évidence de risque fœtal pour l'humain, mais les bénéfices de son utilisation chez la femme enceinte peuvent être acceptable malgré les risques, comme par exemple, si le vaccin est nécessaire dans une situation qui menace la vie de la femme ou pour une maladie grave pour laquelle une alternative plus sécuritaire est non disponible ou inefficace).

<sup>10</sup> Dans la monographie du vaccin, une histoire d'infection antérieure au charbon constitue une précaution et non une contre-indication.

|                                  |                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier de vaccination</b> | <p>Injections sous-cutanées d'une dose de 0,5 ml à 0, 2 et 4 semaines puis à 6, 12 et 18 mois</p> <p>Rappels annuels pour maintenir l'immunité</p>                                                   |
| <b>Précautions</b>               | <p>Une femme enceinte devrait être vaccinée si les bénéfices potentiels de la vaccination dépassent les risques potentiels au fœtus</p> <p>Aucune donnée indique un risque durant l'allaitement</p>  |
| <b>Contre-indications</b>        | <p>Histoire antérieure d'une infection par le charbon</p> <p>Histoire d'un syndrome de Guillain Barré</p> <p>Réaction anaphylactique à une dose antérieure du vaccin ou à une de ses composantes</p> |
| <b>Report de la vaccination</b>  | Maladie aiguë modérée ou sévère                                                                                                                                                                      |

#### 6.2.2.6 Considérations sur la sécurité vaccinale

La monographie du vaccin décrit les manifestations cliniques qui peuvent survenir après la vaccination contre le charbon :

- ❖ une réaction locale bénigne est signalée pour 8,63 % des personnes vaccinées et se manifeste par un œdème et une induration dont le diamètre est inférieur à 30 mm;
- ❖ une réaction locale modérée est signalée pour 0,94 % des personnes vaccinées et se manifeste par un œdème et une induration dont le diamètre est plus grand que 30 mm mais n'excède pas 120 mm;
- ❖ une réaction locale plus grave survient moins fréquemment (0,15 % des doses administrées) et se manifeste par un œdème et une induration ayant un diamètre de plus de 120 mm accompagné d'une limitation des mouvements du bras et une sensibilité marquée des ganglions axillaires;
- ❖ des réactions systémiques surviennent pour moins de 0,06 % des personnes vaccinées sous la forme de réactions transitoires comportant malaise, nausées, fièvre ou frissons.

#### 6.2.2.7 Surveillance post marketing des effets adverses

Du 1<sup>er</sup> janvier 1990 jusqu'au 31 août 2000, au moins 1 859 000 doses de vaccin contre le charbon ont été distribuées aux États-Unis. Durant cette période, 1544 manifestations cliniques survenues après la vaccination ont été signalées au programme de surveillance des effets secondaires (*Vaccine adverse event reporting system* ou VAERS). De ces manifestations cliniques survenues après la vaccination, 76 (5 %) ont été classées sérieuses (décès, hospitalisations ou séquelles permanentes). Les effets les plus fréquents étaient une hypersensibilité locale au site d'injection (334), un œdème localisé (283), une douleur au site d'injection (247), des céphalées (239), des arthralgies (232), de l'asthénie (215) et du prurit (212). Deux signalements d'anaphylaxie ont été

rapportés. Un lien de cause à effet n'a pu être établi entre la vaccination et les autres manifestations cliniques signalées. En somme, le vaccin AVA est considéré comme un vaccin sécuritaire pour les personnes à risque d'être exposées au charbon (Inglesby et autres 1999, USAMRIID 1999, CDC 2000c).

#### 6.2.2.8 Rapport de l'Institute of Medicine

L'Institute of Medicine (IOM) des États-Unis (IOM 2002) a récemment publié un rapport sur la sécurité et l'efficacité du vaccin AVA contre le charbon qui regroupe des données provenant du système de surveillance VAERS, du Defense Medical Surveillance System (DMSS) et d'études épidémiologiques publiées. Le rapport de l'IOM indique que le vaccin AVA est associé aux réactions post vaccinales suivantes :

- ❖ Les **réactions locales** (rougeur, œdème ou nodule au site d'injection) associées avec l'administration de l'AVA sont relativement courantes et semblables aux réactions locales observées après l'administration des autres vaccins donnés chez l'adulte.
- ❖ Les **réactions systémiques** (fièvre, malaise et myalgies) associées avec l'administration de l'AVA sont beaucoup moins fréquentes que les réactions locales et sont semblables aux réactions systémiques observées après l'administration des autres vaccins donnés chez l'adulte.
- ❖ Les réactions post vaccinales peuvent être plus importantes chez certaines personnes et résulter en une brève incapacité. Ces effets sont temporaires et n'entraînent aucune incapacité permanente.
- ❖ Il n'y a aucune évidence que des réactions post vaccinales qui mettent en danger la vie d'une personne vaccinée ou qui entraînent des séquelles permanentes, surviennent à une fréquence plus élevée chez les personnes vaccinées par l'AVA que dans la population en général.

Le comité de l'IOM a conclu que le vaccin AVA était un vaccin raisonnablement sécuritaire. Des recommandations ont été faites pour de nouvelles études et recherches (relation entre l'immunité et les niveaux d'anticorps, nouvelle voie d'administration, nouveau calendrier, surveillance des effets indésirables, etc.).

#### 6.2.2.9 Limites et problèmes du vaccin AVA contre le charbon

Une exposition à une arme biologique dont l'agent serait le charbon pourrait avoir les caractéristiques suivantes :

- ❖ l'exposition sera probablement par un aérosol;
- ❖ une ou plusieurs souches particulièrement pathogènes pourraient être utilisées;
- ❖ l'utilisation de plus d'un agent infectieux simultanément pour faciliter l'infection, réduire la dose infectante et augmenter le taux d'atteinte;
- ❖ des souches manipulées génétiquement (résistance aux antibiotiques, pathogénicité élevée, propriétés particulières);
- ❖ de hautes concentrations de micro-organismes ayant la capacité d'induire la maladie même chez les personnes vaccinées.

Pour prévenir les effets catastrophiques du charbon libéré d'une arme biologique, le vaccin devrait protéger contre une exposition par un aérosol, contre de hautes doses d'agent, contre les souches les plus pathogènes et avoir une très haute efficacité clinique. De plus, il devrait inhiber la germination des spores, protéger contre la maladie à un stade précoce, neutraliser les facteurs de virulence et assurer une protection contre les souches manipulées génétiquement (Nass 1999).

À long terme, la vaccination comme moyen de défense contre le terrorisme biologique apparaît peu utile. Les possibilités permises par la biotechnologie et la recombinaison génétique fournissent un avantage certain compte tenu des délais et des exigences nécessaires pour le développement d'un vaccin efficace (Nass 1999). L'utilisation du vaccin contre le charbon peut être contournée facilement par l'emploi d'un autre agent biologique. Dans ce contexte, la vaccination universelle en pré exposition contre le charbon dans une population civile paraît invraisemblable.

Il existe plusieurs problèmes avec le vaccin actuellement commercialisé :

- ❖ les données précliniques, cliniques et pharmacologiques nécessaires aujourd'hui pour l'homologation d'un nouveau vaccin ne sont pas disponibles pour le vaccin contre le charbon;
- ❖ le processus de production fait en sorte que la composition du produit bactérien final est actuellement peu définie;
- ❖ la puissance du vaccin peut varier significativement d'un lot à l'autre;
- ❖ le calendrier recommandé de vaccination comporte six doses sur une période de 18 mois suivies d'un rappel annuel;
- ❖ le calendrier utilisé (à 6 doses) ne semble pas être basé sur des considérations scientifiques;
- ❖ l'immunité obtenue par la vaccination n'offre pas de protection contre le charbon par inhalation chez l'animal contre toutes les souches naturelles de charbon;
- ❖ on rapporte une incidence élevée de réactions locales (30 % d'après la monographie);
- ❖ on estime que les données disponibles sur la sécurité du vaccin sont insuffisantes;
- ❖ des problèmes importants et persistants de contrôle de la qualité au cours des cinq dernières années ont affecté l'unique fabricant de ce vaccin aux États-Unis (Turnbull 2000, Nass 1999, Brachman et Friedlander 1999, GAO 1999, CDC 2000c).

L'IOM a d'ailleurs recommandé dans son rapport la mise au point d'un nouveau vaccin contre le charbon qui ne causerait pas d'effets indésirables graves, qui nécessiterait deux à trois injections plutôt que six et produirait une immunité dans les 30 jours qui persisterait pour au moins un an. Le vaccin aurait une longue demi-vie ce qui faciliterait sa conservation prolongée. Le comité a aussi précisé que des mutations ou des altérations du génome bactérien par génie génétique ne devraient pas produire de souches qui résistent au vaccin<sup>11</sup>. En effet, le vaccin (AVA) agit directement sur la toxine fabriquée par la bactérie; la toxine ne doit donc pas être modifiée pour que la bactérie conserve son pouvoir létal (IOM 2002).

### **6.2.3 Traitement post exposition (Prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon)**

La vaccination post exposition peut être recommandée en plus de la prophylaxie antibiotique lorsque le vaccin est disponible.

La vaccination post exposition seule (sans prophylaxie antibiotique) ne devrait pas être efficace pour prévenir le charbon respiratoire à cause de sa courte période d'incubation et de son évolution rapide. Cependant, la vaccination post exposition combinée à une prophylaxie antibiotique avant l'apparition de la maladie peut offrir la meilleure protection possible contre le charbon respiratoire après exposition à un aérosol de spores. La propension des spores à persister chez l'hôte pour de longues périodes et à germer après la cessation des antibiotiques explique

---

<sup>11</sup> Une étude comportant la manipulation génétique de *B. anthracis* (acquisition de propriétés hémolytiques) laisse malheureusement penser qu'il est possible de développer une souche recombinante de charbon qui puisse échapper à l'action du vaccin (Pomerantsev et autres 1997).

l'avantage du traitement post exposition. En effet, la vaccination contre le charbon permet le développement d'une réponse immunitaire durant la prise de la prophylaxie antibiotique et permet de raccourcir la période de prophylaxie antibiotique nécessaire pour assurer une protection (Joellenbeck et autres 2002, Brachman, Friedlander et Grabenstein 2004).

Des études ont démontré que l'administration d'antibiotiques en combinaison avec la vaccination post exposition contre le charbon est efficace pour prévenir la maladie chez des primates non humains après exposition à des spores de *B. anthracis* (Friedlander et autres 1993). La vaccination seule en post exposition n'était pas protectrice. Si le vaccin était disponible, la vaccination post exposition suivant un acte de terrorisme biologique avec le charbon serait recommandée conjointement avec l'administration d'antibiotiques pour obtenir une protection contre la germination tardive de certaines spores (Friedlander et autres 1993, Inglesby et autres 1999, USAMRIID 1999, Inglesby et autres 2002). Par contre, un nombre élevé de personnes exposées et le calendrier à plusieurs doses font que les obstacles opérationnels sont importants. En pratique, la prophylaxie antibiotique doit être poursuivie pour au moins 4 semaines ou jusqu'à l'administration de 3 doses du vaccin contre le charbon - jour 0, 14 et 28 - (Inglesby et autres 1999, CDC 2000c). Selon un autre auteur, la prophylaxie doit être poursuivie pour au moins 6 semaines ou jusqu'à 2 semaines après l'administration de la troisième dose (Lew 2000). Si la disponibilité des doses de vaccins est limitée, des études animales ont montré que deux doses de vaccin à 2 semaines d'intervalle pourraient être suffisantes. Si le vaccin n'est pas disponible, la prophylaxie antibiotique doit être poursuivie pour au moins 60 jours (Inglesby et autres 1999, NYC DOH 1999, CDC 2001f, CDC 2001i).

Durant les attaques américaines de 2001, l'utilisation du vaccin AVA n'a pas été débutée immédiatement chez les personnes exposées aux spores de *B. anthracis* pour plusieurs raisons dont la disponibilité restreinte du vaccin. Mais après 60 jours de prophylaxie antibiotique post exposition (en décembre 2001), le Department of Health and Human services (DHHS) et les CDC recommandaient aux personnes dont l'exposition a été jugée à risque élevé par les enquêteurs de santé publique (CDC 2001j, Gerberding 2002), une vaccination post exposition avec l'AVA (trois doses à deux semaines d'intervalle - 1, 14 et 28) pour assurer une protection supplémentaire. Le DHHS offrait aussi à ce groupe de personnes la possibilité de poursuivre la prophylaxie antibiotique pour un quarante jours supplémentaires ou la possibilité d'un suivi médical sans prophylaxie antibiotique supplémentaire ou vaccination (CDC 2001h, CDC 2001i). Puisque le vaccin AVA est homologué pour une utilisation en pré exposition, il a été administré en post exposition sous protocole expérimental (*Investigational New Drug*). Pour Inglesby et autres (2002), la vaccination contre le charbon après une attaque biologique et la prophylaxie antibiotique d'une durée de 60 jours combinées en post exposition assurent une protection optimale contre le charbon aux personnes exposées. Tant que le vaccin sera disponible en quantité restreinte, la prophylaxie post exposition dépendra de l'administration d'un antibiotique. À ce sujet, il est intéressant de constater qu'il n'y a pas eu de cas déclaré de charbon parmi les personnes exposées durant les attaques biologiques de 2001 qui ont entrepris une prophylaxie antibiotique post exposition et ce, même si le traitement de 60 jours n'a pas été complété (Inglesby et autres 2002, CDC 2002a).

**Récemment, l'ACIP appuyait les recommandations des CDC d'offrir le vaccin contre le charbon selon un calendrier à trois doses (0, 2 et 4 semaines) en combinaison avec un antibiotique pour la prophylaxie post exposition sous protocole expérimental (*Investigational New Drug*) pour les personnes non vaccinées à risque de charbon respiratoire (CDC 2002a) (tableau 10).** L'utilisation du vaccin contre le charbon pour la prophylaxie post exposition peut avoir des avantages supplémentaires puisqu'elle élimine le besoin d'une prophylaxie antibiotique prolongée avec les problèmes de non observance et d'effets

indésirables possibles et parce qu'une prophylaxie combinée pourrait être plus efficace. Après les attaques terroristes de 2001 aux États-Unis, on a recommandé une prophylaxie antibiotique post exposition de 60 jours à environ 10 000 personnes, mais l'observance pour la durée complète du traitement a été estimée à environ 40 %. Parce que l'on a estimé que certaines personnes ont été exposées à des quantités de spores qui excèdent celles utilisées dans les études animales, l'efficacité de la prophylaxie antibiotique chez ces personnes a été jugée incertaine (Shepard et autres 2002).

**L'ACIP recommande que la prophylaxie antibiotique post exposition soit d'une durée de 60 jours si elle est utilisée seule chez des personnes exposées non vaccinées (CDC 2002a).** Selon l'ACIP, les données disponibles sont insuffisantes pour préciser clairement la durée de l'administration d'un antibiotique lorsqu'il est combiné avec le vaccin contre le charbon pour la prophylaxie post exposition. Toutefois, une étude a montré que les titres d'anticorps parmi les personnes vaccinées atteignent un maximum 14 jours après la troisième dose (Pittman et autres 2002). **Si la prophylaxie antibiotique est administrée en combinaison avec la vaccination en post exposition, il est prudent, selon l'ACIP, de poursuivre les antibiotiques jusqu'à 7 à 14 jours après la troisième dose de vaccin (CDC 2002a).**

**Pour les personnes exposées partiellement vaccinées ou complètement vaccinées, l'ACIP recommande une prophylaxie antibiotique d'au moins 30 jours et de compléter la vaccination, si nécessaire.** La prophylaxie antibiotique post exposition n'est pas recommandée pour les personnes vaccinées qui travaillent dans un laboratoire de niveau 3 de bio sécurité en respectant les consignes, ni pour les personnes vaccinées (six doses selon le calendrier actuel) qui portent l'équipement de protection personnelle lorsqu'elles travaillent dans un environnement où il y a un risque d'inhalation de spores de charbon, sauf s'il y a un bris dans l'application des mesures de protection respiratoire (CDC 2002a).

Il est important de préciser **qu'en plus de la prophylaxie post exposition pour prévenir le charbon, les personnes potentiellement exposées doivent être observées pour tout signe de maladie fébrile (CDC 2002a).**

Récemment, un modèle statistique a été développé pour évaluer la durée de la prophylaxie antibiotique post exposition et la période d'incubation en tenant compte des risques de germination des spores et de l'élimination de celles-ci par l'organisme (Brookmeyer, Johnson et Bollinger 2003). La durée optimale de la prophylaxie antibiotique post exposition dépend principalement de la quantité de spores inhalées. À hautes doses (ex. :  $DL_{50}$ ), les personnes exposées devraient poursuivre la prophylaxie antibiotique post exposition pour au moins 4 mois (pour réduire le risque de maladie à  $< 1/10\ 000$ ). À très faibles doses (ex. :  $DL_1$ ), une prophylaxie de 60 jours est adéquate. À des fins de comparaison, il est intéressant de mentionner que pour les trois agrégats de cas survenus durant les attaques américaines de 2001, les doses létales suivantes ont été calculées : Brentwood postal facility, Washington, D.C. : 0,6 (IC à 95 % : 0,17 - 1,52); Hamilton postal facility, New Jersey : 0,41 (IC à 95 % : 0,05 - 1,5); Florida media publishing company : 0,40 (IC à 95 % : 0,05 - 1,42). Si la dose létale est 0,6, on estime que ~ 26 à 59 jours d'une prophylaxie antibiotique serait adéquate pour réduire la probabilité de maladie à  $< 1/1000$  ou  $< 1/10\ 000$  respectivement (Brookmeyer, Johnson et Bollinger 2003).

**Tableau 10 : Recommandations des CDC pour le traitement post exposition (prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon) des personnes exposées à un aérosol de spores de charbon (CDC 2002a)**

| Statut vaccinal contre le charbon des personnes ayant une exposition à un aérosol de spores de charbon* | Recommandations à suivre pour le traitement post exposition (prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon)                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Personnes non vaccinées contre le charbon</b>                                                        | ❖ Administrer une prophylaxie antibiotique**, ***<br><b>ET</b><br>❖ Vacciner contre le charbon selon un calendrier à trois doses (0, 2 et 4 semaines)****<br><b>ET</b><br>❖ Poursuivre les antibiotiques jusqu'à 7 à 14 jours après la troisième dose de vaccin |
| <b>Personnes dont la vaccination contre le charbon est complète ou incomplète</b>                       | ❖ Administrer une prophylaxie antibiotique d'au moins 30 jours**<br><b>ET</b><br>❖ Compléter la vaccination contre le charbon, si nécessaire                                                                                                                    |

**Notes du tableau :**

\* L'exposition à un aérosol de spores de charbon entraîne un risque de charbon respiratoire chez les personnes potentiellement exposées.

\*\* La Food and Drug Administration (FDA) américaine a homologué l'utilisation de la ciprofloxacine et de la doxycycline pour la prophylaxie post exposition contre le charbon. **Si la sensibilité de la souche concernée est initialement inconnue, la prophylaxie antibiotique recommandée pour les adultes, les enfants et les femmes enceintes est la ciprofloxacine ou la doxycycline. Dès que la sensibilité de la souche concernée à l'amoxicilline est confirmée, la prophylaxie antibiotique des enfants et des femmes enceintes devrait être changée pour la prise orale d'amoxicilline (pour plus de détails, le lecteur peut consulter le tableau 7).**

\*\*\* Si une prophylaxie antibiotique seule est administrée à des personnes non vaccinées contre le charbon et exposées à un aérosol de spores de charbon (à risque de charbon respiratoire), les CDC recommandent d'administrer une prophylaxie antibiotique post exposition d'une durée d'au moins 60 jours.

\*\*\*\* Aux États-Unis, l'administration du vaccin contre le charbon (BioThrax®) n'a pas été homologuée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement post exposition selon le calendrier à trois doses. De plus, l'usage du vaccin contre le charbon n'a pas été homologuée chez les personnes âgées de moins de 18 ans. **Cependant, le traitement post exposition (prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon) est permis par un protocole expérimental (*Investigational New Drug*) dans le cadre d'une intervention médicale d'urgence. Dans ce contexte, trois doses de vaccin contre le charbon et 60 jours d'antibiothérapie (ciprofloxacine, doxycycline ou amoxicilline) seront administrés aux personnes (adultes, enfants [?] ou femmes enceintes) potentiellement exposées à un aérosol de spores de charbon.**



## 7. MESURES DE PRÉVENTION ET CONTRÔLE DES INFECTIONS

Pour plus de détails, il est utile de consulter le point 12 de la section 1 du *Plan québécois des urgences infectieuses* pour les questions générales qui traitent de la prévention et du contrôle des infections, de la désinfection et de l'élimination des déchets, des mesures *post mortem* ainsi que des examens de laboratoire - prélèvement, manipulation et transport (MSSS 1999) ainsi que le document *La réponse de santé publique à un acte de bioterrorisme* (Le Guerrier 2001).

### 7.1 Signalement des patients infectés ou présumés infectés

#### 7.1.1 Au personnel de prévention des infections et au laboratoire de microbiologie

Les membres du personnel à la prévention et au contrôle des infections et au laboratoire de microbiologie doivent être immédiatement avisés par le médecin traitant d'une infection charbonneuse présumée chez un patient. Le laboratoire de microbiologie du centre hospitalier doit aussi être avisé du diagnostic présumé de charbon afin que les spécimens humains soient manipulés de façon sécuritaire (dans les installations de niveau 2 comme dans la plupart des laboratoires de microbiologie hospitaliers – voir la section 6.2). **Dans le contexte du terrorisme biologique, il est souhaitable d'aviser tous les laboratoires de microbiologie de l'isolement de l'agent infectieux responsable du charbon.**

#### 7.1.2 À la direction de santé publique

Tout cas présumé de charbon doit être immédiatement signalé par téléphone à la direction régionale de santé publique.

### 7.2 Précautions requises au laboratoire et niveau de confinement

Selon Santé Canada, *B. anthracis* est un agent pathogène appartenant au groupe de risque 3 (Lignes directrices en matière de biosécurité, Santé Canada, 1996). Le travail de laboratoire nécessite un niveau de confinement 3 pour la culture et l'isolement de cette bactérie (LLCM 1996). Les recommandations américaines classent le *B. anthracis* comme un agent pathogène appartenant au groupe de risque 2 (Inglesby et autres 1999).

**Il est primordial de prendre contact avec le Laboratoire de santé publique du Québec avant de prélever, de manipuler et d'envoyer des spécimens.**

Le Laboratoire de santé publique du Québec précise qu'il est possible de faire des analyses de routine de spécimens humains (sang, sérum, LCR, expectorations, écouvillonnages de lésions ou des narines, etc.) qui peuvent être infectés dans une installation de niveau de biosécurité 2 (comme dans la plupart des centres hospitaliers). En effet, la culture de cette bactérie, à l'intérieur d'une hotte à flux laminaire de niveau 2, ne présente que peu ou pas de risque pour le personnel de laboratoire qui suivrait les précautions usuelles de protection personnelle (port d'une blouse de chirurgien, de gants de latex, d'une protection oculaire et d'une protection respiratoire – masque N-95) (Joly et Lorange 2001 d'après des recommandations du laboratoire fédéral et des CDC). On devra aussi insister sur l'importance d'utiliser une enceinte biologique certifiée ou un poste de travail adapté pour les manipulations qui génèrent des aérosols – comme l'ouverture de tubes.

L'isolement et la culture de cette bactérie – comme dans les laboratoires de recherche - nécessitent une installation de confinement de niveau de biosécurité 3, en appliquant les mesures de biosécurité de niveau 3.

### 7.3 Précautions à prendre avec les patients hospitalisés

Il n'y a aucune donnée qui laisse penser que le charbon gastro-intestinal ou respiratoire soit transmissible de personne à personne. De plus, aucune transmission de personne à personne (ni transmission secondaire parmi les contacts familiaux d'un cas) n'est survenue suivant les attaques américaines de 2001 (Inglesby et autres 2002). **En conséquence, les pratiques de base sont considérées comme adéquates et recommandées au personnel soignant qui s'occupe des patients hospitalisés pour un charbon, peu importe la forme clinique** (LLCM 1999b, Inglesby et autres 2002). Des précisions sont apportées ci-dessous (tableau 11).

La plupart des sources d'information recommandent les pratiques de base (*standard precautions*) pour les cas de charbon cutané (APIC/CDC 1999, Inglesby et autres 2002). Selon certains auteurs, puisque la transmission de personne à personne a rarement été rapportée pour le charbon cutané, il peut être recommandé d'utiliser les précautions contre la transmission par contact pour les patients ayant des lésions cutanées qui drainent (Weber et Rutala 2001, Swartz 2001).

La sensibilité de *B. anthracis* aux agents chimiques qui causent une désinfection ou une stérilisation a été étudiée (avec une bactérie analogue, *B. atrophaeus*) et cet agent pathogène est sensible aux agents chimiques couramment disponibles. Les techniques habituelles de nettoyage, de désinfection ou de stérilisation pour l'équipement aux patients sont adéquates pour la stérilisation ou la désinfection des instruments contaminés par du sang ou d'autres liquides biologiques (Rutala et Weber 2004).

*Hébergement et choix de la chambre.* L'isolement du malade n'est pas nécessaire. Il n'est pas nécessaire de placer dans une chambre à un lit les patients qui reçoivent des soins de base.

*Lavage des mains.* Le personnel soignant doit se laver les mains après tout contact direct avec un patient ou des objets potentiellement contaminés et avant d'entrer en contact avec le patient suivant. Par contact direct, on entend un contact de la main avec la peau du patient.

Il est intéressant de noter qu'une étude sur l'efficacité des agents pour l'hygiène des mains à éliminer *Bacillus atrophaeus* (bactérie analogue à *B. anthracis*) a montré que le lavage des mains avec de l'eau et du savon était une mesure efficace de décontamination des mains. Le lavage des mains avec de l'eau et un savon antiseptique contenant du gluconate de chlorhexidine n'améliorait pas l'élimination des spores si on le compare avec l'eau et le savon. Si l'eau n'est pas disponible sur le terrain, les préparations à base d'alcool (ex. : rince mains antiseptique) ne doivent pas être utilisées pour l'hygiène des mains ou pour la décontamination de l'environnement parce qu'ils sont inefficaces pour inactiver ou pour déloger les spores. Dans ces circonstances, on suggère plutôt l'utilisation d'une petite quantité d'eau et de serviettes imprégnées de chlore pour le lavage des mains (Weber et autres 2003).

*Gants.* Il faut enfiler des gants propres, non stériles, pour tout contact avec des liquides organiques, des plaies avec exsudats ou la peau non intacte (lésions cutanées). Par exemple, pour le charbon cutané, la lésion doit être couverte par une compresse stérile et des mesures barrières (comme le port de gants) doivent être utilisées. Il faut se laver les mains immédiatement après avoir retiré les gants.

*Blouse.* Il faut porter une blouse pour protéger la peau et empêcher que les vêtements soient souillés durant toute intervention auprès de patients qui risque de produire des éclaboussures, projections de liquide organique, de sécrétions ou d'excrétions.

*Masque, lunettes protectrices et écran facial.* En présence d'un patient hospitalisé atteint d'un charbon respiratoire ou d'une autre forme clinique, il n'est pas nécessaire de porter une protection respiratoire ou un masque à filtre HEPA (*high efficiency particulate air*). En effet, le patient atteint de charbon respiratoire ne produit pas d'aérosols contenant suffisamment de spores pour causer des infections secondaires.

*Autres mesures préventives.* Il n'y a pas d'indication d'immuniser ou d'administrer des antibiotiques en prophylaxie aux contacts des patients (contacts familiaux ou domiciliaires, amis, collègues de travail) sauf si, comme le patient, il est déterminé qu'il y a eu exposition à un aérosol ou à une contamination des surfaces au moment d'un acte de bioterrorisme (Inglesby et autres, 1999, 2002).

#### **7.4 Désinfection et élimination des déchets**

Les désinfectants utilisés dans les centres hospitaliers comme l'hypochlorite de sodium sont efficaces pour la désinfection des surfaces de l'environnement contaminées par des liquides organiques infectés (ex. : hypochlorite de sodium 5 % en solution diluée à 1 :10 [5 000 ppm de chlore actif] et fraîchement préparée (API/CDC 1999, Swartz 2001) ou, selon l'OMS (Turnbull 1998), hypochlorite de sodium 10 % en solution diluée à 1 :10 [10 000 ppm de chlore actif] et fraîchement préparée).

Pour plus de détails sur la désinfection et la décontamination en laboratoire, le lecteur intéressé est invité à consulter les références suivantes : INSPQ/LSPQ 2001 et CDC 2000b. De façon générale, les directives suivantes s'appliquent (ISDA/CIDRAP 2003) :

- ❖ Les instruments contaminés (ex. : pipettes, lames de microscopes) doivent être immergés dans la solution de décontamination avant d'être placés dans l'autoclave.
- ❖ Les surfaces de travail doivent être essuyées avant et après l'utilisation de la solution désinfectante.
- ❖ Le déversement d'une culture fraîche ou d'échantillons connus pour contenir une faible concentration de spores doit être recouvert de la solution désinfectante pour une durée d'au moins cinq minutes avant d'être nettoyé.
- ❖ Le déversement d'un échantillon connu pour contenir une forte concentration de spores ou qui renferme de la matière organique ou qui survient dans un espace où la température est inférieure à la température de la pièce (ex. : réfrigérateur, congélateur) doit être recouvert de la solution désinfectante pour une durée d'une heure avant d'être nettoyé.
- ❖ Le personnel chargé de nettoyer un déversement doit porter des gants, des lunettes protectrices et une blouse de laboratoire durant la procédure de nettoyage.
- ❖ Une protection respiratoire doit être envisagée pour un déversement où la génération d'un aérosol est suspectée.

Évidemment, il faut suivre la réglementation en vigueur pour l'élimination sécuritaire des déchets biomédicaux. Les sécrétions, les excrétions et les autres liquides organiques doivent être désinfectés ou inactivés par traitement chimique (ex. : hypochlorite de sodium), à l'autoclave ou par un autre mode de stérilisation avant leur évacuation dans les eaux usées. La même procédure s'applique pour les spécimens de laboratoire. Les déchets microbiologiques doivent être placés dans des sacs pour incinération ou décontamination à l'autoclave. Le responsable de la prévention des infections doit être consulté pour vérifier l'efficacité des désinfectants utilisés et pour

s'assurer que l'élimination des déchets est sécuritaire. Les recommandations du centre hospitalier en ce domaine (manuel de prévention) peuvent aussi être source précieuse d'information (LLCM 1999b, MSSS 1999).

### **7.5 Mesures *post mortem***

L'inhumation appropriée ou l'incinération des personnes décédées du charbon sont importantes dans la prévention de la transmission subséquente de la maladie. Selon les directives de l'OMS, l'incinération, plutôt que l'inhumation, des cadavres est la mesure recommandée (Turnbull 1998). Il est préférable que le cadavre soit placé dans un sac imperméable pour le transport et qu'il ne soit pas retiré de ce sac. L'embaumement des corps peut être associé à des difficultés ou à des risques particuliers. Si une inhumation est permise, le cadavre placé dans le sac imperméable doit être placé dans un cercueil hermétique et être inhumé sans réouverture du cercueil (Turnbull 1998). La gestion du nombre élevé de cadavres peut devenir très problématique au moment d'un acte de terrorisme biologique de grande ampleur. Si des autopsies sont effectuées, tous les instruments et le matériel doivent être placés à l'autoclave ou incinérés (Inglesby et autres 1999, 2002, MSSS 1999, APHA 2000, CIDRAP/IDSA 2003).

Toute procédure *post mortem* doit être effectuée en utilisant les précautions avec le sang et les liquides organiques. Toute personne qui effectue ou collabore à une procédure *post mortem* doit porter un équipement personnel de protection (NYC DOH 1999, CDC 2004)<sup>12</sup>.

---

<sup>12</sup> Selon le document du département de la santé de la ville de New York, les instruments pour toute procédure *post mortem* doivent être placés à l'autoclave, incinérées ou stérilisés avec une solution germicide appropriée (approuvée par les recommandations OSHA). Les surfaces contaminées durant une procédure *post-mortem* doivent être décontaminées avec un produit chimique germicide comme une solution d'hypochlorite de sodium à 10 % [100 000 ppm de chlore actif] ou une solution de phénol à 5 % (NYC DOH 1999).

**Tableau 11 : Résumé des précautions à prendre avec les patients hospitalisés pour un charbon**

| <b>Précautions recommandées</b>                      | <b>Description sommaire</b>                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Principe général                                     | Les <b>pratiques de base</b> sont recommandées au personnel soignant qui s'occupe des patients hospitalisés pour un charbon, peu importe la forme clinique                            |
| Hébergement et choix de la chambre                   | Aucune restriction sur le choix de la chambre puisqu'il n'y a pas de risque de transmission                                                                                           |
| Lavage des mains                                     | Le personnel soignant doit se laver les mains après tout contact direct avec un patient ou des objets potentiellement contaminés et avant d'entrer en contact avec le patient suivant |
| Port de gants                                        | Pour tout contact avec des liquides organiques, des plaies avec exsudats ou la peau non intacte (lésions cutanées)                                                                    |
| Port d'une blouse à manches longues                  | Pour toute intervention auprès de patients qui risque de produire des éclaboussures, projections de liquides organiques, de sécrétions ou d'excrétions                                |
| Port d'un masque ou de lunettes protectrices         | N'est généralement pas utile; le charbon respiratoire ne se transmet pas de personne à personne                                                                                       |
| Autres mesures préventives et consigne aux visiteurs | Renseigner le patient et sa famille qu'il n'y a pas de transmission de personne à personne                                                                                            |



## 8. DÉCONTAMINATION

Les recommandations concernant la décontamination dans le contexte d'une libération intentionnelle d'un aérosol de spores du charbon sont basées : sur le comportement d'un aérosol; la survie des spores du charbon; sur les expositions survenues à Sverdlovsk (dans l'ex-URSS) en 1979, aux États-Unis en 2001 et chez les travailleurs d'établissements de peaux et de fourrures de chèvres.

### 8.1 Décontamination de l'environnement

#### 8.1.1 Aérosol primaire et risque d'infection

Au moment de la libération d'un aérosol de spores du charbon, le risque d'exposition (et d'inhalation) pour l'humain est le plus élevé durant la période où les spores demeurent aéroportées (**on parle d'aérosol primaire**). La durée pendant laquelle les spores demeurent aéroportées et la distance parcourue par les spores avant qu'elles ne soient plus infectieuses ou avant qu'elles tombent au sol dépendent des conditions météorologiques (ex. : exposition à la lumière ultraviolette) et des propriétés de l'aérosol dispersé (le diamètre des particules dispersées et leurs propriétés hydrostatiques). Dans des circonstances de survie et de persistance maximale des spores, l'aérosol sera complètement dispersé à l'intérieur de quelques heures à une journée au plus, donc bien avant que les premiers cas d'infections symptomatiques surviennent. Les spores de charbon pourraient être détectées sur des surfaces de l'environnement (par des tests rapides ou par culture).

Des techniques sophistiquées de dispersion des spores (comportant la libération d'une grande quantité de spores ayant les qualités requises pour produire une arme biologique) d'un avion peuvent potentiellement exposer un grand nombre de personnes sur une grande superficie (OMS 1970, Inglesby et autres 2002). Des données canadiennes ont aussi démontré que la simple ouverture d'une enveloppe contenant des spores de charbon sous la forme de poudre peut rapidement produire de hautes concentrations de spores dans l'environnement intérieur (Kournikakis et autres 2001). Plus précisément, il a été observé que l'ouverture d'une enveloppe contenant 0,1 g de *Bacillus globigii* sous la forme de particules de 5 µm (une espèce non pathogène et analogue à *B. anthracis*) résulte en une contamination complète d'une pièce de 10 par 10 par 18 pieds dans les secondes qui suivent (Kournikakis et autres 2001). Dans certaines circonstances, les mouvements de l'air causés par les activités en place dans un bâtiment, par la ventilation, par le chauffage, par la climatisation ou par la machinerie peuvent transporter les spores dans d'autres parties d'un bâtiment (Hsu et autres 2002, Jernigan et autres 2002, Weis et autres 2002, Inglesby et autres 2002).

#### 8.1.2 Aérosol secondaire et risque d'infection

Le risque de contamination ou d'infection par une remise en suspension des spores déposées (**on parle alors d'aérosol secondaire**) est possible et dépend de plusieurs variables comme :

- ❖ de la quantité de spores présente sur une surface;
- ❖ des caractéristiques physiques de la poudre utilisée pour l'attaque;
- ❖ du type de surface;
- ❖ de la nature des activités en place dans la zone contaminée;
- ❖ de facteurs liés à l'hôte (Jernigan et autres 2002, Inglesby et autres 2002).

De façon générale, à cause de l'agglomération à d'autres spores ou à des débris, les particules déposées ne retiennent pas nécessairement les caractéristiques du matériel original (c'est-à-dire

de l'aérosol primaire). Par conséquent, la suspension à nouveau du matériel (c'est-à-dire l'aérosol secondaire) entraînera la formation de nouvelles particules dont le diamètre est plus élevé et d'un aérosol dont la concentration en particules est plus faible, les deux facteurs contribuant à réduire le risque d'exposition (CDC 2004a).

Le diamètre des particules de l'aérosol primaire et secondaire est variable. Les particules aéroportées dont le diamètre est  $\leq 100 \mu\text{m}$  composent un aérosol tandis que celles  $\geq 100 \mu\text{m}$  se déposent relativement rapidement. Les mouvements de l'air dans une pièce typique excède le rythme de déposition des plus petites particules (environ  $5 \mu\text{m}$ ) si bien que ces particules vont demeurer aéroportées pour de longues périodes de temps et parfois se déplacer sur de longues distances avant de se déposer sur une surface. Les particules composées d'une seule spores ou d'un petit agrégat de spores et dont le diamètre est de quelques microns ( $5$  à  $10 \mu\text{m}$ ) se déplacent avec l'écoulement général de l'air sans se déposer rapidement (CDC 2004a). Comme nous l'avons déjà précisé, la suspension de particules déposées dépend de plusieurs facteurs comme le diamètre des particules et le type de surface. Des activités comme le déplacement de feuilles de papier, le déplacement des personnes dans un bureau, la manipulation du courrier et le déplacement de chaises peuvent remettre en suspension des spores déposées de *B. anthracis* (Weis et autres 2002, CDC 2004a).

À Sverdlovsk, aucun cas de charbon respiratoire n'est survenu au-delà des 43 jours qui ont suivi la date présumée de l'incident malgré une décontamination sommaire de l'environnement et la vaccination de seulement 47 000 personnes d'une ville comportant 1 million d'habitants (Guillemin 1999). Pour Inglesby et autres (2002), la création d'un aérosol secondaire à Sverdlovsk est invraisemblable car la courbe épidémique est typique d'une source commune et presque tous les cas confirmés sont localisés dans la zone géographique correspondant à la dispersion de l'aérosol primaire le jour de l'incident.

Les travailleurs d'établissements de peaux et de fourrures de chèvres sont considérés comme ayant un risque occupationnel élevé de développer un charbon respiratoire ou cutané. Cependant, aux États-Unis, peu de cas d'expositions occupationnelles ont entraîné la maladie. En effet, avant la vaccination obligatoire de ces travailleurs dans les années soixante, seulement 13 cas de charbon respiratoire avaient été rapportés (Brachman et Friedlander 1980). Une étude environnementale effectuée dans un établissement de Pennsylvanie sur des travailleurs de peaux et de fourrures de chèvres a montré que ces travailleurs inhalaient jusqu'à 510 particules de *B. anthracis* d'au moins  $5 \mu\text{m}$  de diamètre par personne et par horaire de travail de huit heures. Ces concentrations de spores étaient constamment présentes dans l'environnement de ces travailleurs pendant la durée de cette étude mais aucun cas de charbon respiratoire n'est survenu (Dahlgren et autres 1960 cité par Inglesby et autres 2002).

Des études expérimentales sur le terrain faites par l'armée américaine en utilisant des spores apparentées à *B. anthracis* ont été effectuées afin de déterminer le risque de création d'aérosol secondaire. Une étude non publiée, citée par Inglesby et autres (2002), conclut à l'absence de menace significative pour le personnel dans une zone contaminée par 1 million de spores par mètre carré que ce soit par le trafic routier sur une route pavée en asphalte ou par des hélicoptères ou des avions. Une autre étude non publiée, citée par Inglesby et autres (2002), a montré que dans une zone environnant une contamination du sol par 20 millions de spores de *B. subtilis* par mètre carré, un soldat très actif physiquement sur une période de trois heures inhalerait 1000 à 15 000 spores.

Les difficultés techniques que pose la décontamination d'un environnement contaminé par des spores de charbon sont importantes. La décontamination de l'île Gruinard, utilisée par les forces

britanniques durant la deuxième guerre mondiale pour des essais d'explosifs comportant des spores de charbon, illustre ces difficultés. Les spores sont demeurées viables pendant au moins 36 ans après la fin des essais militaires. La décontamination par étapes de l'île a débuté en 1979 pour se terminer en 1987 et a nécessité l'emploi de 280 tonnes de formaldéhyde (Inglesby et autres 2002).

### **8.1.3 Attaques américaines de 2001 : aérosol et risque d'infection**

Avant les études publiées sur l'attaque américaine de 2001, il n'y avait aucune étude scientifique qui avait montré que des spores de *B. anthracis* ayant les qualités requises pour faire une bonne arme biologique, pouvaient s'échapper des coins d'une enveloppe scellée ou à travers les pores du papier de l'enveloppe et causer un risque de maladie aux personnes ou aux travailleurs exposés directement ou indirectement à l'enveloppe scellée et contaminée. En effet, la maladie a d'abord été associée à l'ouverture d'une enveloppe contaminée renfermant des spores de charbon (CDC 2001k). Puis, la maladie a été retrouvée chez des travailleurs de la poste qui avaient manipulé du courrier ou supervisé son traitement. L'enquête effectuée chez les travailleurs de la poste a montré qu'une enveloppe scellée contenant des spores de charbon peut être une source d'infection (Jernigan et autres 2002). L'exposition à un aérosol de spores a pu être facilitée par l'emploi de trieuses à haute vitesse pour le traitement du courrier et de machines à jet d'air. Une étude expérimentale canadienne (Kournikakis et autres 2002) a aussi montré que la manipulation d'une enveloppe contaminée, même scellée, peut entraîner la création d'un aérosol. Les enquêteurs n'avaient pas anticipé les expositions et la maladie chez les personnes exposées à un aérosol de spores de charbon provenant d'une enveloppe scellée sur le trajet de cette enveloppe (Inglesby et autres 2002, Jernigan et autres 2002). **Donc, toute future enquête pour une attaque terroriste avec le charbon devra évaluer les personnes potentiellement exposées le long du trajet d'une lettre contaminée (ou d'un autre véhicule contaminé) en plus de celles visées directement par l'attaque** (Jernigan et autres 2002).

De plus, durant les attaques américaines de 2001, l'EPA (Environmental Protection Agency) a évalué le potentiel de création d'un aérosol secondaire à l'intérieur du Hart office building par un échantillonnage environnemental dans des conditions d'activités minimales et dans des conditions simulées d'activités plus intenses (Weis et autres 2002). Les résultats ont montré que des spores viables de *B. anthracis* pouvaient être remises en aérosol dans des conditions d'activités minimales et avec une augmentation marquée (augmentation de 65 fois dans le niveau détecté par échantillonnage de l'air du nombre d'unités formant des colonies) de la remise en aérosol dans des conditions simulées d'activités intenses. Ces données supportent la nécessité d'une décontamination environnementale, d'une protection respiratoire appropriée des travailleurs chargés de la décontamination et ont des implications sur la ré occupation d'un environnement contaminé (Le lecteur intéressé par ce dernier sujet peut consulter le document intitulé *Charbon : efficacité de la décontamination et Guide d'Échantillonnage visant à assurer que le site est décontaminé* produit par une équipe de santé au travail du Québec).

Les données suivantes montrent que notre compréhension du risque d'infection chez l'humain exposé à de très faibles doses de spores est limitée. On a déterminé que les activités routinières dans un environnement contaminé par des spores de charbon peuvent entraîner une re suspension significative des spores (Inglesby et autres 2002, Hsu et autres 2002, Dull et autres 2002, Weis et autres 2002). Une évaluation quantitative de la re suspension des spores de charbon a montré qu'un employé qui travaillait près d'une trieuse de courrier contaminée par des spores de charbon dans un bureau de poste de Washington inhalait environ 30 spores par horaire de huit heures, ce qui représente une dose faible si on la compare à celle des travailleurs d'établissements de peaux et de fourrures de chèvres (Dull et autres 2002). La dose minimale de spores qui peut causer une

infection humaine est inconnue mais une estimation théorique a montré que cette dose pourrait être aussi petite qu'une à trois spores (Peters et Hartley 2002). Le mécanisme de transmission de la maladie pour deux cas de charbon respiratoire, un à New York et un au Connecticut, demeure inconnu. La contamination croisée du courrier – c'est-à-dire la présence de spores sur une enveloppe causée directement ou indirectement par une enveloppe contaminée contenant des spores de charbon - et l'inhalation d'un petit nombre de spores présentes sur une enveloppe a été proposée pour expliquer la maladie pour ces deux cas (Jernigan et autres 2002, Teshale et autres 2002).

#### **8.1.4 Décontamination et environnement : certains aspects techniques et opérationnels**

À la suite des attaques américaines de 2001, des efforts importants ont été entrepris pour décontaminer les surfaces intérieures des bâtiments exposés aux spores de charbon. Par exemple, le bâtiment du sénat situé à Washington, contaminé par l'ouverture d'une enveloppe renfermant des spores de charbon, a été ré ouvert après une procédure de décontamination qui s'est déroulée sur une période de plusieurs mois à un coût estimé à 23 \$ millions (Inglesby et autres 2002).

Compte tenu de ce qui précède, si une surface de l'environnement est contaminée avec des spores de charbon à l'endroit d'un déversement ou à proximité du point de dispersion d'un aérosol, une décontamination de cette surface peut diminuer le faible risque d'être infecté par une remise en aérosol des spores déposées (aérosol secondaire). Mais la décontamination d'un bâtiment ou d'une partie après une attaque au charbon est techniquement difficile. La décision quant à la méthode de décontamination à utiliser devra être basée sur une analyse exhaustive de l'environnement contaminé par des experts. Si le vaccin est disponible, la vaccination post exposition peut être utile pour ceux qui ont travaillé dans une zone hautement contaminée car il peut réduire davantage le risque de charbon (Inglesby et autres 2002).

Pour les bâtiments contaminés par les spores de charbon, la US Environmental Protection Agency (EPA) (en collaboration avec plusieurs autres agences fédérales) a fourni l'expertise technique pour la détection et la décontamination environnementale. La décontamination d'un environnement intérieur contaminé par des spores de charbon est un domaine en constante évolution où plusieurs technologies et produits (ex. : dioxyde de chlore, oxyde d'éthylène, hypochlorite de sodium, paraformaldéhyde, peroxyde d'hydrogène et acide peroxyacétique) sont testées et améliorées. Par exemple, le système de ventilation et les bureaux du Sénateur Daschle à Washington ont fait l'objet d'une fumigation avec le dioxyde de chlore. D'autres bureaux du Capitole ont été décontaminés par l'application de dioxyde de chlore sous forme liquide ou en mousse et par aspiration avec un appareil muni d'un filtre HEPA (EPA 2004).

Le plan de décontamination est ajusté spécifiquement en fonction de l'endroit contaminé et, en particulier :

- ❖ de la surface et du type de zone contaminée (ex. : entrepôt, bureau);
- ❖ du mode de contamination utilisé (ex. : ouverture d'une enveloppe renfermant une concentration élevée de spores, passage d'une enveloppe scellée contenant des spores dans une trieuse);
- ❖ de la façon dont la contamination peut être à nouveau dispersée (ex. : utilisation de machines à jet d'air, mouvement habituel à l'intérieur d'un bureau);
- ❖ d'autres caractéristiques particulières en rapport avec des activités quotidiennes dans l'endroit contaminé (EPA 2004).

Une fois la décontamination complétée, il est nécessaire de vérifier l'efficacité de la décontamination (Legris, Ménard et St-Jacques 2003, EPA 2004).

Les données disponibles sur la susceptibilité de *B. anthracis* aux germicides sont limitées. Weber et autres (2003) citent des données qui ont montré que *B. anthracis* était inactivé par le chlore, le formaldéhyde à 4 %, la glutaraldéhyde à 2 %, l'acide peracétique à 0,025 % mais pas par l'éthanol à 70 %. **Weber et autres (2003) mentionnent aussi des données qui montrent que les spores de *Bacillus atrophaeus* sont légèrement plus résistantes aux germicides que celles de *B. anthracis* et que le chlore<sup>13</sup> à une concentration de 100 ppm va inactiver plus de 99,9 % des spores de *B. atrophaeus* en 5 minutes.**

## **8.2 Décontamination des personnes potentiellement exposées à une substance suspecte**

Les personnes exposées directement à une substance supposée être des spores de charbon devraient recevoir une prophylaxie antibiotique post exposition jusqu'à ce que l'on prouve que la substance en question n'est pas le *B. anthracis*. Les données de l'attaque de 2001 (Jernigan et autres 2002) et de Kournikakis et autres (2002) montrent que l'ouverture d'une enveloppe contenant des spores de charbon peut entraîner un risque d'exposition et d'infection pour les personnes situées à une certaine distance du lieu où l'enveloppe est ouverte. Une enquête et une évaluation médicale sont appropriées dans ces circonstances. La disponibilité d'épreuves rapides par amplification génique pour l'analyse d'échantillons de la substance suspecte (Bell et autres 2002) pourrait faciliter considérablement la gestion de ces menaces d'exposition par les autorités de santé publique et réduire la durée de l'administration temporaire d'antibiotique en prophylaxie.

Les personnes qui ont pu être exposées aux possibles spores de charbon et qui sont potentiellement contaminées devraient être décontaminées avec de l'eau et du savon. Toute personne en contact physique direct avec la substance prétendue être des spores de charbon devrait procéder à un lavage rigoureux de la peau exposée et des vêtements avec de l'eau et du savon. Par exemple, une douche sur place (ou à la maison) est une mesure de décontamination appropriée. Les vêtements souillés peuvent être lavés ou nettoyés ou placés dans un sac en plastique scellé et identifié. Les vêtements devraient être manipulés avec soin en évitant de les agiter. Une solution d'eau de Javel n'est pas indiquée et une décontamination plus élaborée des personnes directement exposées n'est pas indiquée (Inglesby et autres 1999, Keim et Kaufmann 1999, APIC/CDC 1999, CDC 1999, APHA 2000). Cependant, les personnes ayant eu une exposition importante (ex. : vêtements souillés par la poudre) devrait retirer leurs vêtements, les placer dans un sac en plastique scellé et identifié, revêtir d'autres vêtements ou un vêtement Tyvek© fourni par les autorités et prendre une douche avec de l'eau et du savon à la maison. Le lavage des mains avec de l'eau et du savon est aussi une mesure importante dans le cas d'une exposition à des spores de charbon.

---

<sup>13</sup> L'eau de Javel domestique (solution à 5 % d'hypochlorite de sodium) comporte 50 000 ppm de chlore actif. Une solution de 0,01 % ou 100 ppm est une dilution 1 :500 (une partie d'eau de Javel et 500 parties d'eau du robinet). La dilution 1 :10 correspond à une solution 0,5 % ou 5000 ppm.

### 8.3 Décontamination des personnes potentiellement exposées dans un milieu de travail muni d'un détecteur de spores de charbon en temps réel

La mise en place de système autonome permettant la détection (*autonomous detection systems* ou ADS) de spores de *B. anthracis* dans l'environnement de travail est en cours de déploiement dans des centaines de centres de distribution et de tri postal aux États-Unis (CDC 2004a). Ce système automatique combine l'échantillonnage de l'air ambiant et l'analyse par amplification génique. Le matériel récolté dans une solution tampon par l'échantillonnage de l'air est analysé à intervalles réguliers (chaque 1,5 heure). L'objectif visé est d'obtenir une détection en temps réel et un système d'alerte en cas de signal positif (détection de spores de charbon par amplification génique). L'identification d'un signal positif permet :

- ❖ la gestion et la décontamination immédiate et sur place des travailleurs;
- ❖ l'administration de la prophylaxie post exposition avant le début de la maladie;
- ❖ l'interruption du courrier contaminé dans le circuit postal.

La présence d'un signal positif implique donc la gestion et la décontamination immédiate et sur place de travailleurs potentiellement exposés à *Bacillus anthracis*. Les travailleurs peuvent être contaminés de trois façons principales :

- ❖ Par un aérosol;
- ❖ Par une contamination directe de la peau, de la partie extérieure des vêtements ou des surfaces de travail;
- ❖ Par une contamination indirecte d'un véhicule ou de la résidence par des spores transportés par les vêtements ou la peau exposée.

#### 8.3.1 Contamination croisée

La survenue de cas de charbon respiratoire et cutané parmi les postiers en 2001 souligne l'importance des deux premiers modes de contamination. Des données limitées sont disponibles quant à la contamination en dehors de la zone de l'incident. L'expérience de 2001 laisse penser que le risque de contamination en dehors de la zone de l'incident (*off-site contamination*) est plutôt faible (CDC 2004a). La décontamination personnelle a pour but de réduire le risque de contamination à l'extérieur de la zone de l'incident (*take-home exposures* ou contaminations croisées) et de prévenir le charbon cutané. La prévention du charbon respiratoire dépend de la prophylaxie post exposition.

Peu d'informations sont disponibles sur des expositions à domicile par contamination croisée. Les seuls cas de charbon connus sont survenus chez des membres de la famille de travailleurs exposés. Ils s'agissaient de deux épouses de trieurs de laine anglais qui ont développé un charbon cutané dans les années 1900 (Carter 2004). Dans une éclosion de charbon survenue en 1978 en Caroline du Nord et reliée à l'industrie du textile, des échantillons provenant de poussières ont été recueillis par aspirateur dans les résidences de quatre travailleurs du textile. Un échantillon était positif pour la présence de *B. anthracis* indiquant que des spores ont été transportées par leurs vêtements du travailleur à la maison. Cependant, aucun cas de charbon n'a été rapporté parmi les familles de ces travailleurs ce qui laisse penser que les expositions à *B. anthracis* à domicile n'étaient cliniquement significatives (Bales et autres 2002).

Durant les attaques terroristes américaines de 2001, aucun cas de charbon n'a été rapporté parmi les familles des travailleurs de la poste exposés aux spores de charbon. L'absence de cas parmi les contacts familiaux des travailleurs exposés laisse penser que le risque de charbon cutané et respiratoire à partir des vêtements contaminés de ces travailleurs était faible. Cependant, la contamination domiciliaire par des spores de charbon a été documentée. À New York, des

échantillons positifs pour la présence de spores ont été recueillis dans les résidences de certaines personnes qui ont eu un contact physique direct avec une lettre contaminée ouverte (CDC 2004a).

Le consensus produit et publié par Inglesby et autres (2002) au sujet de la gestion des expositions potentielles à *B. anthracis* après une menace précise que « toute personne ayant un contact physique direct avec une substance supposée contenir le *B. anthracis* doit laver avec soin la peau exposée et les vêtements contaminés avec de l'eau et du savon. **Même si le risque de charbon cutané à partir d'une contamination croisée (*off-site contamination*) est considéré comme faible, les CDC sont d'avis que les données disponibles ne peuvent exclure un risque et que le signal positif d'un ADS devrait entraîner une approche plus conservatrice pour la décontamination des travailleurs** (CDC 2004a).

### **8.3.2 Évacuation et décontamination personnelle**

Le but principal visé par l'utilisation d'un ADS en milieu de travail est de prévenir le charbon respiratoire par la détection précoce de l'agent biologique et par la réponse rapide à une situation d'exposition, incluant la prophylaxie post exposition. Un des éléments de la réponse rapide concerne d'abord l'évacuation des travailleurs et la planification de cette évacuation selon des critères précis évoqués par les CDC (CDC 2004). Un des critères consiste à évacuer, si possible, les travailleurs en trois groupes distincts de façon à réduire la contamination croisée entre les travailleurs exposés et ceux non exposés et à faciliter la décontamination requise. Le tableau 12 résume les recommandations intérimaires pour l'évacuation et la décontamination personnelle des travailleurs après qu'un système automatisé de détection (ADS) ait indiqué la présence d'un agent biologique en milieu de travail.

**Tableau 12 : Recommandations intérimaires pour l'évacuation et la décontamination personnelle des travailleurs après qu'un système automatisé de détection (ADS) ait indiqué la présence d'un agent biologique en milieu de travail**

| Catégorie du travailleur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Évacuation et décontamination personnelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Groupe 1.</b> Travailleurs qui n'ont pas pénétré dans la zone testée par l'ADS durant la période d'échantillonnage et d'analyse (1,5 heure) avant le signal positif et qui n'ont pas pénétré dans une zone qui partage le même système de chauffage, de ventilation ou de climatisation que la zone où le signal positif est survenu | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Évacuer (par un chemin différent et à un endroit sécuritaire séparé de celui des groupes 2 et 3)</li> <li>❖ Pas de décontamination personnelle nécessaire</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Groupe 2.</b> Travailleurs présents dans la zone testée par l'ADS durant la période d'échantillonnage et d'analyse (1,5 heure) avant le signal positif ou dans une zone qui partage le même système de chauffage, de ventilation ou de climatisation que la zone où le signal positif est survenu                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Évacuer immédiatement</li> <li>❖ Retirer les <i>vêtements extérieurs</i> potentiellement contaminés sur place*</li> <li>❖ Laver toutes les surfaces cutanées (ex. : visage, bras, mains et jambes) exposées au moment du signal positif de l'ADS avec du savon et une quantité abondante d'eau**</li> <li>❖ Utiliser des vêtements extérieurs de remplacement et des chaussures</li> </ul>                                         |
| <b>Groupe 3.</b> Travailleurs identifiés à l'avance comme étant à risque élevé d'exposition à une concentration élevée de spores à cause d'un contact physique direct avec un équipement qui génère des aérosols                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Évacuer immédiatement (si possible, par un chemin différent et à un endroit séparé des autres groupes)***</li> <li>❖ Retirer les <i>tous les vêtements</i> potentiellement contaminés sur place****</li> <li>❖ Prendre une douche sur place pour laver toutes les surfaces cutanées, exposées ou non, avec du savon et de l'eau</li> <li>❖ Utiliser des vêtements de remplacement, des sous-vêtements et des chaussures</li> </ul> |

**Notes :**

\*On estime que 70 à 95 % de la décontamination peut être accomplie en retirant les vêtements et les chaussures. Les vêtements extérieurs doivent être placés soigneusement dans un sac fermé et laissés dans le lieu de travail jusqu'à ce que l'enquête et les analyses de laboratoire soient complétées et qu'une décision finale soit prise.

\*\*Une fois à la maison, le travailleur peut prendre une douche, se laver les cheveux, pour réduire davantage le risque de contamination. Se laver avec de l'eau et du savon, de la tête jusqu'au pied, est considérée comme la méthode la plus efficace pour éliminer des substances dangereuses de la surface de la peau. Une étude d'efficacité du lavage des mains a montré qu'un lavage de 10 à 60 secondes avec de l'eau et du savon (ou l'essuyage d'une surface contaminée avec serviette contenant du chlore) élimine 1,5 à 2 log10 de spores apparentées (Weber et autres 2003).

\*\*\*L'objectif visé est de réduire au maximum le risque de contamination croisée. Si les trois groupes doivent parcourir le même chemin, ils devraient être identifiés et séparés pour minimiser la contamination croisée.

\*\*\*\*À cause du risque de contamination des sous vêtements et de la peau lorsque les vêtements extérieurs seront retirés, les travailleurs du groupe 3 devraient être dirigés dans un endroit séparé et avoir accès à des douches pour laver les surfaces cutanées exposées ou non.

## 9. ASPECTS PSYCHOSOCIAUX ET DE COMMUNICATION

*« Eventually, public service announcements provided some balance, such as the one that said " there has been one death from anthrax, and there were 20 000 death last year from the flu". Part of the challenge that all of us have is to achieve, in any disaster, an appropriate "managed message", getting good, accurate, essential information out without overdosing ourselves with too much, or misleading each other with too little, or wrong, information. »*

**John M. Oldham**, citation extraite de Ursano, Fullerton et Norwood (2003) *Terrorism and disaster : individual and Community mental health interventions*.

L'irruption des maladies infectieuses dans une population occasionne souvent des réactions psychosociales marquées par la peur et, tout particulièrement, par la peur de la contagion (ex. : éclosion de méningite à méningocoque, infection grave à streptocoque). Le terrorisme biologique peut avoir des conséquences médicales considérables dans une population et, par son intention et par son caractère inhumain, engendrer des réactions psychosociales intenses et persistantes. Les attaques américaines par le charbon en 2001 ont montré que les réactions psychosociales sont importantes et qu'il est nécessaire d'être prêt à y répondre. Par exemple, des stratégies d'information et d'éducation pour les personnes exposées et le public en général étaient en place rapidement et des ressources en santé mentale étaient disponibles sur place lors de la distribution d'antibiotiques pour la prophylaxie post exposition aux personnes potentiellement exposées.

Une bonne connaissance des réactions psychosociales individuelles et communautaires peut faciliter l'intervention de santé publique et faciliter la communication avec la population affectée et le public en général (Ursano, Fullerton et Norwood 2003, Ursano, Norwood et Fullerton 2004).

### 9.1 Caractéristiques et dimensions des événements traumatiques, des désastres et du terrorisme

Un événement traumatique est défini par sa capacité à évoquer la terreur, la peur, l'impuissance ou l'horreur face à une menace à la vie ou à une blessure grave (Smith, Veenhuis et MacCormack 2000, American Psychiatric Association 1994 citée par Ursano, Fullerton et Norwood 2003). Il peut affecter une personne ou une communauté (population). Lorsqu'il affecte une communauté, on peut parler de désastre si l'événement traumatique dépasse les capacités d'interventions des institutions en place, des services de santé et des services sociaux et requiert des mois ou des années aux personnes et communautés pour récupérer. Un événement traumatique peut aussi être intentionnel (ex. : viol) ou non intentionnel (ex. : accident, maladie infectieuse grave). De même, un événement traumatique dans une communauté (un désastre) peut être intentionnel ou d'origine humaine (ex. : terrorisme biologique avec le charbon en 2001 aux États-Unis, guerre) ou naturel (ex. : épidémie, tremblement de terre, inondation) (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

Un événement terroriste de grande ampleur est un type particulier de désastre. Il est causé par l'humain avec une intention de violence interpersonnelle. Le terrorisme peut se distinguer des autres désastres d'origine humaines (désastres technologiques) par l'omniprésence de la peur, une perte de confiance dans les institutions, le caractère imprévisible de la menace et par l'expérience persistante d'une perte du sentiment de sécurité. La libération d'un gaz neurotoxique dans le métro de Tokyo et les attaques par le charbon aux États-Unis démontrent la capacité particulière des armes chimiques ou biologiques à créer la peur et le désordre social. Les attaques américaines par le charbon ont forcé la désertion des bâtiments commerciaux et publics, perturbé la distribution du courrier, occasionné des conflits sociaux, entraîné la peur, l'anxiété et l'inquiétude

malgré le fait qu'elles ont causé beaucoup moins de victimes que les accidents de voiture pour la même période. Les événements terroristes ont donc un impact considérable sur nos croyances et nos valeurs et engendrent de fortes réponses psychologiques et sociales individuelles et communautaires (Jernigan et autres 2001, CDC 2001, Reissman et autres 2004, Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

Vivre avec un sentiment d'incertitude peut être la source d'un stress important. C'est le cas des individus exposés au terrorisme biologique puisqu'il peut être difficile de définir s'il y a eu exposition ou non et de préciser l'ampleur de l'exposition et les conséquences médicales à court et à long terme – apparition ou non d'une maladie, sévérité de la maladie, risque de décès, risque de séquelles (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

## **9.2 Conséquences psychosociales du terrorisme**

Qu'il s'agisse d'une nation qui tente d'imposer son autorité et son contrôle, d'un groupe religieux révolutionnaire ou d'un groupe politique fanatique, le but visé par les terroristes est de modifier le comportement des individus par la peur, la terreur et la mort. Le terrorisme détruit le sentiment de sécurité et induit la terreur chez les individus, les communautés et nations. Une menace perçue comme élevée, une perte de contrôle, l'impossibilité de prédire les événements et un grand nombre de victimes sont des facteurs associés au risque le plus élevé de morbidité psychiatrique (Smith, Veenhuis et MacCormack 2000, APA 1994 cité par Ursano, Fullerton et Norwood 2003). Un événement terroriste a donc la capacité de générer un stress psychologique puissant (Holloway et autres 1997, Ursano, Fullerton et Norwood 2003). Dans la région la plus affectée de l'attaque du 11 septembre, on a estimé que 17, 3 % de la population souffrait d'un syndrome de stress post traumatique ou d'une dépression (Galea et autres 2002). Dans une étude nationale effectuée un à deux mois après l'attaque du 11 septembre à New York, les taux de syndrome de stress post traumatique étaient de 11, 2 % dans la ville de New York, de 2,7 % à Washington D.C., de 3,6 % dans d'autres régions métropolitaines et de 4 % dans le reste des États-Unis (Schlenger et autres 2002). Le syndrome de stress post traumatique n'est, cependant, pas la seule pathologie associée au terrorisme. Les individus exposés au terrorisme sont aussi à risque élevé de dépression, d'anxiété généralisée, de trouble panique ou d'abus de substances (Holloway et autres 1997, Ursano, Fullerton et Norwood 2003). Plus généralement, la colère, l'incrédulité, la tristesse, l'anxiété, la peur, l'irritabilité, des troubles du sommeil, une augmentation de la consommation de cigarettes, d'alcool ou de caféine sont souvent rapportés. Pour la plupart des individus, les symptômes psychologiques post traumatiques sont transitoires. L'exposition aux médias peut avoir un effet réassurant ou menaçant. Il peut être utile de limiter l'exposition aux médias pour minimiser les effets perturbateurs, particulièrement chez les enfants (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

Les personnes à risque élevé de morbidité psychosociales sont les victimes, la famille des victimes, les premiers répondants et ceux qui fournissent le support aux victimes et à leurs familles. Les policiers, le personnel ambulancier et les premiers répondants qui fournissent l'aide aux victimes ou qui les évacuent pour les soins médicaux, le personnel hospitalier qui soignent les victimes sont des groupes qui doivent avoir la possibilité de comprendre les événements, de connaître les réactions habituelles et qui devraient recevoir de l'information sur quand et comment obtenir de l'aide au besoin. Par exemple, la sur identification avec les victimes (« j'aurais pu être une victime »), la douleur et la tristesse peut prolonger la peur et causer des « victimes silencieuses ». Des répondants bien renseignés peuvent être attentifs à ces éléments et recevoir l'aide appropriée au besoin (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

### **9.3 Conséquences communautaires du terrorisme**

Le terrorisme est un événement qui peut dépasser la capacité de réponse des ressources locales et menacer les fonctions et la sécurité d'une communauté. Avec la présence médiatique et la communication instantanée, la nouvelle de l'événement terroriste est disséminée autour du globe, en temps réel. L'influx marqué des représentants des médias est souvent perçu comme intrusive et insensible. La communauté est le plus souvent dans un état élevé d'anxiété et de peur. Des rumeurs circulent dans la communauté sur les circonstances de l'événement et la réponse des autorités. Avec le temps, la colère peut apparaître dans la communauté. On peut rechercher un bouc émissaire, une personne responsable pour le manque de préparation ou la réponse jugée inadéquate. Les responsables politiques, les policiers, les pompiers et d'autres dirigeants sont souvent les cibles de ces forts sentiments. Un sentiment d'hyper vigilance et une perte du sentiment de sécurité peut persister sur une période prolongée pendant que la communauté tente de reprendre le cours normal de la vie (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

### **9.4 Communication du risque**

L'évaluation personnelle d'un risque ou d'une menace est basée sur notre sentiment de contrôle vis-à-vis de ce risque et sur notre niveau de connaissance ou sur son caractère familier ou non. La peur, l'incertitude et la stigmatisation sont des réponses fréquentes après un événement terroriste. La peur nécessite une éducation sur le risque réel et sur les façons de le réduire de façon à augmenter le sentiment de contrôle (Slovic 1987, Glanz et Yang 1996). La peur de la contagion peut diminuer la cohésion dans la communauté en accentuant la peur de l'autre et le besoin d'identifier et parfois de stigmatiser les personnes exposées ou les victimes (Le Guerrier, Pilon et Gaulin 1997).

La peur d'avoir été exposé à une arme biologique peut amener la consultation de centaines voire des milliers de personnes et la congestion des soins de santé et des centres hospitaliers. Les ressources nécessaires peuvent être importantes et le degré d'incertitude associé à une exposition biologique peut aussi amplifier considérablement ce phénomène. Le triage des personnes anxieuses et en détresse est essentiel pour assurer les soins appropriés aux victimes qui nécessitent des soins médicaux immédiats (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

Il est donc essentiel qu'une information claire et précise circule entre les autorités médicales, de santé publique, gouvernementales et la population en général au moment d'un événement terroriste. Pour les autorités médicales et de santé publique, le défi d'expliquer et de décrire le risque à la population en général est extrêmement important puisqu'il est difficile de traduire simplement des informations scientifiques et de concilier clairement à l'intention du public les appréciations conflictuelles du risque par les experts, les opinions divergentes des communicateurs sur les messages à livrer, les désaccords et les incertitudes sur l'étendue du risque et finalement sur la réponse et l'intervention appropriée. Une information simple, claire, véridique, régulièrement mise à jour, acheminée par plusieurs voies de communication et provenant d'une autorité crédible diminue les risques de désinformation et de réactions négatives du public (Covello 1995, Glanz et Yang 1996, Edwards, Elwyn et Mulley 2002).

### **9.5 De l'importance d'inclure un volet psychosocial dans un plan de réponse au terrorisme**

La médecine préventive nous permet de comprendre, de conceptualiser et d'organiser une réponse appropriée à des éclosions de maladies infectieuses. De même, elle permet aussi de comprendre et d'organiser une réponse appropriée aux réactions comportementales et psychosociales. En effet, on peut distinguer un agent agresseur (l'agent pathogène dans le cas

d'une maladie infectieuse et les événements difficiles avec leurs répercussions psychologiques, physiologiques et sociales dans le cas des réactions comportementales), la source de l'exposition (événement terroriste) et les personnes exposées (Ursano, Fullerton et Norwood 2003).

Il est possible de réduire le risque de morbidité, de troubles d'adaptation, de détresse et de maladie mentale par la prévention primaire (pré événement), secondaire (événement) et tertiaire (post événement). Des interventions pré événement peuvent diminuer le risque d'exposition à l'agent biologique (ex. : planification et exercices suite à l'installation d'un détecteur automatisé de spores de charbon dans un entrepôt postal) ou sa sévérité (ex. : si un signal positif survient, la prophylaxie post exposition est administré rapidement dans le but de prévenir le charbon respiratoire) et font partie indirectement d'une planification de santé mentale. Les interventions précoces de santé mentale ont pour but de minimiser l'exposition à l'événement traumatique et de renseigner sur les réponses normales à un traumatisme et au terrorisme. Il est donc important d'inclure une composante psychosociale dans la planification d'un plan d'urgence infectieuse (Holloway et autres 1997, Ursano, Fullerton et Norwood 2003, Laurendeau et autres 2002). **Les stratégies d'éducation et de communication s'avèrent très importantes à développer du point de vue de la santé publique afin de minimiser les impacts psychosociaux des situations de crise, comme le terrorisme biologique, sur une population. Ces stratégies ont pour but d'atténuer la détresse psychologique et de renforcer la capacité d'adaptation des personnes exposées et de la population en général** (Laurendeau et autres 2002).

## CONCLUSION

Le charbon peut être utilisé par des terroristes comme arme biologique pour produire une maladie grave et des décès. La libération intentionnelle d'un aérosol de spores de charbon, quoique peu probable, constitue pour plusieurs auteurs une menace dont les effets potentiels seraient catastrophiques. L'apparition de plusieurs cas de charbon respiratoire suite à un acte de terrorisme biologique produirait une crise d'une ampleur inégalée. Les conséquences humaines, médicales et économiques pourraient être considérables et excéder notre capacité à y faire face. L'utilisation de spores de charbon dans un édifice ou dans un lieu public est une menace plus probable. Les menaces d'exposition à un aérosol de charbon et les canulars sont maintenant fréquemment rapportés. L'expérience américaine de 2001 a malheureusement montré la réalité d'une attaque biologique par le charbon et la difficulté pour les autorités de santé publique et ses partenaires d'y répondre lorsque les connaissances sont incomplètes et le niveau de complexité et d'incertitude est élevé. Néanmoins, beaucoup de progrès ont été accomplis car nous avons acquis des connaissances tout particulièrement sur le comportement des spores de charbon dans l'environnement, le diagnostic et le traitement des cas infectés, la prophylaxie des personnes exposées, la décontamination de l'environnement et la gestion de ce type de crise.

Sans que l'on sous-estime la menace d'un incident bio terroriste, la probabilité qu'un événement de grand ampleur survienne est réduite par les difficultés techniques et opérationnelles considérables à résoudre. Par contre, l'expérience américaine des dernières années montre que la volonté d'utiliser les substances biologiques - le charbon en particulier – pour menacer une population civile est un problème sérieux qui interpelle plusieurs acteurs régionaux et provinciaux et qui mérite l'attention des autorités de santé publique. La planification et la préparation des autorités de santé publique constituent donc des étapes incontournables. Dans le but de faciliter le travail des directions de santé publique, une deuxième partie décrit la réponse que les autorités de santé publique, en collaboration avec ses partenaires, doivent amorcer en présence d'une exposition confirmée à des spores de charbon ou en présence d'un cas déclaré de charbon.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ABRAMOVA, F.A., ET AUTRES (1993). « Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak of 1979 », *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 90, p. 2291-2294.

ACHA, P.N., ET B. SZYFRES (1989). « Fièvre charbonneuse », dans *Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux*, France, Office international des épizooties, p. 66-72.

AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION (APHA 2000). « Anthrax », dans *Control of Communicable Diseases Manual*, Washington, D.C., p. 20-25.

ASSOCIATION FOR PROFESSIONALS IN INFECTION CONTROL AND EPIDEMIOLOGY AND CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (APIC-CDC 1999). « Bioterrorism readiness plan : a template for healthcare facilities », adresse URL : <http://apic.org>, page consultée 2000/05/18.

ATLAS, R.M. (2002). « Bioterrorism : from threat to reality », *Annual review in microbiology*, vol. 56, p. 167-185.

BARAKAT, L.A. ET AUTRES (2002). « Fatal inhalational anthrax in a 94-year-old Connecticut woman », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no 7, p. 863-868.

BALE, M.E. ET AUTRES (2002). « Epidemiologic response to anthrax outbreaks: field investigations, 1950-2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p. 1163-1174.

BARTLETT, J.G. ET AUTRES (2002). « Management of anthrax », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 35, p. 851-858.

BELL C.A. ET AUTRES (2002). « Detection of *Bacillus anthracis* DNA by LightCycler PCR », *Journal of clinical microbiology*, vol. 40, n° 8, 2897-2902.

BIGHAM M (2001). « Anthrax threats – Canada (British Columbia) ». adresse URL : <http://www.promedmail.org>, page consultée 2001/01/31.

BLANK, S., L.C. MOSKIN ET J.R. ZUCKER (2003). « An ounce of prevention is a ton of work: mass antibiotic prophylaxis for anthrax, New York City, 2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 9, n° 6 (juin), p. 615-622.

BORIO, L. ET AUTRES (2001). « Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 20, 2554-2559.

BRACHMAN, P.S. ET AUTRES (1960). « An epidemic of inhalation anthrax : the first in the twentieth century. II. Epidemiology », *American Journal of Hygiene*, vol. 72, p. 6-23.

BRACHMAN, P.S. et A.M. FRIEDLANDER (1980). « Inhalation anthrax », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 353, p. 83-93.

BRACHMAN P.S., ET A. M. FRIEDLANDER. (1999). « Anthrax », dans S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, (sous la dir.), *Vaccines*, 3<sup>ème</sup> édition, W.B. Saunders Company, Philadelphie, p. 629-637.

BRACHMAN P.S., A. M. FRIEDLANDER ET J.D. GRABENSTEIN (2004). « Anthrax vaccine », dans S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, (sous la dir.), *Vaccines*, 4<sup>ème</sup> édition, W.B. Saunders Company, Philadelphie, p. 887-903.

BROOKMEYER, R. ET AUTRES (2001). « The statistical analysis of truncated data : application to the Sverdlovsk anthrax outbreak », *Biostatistics*, vol. 2, n° 2, p. 233-247.

BROOKMEYER, R., E. JOHNSON, R. BOLLINGER (2003). « Modeling the optimum duration of antibiotic prophylaxis in an anthrax outbreak », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no 17, p. 10129-10132.

BRYDEN J. (1989). *Deadly Allies : Canada's Secret War, 1937-1947*, McClelland & Stewart Inc., Toronto, Ontario, 314 p.

BUSH, L.M. ET AUTRES (2001). « Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States », *New England Journal of Medicine*, Vol. 345, n° 22, p. 1607-1610.

CARTER, T. (2004). « The dissemination of anthrax from imported wool: Kidderminster 1900-14 », *Occupational and Environmental Medicine Journal*, vol. 61, n° , p. 103-107.

CIESLAK, T.J., ET E.M. EITZEN (1999). « Clinical and epidemiologic principles of anthrax », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 5, n° 4, p. 552-555.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 1997). « Case definitions for infectious conditions under public health surveillance », *Mortality and Morbidity Weekly* , vol. 46, n° RR-10, p. 1-57.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 1999). « Bioterrorism alleging use of anthrax and interim guidelines for management – United States », *Mortality and Morbidity Weekly Report*, vol. 48, n° 4, p. 69-74.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2000a). « Biological and chemical terrorism : strategic plan for preparedness and response », *Mortality and Morbidity Weekly* , vol. 49, n° RR-4, p. 1-14.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2000b). « Basic laboratory protocols for the presumptive identification of *Bacillus anthracis* », adresse URL : <http://www.bt.cdc.gov/documents/biological/B.anthraxisv8BasicProtocol.doc> , page consultée 2000/04/04.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001a). « Update : Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, october, 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 41 (19 octobre), p. 889-893.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001b). « Update : Investigation of bioterrorism-related anthrax, 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 45 (16 novembre), p.1008-1010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001c). « Update : investigation of bioterrorism-related anthrax – Connecticut, 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 48 (7 décembre), p. 1077-1079.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001d). « Use of anthrax vaccine in the United States : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 49, n° RR-15, p. 1-20.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001e). « Interim guidelines for investigation of and response to *Bacillus anthracis* exposures », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 44 (9 novembre), p.987-990.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001f). « Update : investigation of bioterrorism-related anthrax and adverse events from antimicrobial prophylaxis », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 44 (9 novembre), p.973-976.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001g). « Evaluation of *Bacillus anthracis* contamination inside the Brentwood mail processing and distribution center – District of Columbia, october 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 50 (21 décembre), p. 1130-1133.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001h). « Additional options for preventive treatment for persons exposed to inhalational anthrax », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 50 (21 décembre) , p. 1142, 1151.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001i). CDC responds :Update on options for preventive treatment for persons at risk for inhalational anthrax, dec 21, 2001 [Webcasts], Carolina School of Public Health, Adresse URL : <http://www.sph.unc.edu/about/webcasts/>, Date de consultation : 2002/03/11.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001j). CDC responds :Treatment options for postal and other workers exposed to anthrax [Webcasts], Carolina School of Public Health, Adresse URL : <http://www.sph.unc.edu/about/webcasts/>, Date de consultation : 2002/03/18.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001k). « Update : investigation of bioterrorism-related anthrax and Interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 42 (26 octobre), p.909-919.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001l). « Interim recommendations for antimicrobial prophylaxis for children and breastfeeding mothers and treatment of children with anthrax », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 45 (16 novembre), p.1014-1016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001m). « Update : Investigation of bioterrorism-related inhalational anthrax – Connecticut, 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 47 (30 novembre), p.1049-1051.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001n). « Update : Investigation of bioterrorism-related anthrax and adverse events from antimicrobial prophylaxis », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 44 (9 novembre), p.973-976.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001o). « Considerations for distinguishing influenza-like illness from inhalational anthrax », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 44 (9 novembre), p.984-986.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2001p). « Update : investigation of anthrax associated with intentional exposure and Interim public health guidelines, october 2001 », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 50, n° 41 (19 octobre), p.889-893.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION ET J.L. GERBERDING (2002). Options for preventing anthrax after exposure : summary for clinicians and public health officials, CDC, Adresse URL : [www.bt.cdc.gov/documentsapp/antrax/2212001/PreventiveTreatmentSummaryTreatmentOptions.pdf](http://www.bt.cdc.gov/documentsapp/antrax/2212001/PreventiveTreatmentSummaryTreatmentOptions.pdf) , Date de consultation : 2002/03/14.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2002a). « Use of anthrax vaccine in response to terrorism : supplemental recommendations of the advisory committee on immunization practices », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 51, n° 45 (15 novembre), p.1024-1026.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2004). « Medical examiners, coroners, and biologic terrorism: a guidebook for surveillance and case management», *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 53, n° RR-8 (11 juin), p. 1-36.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC 2004a). « Responding to detection of aerosolized *Bacillus anthracis* by autonomous detection systems in the workplace », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 53 (Early release) (30 avril), p. 1-11.

CENTER FOR CIVILIAN BIODEFENSE STRATEGIES (CCBS 1999). « CDC ranks bioagents in terms of public health threat », *Biodefense Quarterly*, vol. 1, no 2, Adresse URL: [www.hopkins-biodefense.org/pages/news/quarter.html](http://www.hopkins-biodefense.org/pages/news/quarter.html) page consultée le: 200/01/12.

CENTER FOR INFECTIOUS DISEASE RESEARCH & POLICY / INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (CIDRAP/IDSA 2003). « Anthrax: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology, diagnosis, treatment, and prophylaxis », adresse URL: [www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/antrax/biofacts/antraxfactsheet.html](http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/bt/antrax/biofacts/antraxfactsheet.html) , page consultée le: 2003/10/07.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION ET IMMUNETICS (2004). « CDC collaboration yields new test for anthrax », adresse URL: [www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r040607.htm](http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r040607.htm), page consultée le: 2004/08/19.

COKER, P.R. ET AUTRES (2003). « *Bacillus anthracis* virulence in guinea pigs vaccinated with anthrax vaccine adsorbe dis linked to plasmid quantities and clonality », *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 41, n° 3, p. 1212-1218.

COLE L.A. (2000). « Bioterrorism threats : Learning from inappropriate responses », *Journal of Public Health Management Practice*, vol. 6, n° 4, p. 8-18.

COVELLO, V.T. (1995). « Communication et perception des risques », *Revue canadienne de santé publique*, vol. 86, n° 2, p. 80-82.

DE, B.D. ET AUTRES (2002). « Two-component direct fluorescent-antibody assay for rapid identification of *Bacillus anthracis* », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p. 1060-1065.

DEWAN, P.K. ET AUTRES (2002). « Inhalational anthrax outbreak among postal workers, Washington, D.C., 2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1066-1072.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE (DGSPSP 2001). « Le bioterrorisme et la santé publique », 27-28 mars 2000, Ottawa, adresse URL : [http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/osh/bioter\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/osh/bioter_f.html) , page consultée : 2001/03/02.

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION ET DE LA SANTÉ PUBLIQUE (DGSPSP 2002). « Définition de cas des maladies faisant l'objet d'une surveillance nationale : ajout des maladies associées à des agents bioterroristes potentiels », *Relevé des maladies transmissibles au Canada*, vol. 28, n° 21, p. 173-178.

DIXON T.C., ET AUTRES (1999). « Anthrax », *New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 11, p. 815-826.

DRAGON D.C. ET AUTRES (1999). « A review of anthrax in Canada and implications for research on the disease in northern bison », *Journal of Applied Microbiology*, vol. 87, p. 208-213.

DULL, P.M. ET AUTRES (2002). « *Bacillus anthracis* aerosolization associated with a contaminated mail sorting machine », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1044-1047.

EDWARDS, A., G. ELWYN ET A. MULLEY (2002). « Explaining risks : turning numerical data into meaningful pictures », *British Medical Journal*, vol. 324, (6 avril), p. 827-830.

EITZEN E.M. (1999). « Education is the key to defense against bioterrorism », *Annals of emergency medicine*, vol. 34, n° 2, p. 221-223.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA 2004). « Anthrax, EPA's role in responding to anthrax contamination, general information, response updates, technical information », adresse URL: [www.epa.gov/cgi-bin/epaprintonly.cgi](http://www.epa.gov/cgi-bin/epaprintonly.cgi), pages consultées: 2004/01/05.

FENNELLY, K.P. ET AUTRES (2004). « Airborne infection with *Bacillus anthracis* – from mills to mail », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10, n° 6, p. 996-1001.

FREEDMAN, A. ET AUTRES (2002). « Cutaneous anthrax associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7-month-old infant », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 7p. 869-874.

FRIEDLANDER, A.M. ET AUTRES (1993). « Post-exposure prophylaxis against experimental inhalation anthrax », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 167, p. 1239-1242.

FRIEDLANDER, A.M. (1997). « Anthrax », dans F.R. Sidell, E.T. Takafuji, et D.R. Franz (sous la dir. de), *Textbook of military medicine*, Washington, D.C., Office of the Surgeon General at TMM publications, p. 467-478.

FRIEDLANDER, A.M., P.R. PITTMAN, ET G.W. PARKER (1999). « Anthrax vaccine. Evidence for safety and efficacy against inhalational anthrax », *Journal of the American Medical Association*, vol. 282, no , p. 2104-2106.

FRIEDLANDER, A. M. (2000). « Anthrax : clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat », *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, vol. 20, p. 335-349.

GALEA, S., ET AUTRES (2004). « Psychological sequelae of the september 11 terrorist attacks in New York City », *New England Journal of Medicine*, vol. 346, n° 13, p. 982-987.

GLANZ, K. ET H. YANG (1996). « Communicating about risk of infectious diseases », *Journal of the American Medical Association*, vol. 275, n° 3, p. 253-256.

GREGORY SMITH, C., P.E. VEENHUIS ET J.N. MACCORMACK (2000). « Bioterrorism: a new threat with psychological and social sequelae », *North Carolina Medical Journal*, vol. 61, n° 3, p. 150-163.

GROUPE DE TRAVAIL SUR LES DÉFINITIONS NOSOLOGIQUES (MSSS 2004). « Le charbon », dans, *Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec : définitions nosologiques*, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, 51 pages.

GROUPE DE TRAVAIL SUR LES MALADIES QUARANTENAIRES ET LE PLAN D'URGENCE QUÉBÉCOIS (MSSS 1999). *Plan Québécois des urgences infectieuses : maladies à surveillance extrême*, Québec, Ministère de la Santé et des Services sociaux, p. 1-59.

GUILLEMIN, J. (1999). *Anthrax : The investigation of a deadly outbreak*, Berkeley, University of California Press, 321p.

HANNA, P.C., D. ACOSTA, ET R.J. COLLIER (1993). « On the role of macrophages in anthrax », *Proceedings of national academy of sciences*, vol. 90, p. 10198-10201.

HANNA, P.C. ET J.A.W. IRELAND (1999). « Understanding *Bacillus anthracis* pathogenesis », *Trends in microbiology*, vol. 7, n° 5, p. 180-182.

HARTLEY, D.M. ET C.J. PETERS (2003). « Aerosols from insect control measures show dangers of bioterrorism », *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science*, vol. 1, n° 3, p. 221-222.

HENDERSON, D.W. ET AUTRES (1956). « Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey », *Journal of Hygiene*, vol. 54, p. 28-36.

HOFFMASTER, A. R. ET AUTRES (2002). « Evaluation and validation of real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis* », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, 1178-1182.

HOFFMASTER, A. R. ET AUTRES (2002a). « Evaluation and validation of real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis* : supplement », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, Supplément disponible en ligne seulement à l'adresse URL: [www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no10/02-0393sup.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no10/02-0393sup.htm), page consultée 2004/08/10.

HOLLOWAY, H.C. ET AUTRES (1997). « The threat of biological weapons: prophylaxis and mitigation of psychological and social consequences », *Journal of the American Medical Association*, vol. 278, n° 5, p. 425-427.

HSU, V.P. ET AUTRES (2002). « Opening a *Bacillus anthracis* – containing envelope, Capital Hill, Washington, D.C. : the public health response », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1039-1043.

INGLESBY, T.V., ET AUTRES (1999). « Anthrax as a biological weapon : medical and public health management [consensus statement] », *Journal of American Medical Association*, vol. 281, n° 18, p. 1735-1745.

INGLESBY, T.V. (1999). « Anthrax : a possible case history », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 5, p. 556-60.

INGLESBY, T.V. ET AUTRES (2002). « Anthrax as a biological weapon, 2002 : Update recommendations for management [consensus statement] », *Journal of American Medical Association*, vol. 287, n° 17, p. 2236-2252.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM 2002). « The anthrax vaccine. Is it safe ? Does it work ? », adresse URL : [www.nap.edu/html/anthrax/index.html](http://www.nap.edu/html/anthrax/index.html). page consultée 2002/06/05.

JACKSON, P.J., ET AUTRES (1998). « PCR analysis of tissue samples from the 1979 Sverdlovsk anthrax victims : The presence of multiple *Bacillus anthracis* strains in different victims », *Proceedings of national academy of sciences*, vol. 95, p. 1224-1229.

JEFFERDS, M.D. ET AUTRES (2002). « Adherence to antimicrobial inhalational anthrax prophylaxis among postal workers, Washington, D.C., 2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1138-1144.

JERNIGAN, J.A. et autres (2001). « Bioterrorism-related inhalational anthrax : the first 10 cases reported in the United States », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 7, n° 6, p. 933-944.

JERNIGAN, D.B. et autres (2002). « Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001 : epidemiologic findings », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p. 1019-1027.

JOELLENBECK, L.M. ET AUTRES (EDS) (2002). *The anthrax vaccine : is it safe? Does it work?* Washington, D.C., National Academy Press.

KANADALI, A., M.A. TASYARAN, S. KADANALI (2003). « Anthrax during pregnancy: case reports and review », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, n° 10, p. 1343-1346.

KAUFMAN, A.F., M.I. MELTZER, ET G.P. SCHMID (1997). « The economic impact of a bioterrorist attack : are prevention and post attack intervention programs justifiable ? », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 3, n° 2, p.83-94.

KEIM, M., ET A.F. KAUFMANN (1999). « Principles for emergency response to bioterrorism », *Annals of Emergency Medicine*, vol. 34, n° 2, p.177-182.

KEIM, P. ET AUTRES (2001). « Molecular investigation of the Aum Shinrikyo anthrax release in Kameido, Japan », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 39, n° 12, p. 4566-4567.

KOURNIKAKIS, B. et autres (2001). Risk assessment of anthrax threat letters, TR-2001-048, Defense Research Establishment Suffield. 20 pages.

KUEHNERT, M.J.. ET AUTRES (2003). « Clinical features that discriminate inhalational anthrax from other acute respiratory illnesses », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 36, p. 328-336.

JOLY, J. M. LORANGE (2001). *Bacillus anthracis : Aspects de laboratoire*, Laboratoire de santé publique du Québec, texte présenté à une formation de la Direction de santé publique de Montréal-Centre, 4 et 6 décembre.

LORANGE, M (2004). *Gestion des colis suspects*, Laboratoire de santé publique du Québec, texte présenté dans *Gestion des colis suspects : réponse intégrée à la menace terroriste : cahier du participant*, Formation de l'Institut national de santé publique, Montréal, 5 mai.

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX (MSSS 2001). Surveillance des maladies à déclaration obligatoire au Québec : Définitions nosologiques, p. 15.

LABORATOIRE DE LUTTE CONTRE LA MALADIE (LLCM 1996). « Lignes directrices en matière de biosécurité en laboratoire », Ottawa, Ontario, Bureau de biosécurité, 94 p.

LABORATOIRE DE LUTTE CONTRE LA MALADIE (LLCM 1999a). « Guide de prévention des infections : lavage des mains, nettoyage, désinfection et stérilisation dans les établissements de santé », *Rapport des Maladies Transmissibles au Canada*, vol. 24, n° S8, 41p.

LABORATOIRE DE LUTTE CONTRE LA MALADIE (LLCM 1999b). « Guide de prévention des infections : pratiques de base et précautions additionnelles visant à prévenir la transmission des infections dans les établissements de santé », *Rapport des Maladies Transmissibles au Canada*, vol. 25, n° S4, 157p.

LABORATOIRE DE LUTTE CONTRE LA MALADIE (LLCM 2000). « Fiche technique santé – sécurité – matières infectieuses, section 1 – agents infectieux », adresse URL : <http://hwcweb.hwc.ca/hpb/lcdc/biosafety/msds12f.html>, page consultée 2000/05/01.

LABORATOIRE DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC / INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC (LSPQ/INSPQ 2001). « Protocole de base à l'intention des laboratoires cliniques pour identification éventuelle de *Bacillus anthracis* », Sante-Anne-de-Bellevue, Québec, Institut national de santé publique du Québec, 15 pages.

LAGUË, J, M. TREMBLAY M, ET G. TRUDEAU (1987). « Le charbon », dans *Les zoonoses et les travailleurs*, Montréal, Hôpital Saint-Luc, Département de santé communautaire, p. 1-5.

LANE, C.H. ET A.S. FAUCI (2001). « Bioterrorism on the home front : a new challenge for American medicine », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 20, p. 2597-2599.

LAURENDEAU, M.C. ET AUTRES (2002). *L'intervention psychosociale d'urgence en santé publique*, Unité Écologie humaine et sociale, Direction de santé publique de Montréal, 20 pages.

LEGRIS, M., L. MÉNARD ET A. ST-JACQUES (2003). *Bacillus anthracis ; Efficacité de la décontamination : Guide d'échantillonnage visant à assurer que le site soit décontaminé* [Document de travail], Direction de santé publique de Québec, CSST et Direction de santé publique de Mauricie et Centre-du-Québec, 18 p.

LE GUERRIER, P.A. PILON ET C. GAULIN (1997). « La peur de la contagion : comprendre pour mieux intervenir », *Le Médecin du Québec*, Vol. 39, n° 9 (septembre), p. 97-103.

LE GUERRIER, P. (2001). *La réponse de santé publique à un acte de bioterrorisme* [Document de travail], Direction de santé publique de Montréal, Collection Bioterrorisme, 151 p.

LEVIN, D.B. ET G.V. DE AMORIM (2003). « Potential for aerosol dissemination of biological weapons : lessons from biological control of insects », *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice, and science*, vol. 1, n° 1, p. 37-42.

LEW, D.P. (2000). « *Bacillus anthracis* (anthrax) », dans G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, (sous la dir.), *Principles and practice of infectious diseases*, Churchill-Livingstone, Philadelphie, p. 2215-2220.

LINCOLN, R.E. ET AUTRES (1965). « Role of the lymphatics in the pathogenesis of anthrax », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 115, p. 481-494.

MARSHALL LYON, G. ET AUTRES (1999). « Public health response to bioterrorism threats with anthrax in the United States », dans *48<sup>th</sup> annual epidemic intelligence service (EIS) conference*, CDC, Atlanta, 19-23 avril, p. 13.

MAYER, T.A. et autres (2001). « Clinical presentation of inhalational anthrax following bioterrorism exposure », *Journal of the American Medical Association*, vol. 286, n° 20, p. 2549-2553.

MESELSON, M. ET AUTRES (1994). « The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979 », *Science*, vol. 266, 18 nov. , p. 1202-1208.

MEYERHOFF, A. ET AUTRES (2004). « US Food and Drug Administration approval of ciprofloxacin hydrochloride for management of post exposure inhalational anthrax », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39 (1<sup>er</sup> août), p. 303-308.

MINA, B. ET AUTRES (2002). « Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City », *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, no 7, p. 858-862.

MONOGRAPHIE DU ANTHRAX VACCINE ADSORBED (BIOTHRAX®), BioPort Corporation, 31 janvier 2002, 7 pages.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS 1970). *Health aspects of chemical and biological weapons : report of a WHO group of consultants*, Organisation Mondiale de la Santé, Genève, p. 1-132.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS 2004). *Public health response to biological and chemical weapons : WHO guidance*, second edition of *Health aspects of chemical and biological weapons : report of a WHO group of consultants* (OMS 1970), Organisation Mondiale de la Santé, Genève, p. 1-340.

NASS, M. (1992). « Anthrax epizootic in Zimbabwe, 1978-1980 : due to deliberate spread ? », *Physicians for social responsibility quarterly*, vol. 2, n° 4, p. 198-209.

NASS, M. (1999). « Anthrax vaccine : model of a response to the biologic warfare threat », *Infectious disease clinics of North America*, vol. 13, n° 1, p. 187-208.

PARTRIDGE, R., J. ALEXANDER, T. LAWRENCE ET S. SUNER (2003). « Medical counterbioterrorism : the response to provide anthrax prophylaxis to New York City US postal service employees », *Annals of Emergency Medicine*, vol. 41, n° 4, p. 441-446.

PERKINS, B.A., T. POPOVIC ET K. YESKEY (2002). « Public health in the time of bioterrorism », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1015-1017.

PETERS, C.J. ET D.M. HARTLEY (2002). « Anthrax inhalation and lethal human infection », *The Lancet*, vol. 359, 23 février, p.710-711.

PILE, J.C., et autres (1998). « Anthrax as a potential biological warfare agent », *Annals of Internal Medicine*, vol. 158, 9 mars, p. 429-434.

PITTMAN, P.R. et autres (2002). « Anthrax vaccine : immunogenicity and safety of a dose-reduction, route-change comparison study in humans », *Vaccine*, vol. 20, p. 1412-1420.

POMERANTSEV, A.P. ET AUTRES (1997). « Expression of cereolysine AB genes in *Bacillus anthracis* vaccine strain ensures protection against experimental hemolytic anthrax infection », *Vaccine*, vol. 15, n° 17/18, p. 1846-1850.

QUINN C.P. ET AUTRES (2002). « Specific, sensitive, and quantitative enzyme-linked immunosorbent assay for human immunoglobulin G antibodies to anthrax toxin protective antigen », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p. 1103-1110.

QUINN C.P. ET AUTRES (2004). « Immune response to *Bacillus anthracis* protective antigen in patients with bioterrorism related cutaneous or inhalation anthrax », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 190 (1<sup>er</sup> octobre), p. 1228-1236.

REISSMAN ET AUTRES (2004). « One-year health assessment of adult survivors of *Bacillus anthracis* infection », *Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no 16, p. 1994-1998.

RUTALA, W.A. ET D.J. WEBER (2004). « Disinfection and sterilization in health care facilities: what clinicians need to know », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39 (1<sup>er</sup> septembre), p. 702-709.

SCHLENGER, W.E. ET AUTRES (2002). « Psychological reactions to terrorist attacks: Findings from the national study of Americans' reactions to September 11 », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 5, p. 581-588.

SIRISANTHANA T. ET A.E. BROWN (2002). « Anthrax of the gastrointestinal tract », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 7, p.649-651.

SLOVIC, P. (1987). « Perception of risk », *Science*, vol. 236 (17 avril), p. 280-285.

SHEPARD, C.W. ET AUTRES (2002). « Antimicrobial postexposure prophylaxis for anthrax : adverse events and adherence », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1124-1132.

TAKAHASHI, H. ET AUTRES (2004). « *Bacillus anthracis* incident, Kameido, Tokyo, 1993 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10, n° 1, p.117-120.

THE CITY OF NEW YORK (NYC DOH 1999). *Medical treatment and response to suspected anthrax : information for health care providers during biologic emergencies* [draft], New York, Department of health, Bureau of communicable disease, 15 août, p.1-18.

TESHALE, E.H. ET AUTRES (2002). « Environmental sampling for spores of *Bacillus anthracis* », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1083-1087.

TRAEGER, M.S. ET AUTRES (2002). « First case of bioterrorism-related inhalation anthrax in the United States, Palm Beach County, Florida, 2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1029-1034.

TURNBULL, P.C.B., ET, J.C. KRAMER (1995). « *Bacillus* », dans P.R. Murray, E.J. Barron, M.A. Pfaffer, F.C. Tenover, R.H. Yolken, (sous la dir.), *Manual of microbiology*, American Society for microbiology, Washington, D.C., 6ième édition, p. 349-356.

TURNBULL, P.C.B. (1998). *Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals*, Genève, Suisse: Organisation mondiale de la santé, 3e édition, 109 pages.

TURNBULL, P.C.B (2000). « Current status of immunization against anthrax : old vaccines may be here to stay for a while », *Current opinion in infectious diseases*, vol. 13, p. 113-120.

TVA (2001). « Une lettre contenant des bactéries force la fermeture d'un édifice gouvernemental à Ottawa », adresse URL : <http://archives.infinet.net/textecomplet/2001/01/20010131-141627.html>, page consultée 2001/01/31.

URSANO, R.J., C.S. FULLERTON ET A.E. NORWOOD (2004). *Bioterrorism :psychological and public health interventions*, Cambridge University Press, United Kingdom, 343 pages.

URSANO, R.J., A.E. NORWOOD ET C.S. FULLERTON (2003). *Terrorism and disaster : individual and community mental health interventions*, Cambridge University Press, United Kingdom, 369 pages.

U. S. ARMY MEDICAL RESEARCH INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES (USAMRIID 1999). « Anthrax », dans E. Eitzen, R. Culpepper, T. Cieslak, G. Christopher G, J. Rowe, M. Kortepeter, (sous la dir. de), *Medical Management of biological casualties : Handbook*, Fort Detrick, Maryland, p. 10-14.

U. S. GENERAL ACCOUNTING OFFICE (GAO 1999). *Combating terrorism : Need for comprehensive threat and risk assessments of chemical and biological attacks*, National security and international affairs division (GAO/NSIAD-99-163), Washington, D.C., p. 1-36.

WATSON, A., ET D. KEIR (1994). « Information on which to base assessments of risk from environments contaminated with anthrax spores », *Epidemiology and infection*, vol. 113, n° 3, p.479-490.

WEBB, G.F. (2003). « A silent bomb: the risk of anthrax as a weapon of mass destruction », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, n° 8, p. 4355-4356.

WEBER, D.J. ET AUTRES (2003). « Efficacy of selected hand hygiene agents used to remove *Bacillus atrophaeus* (a surrogate of *Bacillus anthracis*) from contaminated hands », *Journal of the American Medical Association*, vol. 289, n° 10, p.1274-1277.

WEIN, L.M., D.L. CRAFT ET E.H. KAPLAN. (2003). « Emergency response to an anthrax attack », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, n° 7, p. 4346-4351.

WEIR, E (2000). « Anthrax : of bison and bioterrorism », *Journal de l'Association Médicale Canadienne*, vol. 163, n° 5, p. 608.

WEIS, C.P. ET AUTRES (2002). « Secondary aerosolization of viable *Bacillus anthracis* spores in a contaminated US senate office », *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, n° 22, p.2853-2858.

WIESEN, A.R. ET C.T. LITTELL (2002). « Relationship between pregnancy anthrax vaccination and pregnancy and birth outcomes among US army women », *Journal of American Medical Association*, vol. 287, n° 12, p. 1556-1560.

WILLIAMS, J.L. ET AUTRES (2002). « Anthrax postexposure prophylaxis in postal workers, Connecticut, 2001 », *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n° 10, p.1133-1137.

WORLD HEALTH ORGANIZATION COLLABORATING CENTER FOR REMOTE SENSING AND GEOGRAPHIC INFORMATION SYSTEMS FOR PUBLIC HEALTH (WHOCC 2003). « World Anthrax Data Site », adresse URL: [www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp\\_world.htm](http://www.vetmed.lsu.edu/whocc/mp_world.htm), page consultée le 2003/10/28.

| QUANTITÉ | TITRE DE LA PUBLICATION                                                                                                                               | PRIX UNITAIRE<br>(tous frais inclus) | TOTAL |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------|
|          | <b>Le charbon comme arme biologique<br/>« Collection bioterrorisme »</b>                                                                              |                                      |       |
|          | <b>Volume 1 : État de situation et orientations<br/>2-89494-511-6 (vol. 1)</b>                                                                        | <b>15 \$</b>                         |       |
|          | <b>Volume 2 : Guide intérimaire d'intervention pour la<br/>réponse de santé publique (volet maladies<br/>infectieuses)<br/>2-89494-513-2 (vol. 2)</b> | <b>15 \$</b>                         |       |
|          | <b>Ensemble<br/>2-89494-510-8 (ensemble)</b>                                                                                                          | <b>25 \$</b>                         |       |

Nom \_\_\_\_\_

Organisme \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

No Rue App.

Ville Code postal

Téléphone \_\_\_\_\_ Télécopieur \_\_\_\_\_

**Les commandes sont payables *à l'avance* par chèque ou mandat-poste à l'ordre de la  
Direction de santé publique de Montréal**

**Veuillez retourner votre bon de commande à :**

Centre de documentation  
Direction de santé publique de Montréal  
1301, rue Sherbrooke Est  
Montréal (Québec) H2L 1M3

**Pour information : (514) 528-2400, poste 3646.**