

# Ecstasy et hépatites

L'ecstasy (méthylène dioxyméthamphétamine ou MDMA) est utilisée depuis les années 1980 en tant que substance récréative. Plusieurs cas d'atteinte hépatique ont été publiés depuis 1992. Trois formes d'hépatotoxicité sont décrites : 1) une forme aiguë grave, survenant rapidement après la prise, secondaire à un état de choc avec hyperthermie, collapsus, coagulation intravasculaire disséminée et rhabdomyolyse, nécessitant souvent une transplantation hépatique; 2) une forme plus tardive sévère survenant quelques jours après la prise avec malaise, nausées, vomissements et signes d'insuffisance hépato-cellulaire sans hyperthermie ni collapsus. Elle peut évoluer vers une encéphalopathie et une septicémie. Elle peut également nécessiter une transplantation hépatique ; 3) une forme moins agressive révélée par une période d'ictère susceptible de régresser spontanément en quelques semaines.

Du point de vue histologique, l'examen montre une hépatite mixte, cholestatique et cytolytique, fortement évocatrice d'une origine toxique. Une infiltration du foie par des polynucléaires éosinophiles dans les deux dernières formes

est possible évoquant un mécanisme immunoallergique d'hypermotilité.

Chez l'adulte jeune (< 25 ans), l'ecstasy représenterait la deuxième cause des hépatites fulminantes et subfulminantes. Il faut donc savoir y penser car le diagnostic est difficile et le patient omet souvent la prise d'ecstasy lors de l'interrogatoire. La prévalence est sans nul doute sous-estimée. D'autre part, il n'existe pas de lien entre la sévérité de l'atteinte et la quantité ou la fréquence de prise de MDMA.

En conclusion, un diagnostic de toxicité hépatique à l'ecstasy doit être envisagé chez tout adolescent ou jeune adulte avec des signes cliniques et biologiques d'hépatite et des sérologies virales négatives. L'interrogatoire du patient doit être orienté vers la consommation de drogues par voie intraveineuse ou orale. De plus, l'étude analytique des comprimés d'ecstasy est utile pour préciser le rôle de cette molécule ou des produits associés (métabolites, contaminants, autres drogues...) dans la toxicité hépatique.

**F. Perrat**

## Metformine et produits de contraste iodés : mise à jour des recommandations

Lorsqu'un examen radiologique avec un produit de contraste iodé (PCI) est nécessaire chez un patient diabétique traité par metformine (Glucophage®), il était habituel de recommander un arrêt de ce médicament 48 heures avant l'injection du PCI. Cette précaution reposait sur le fait que l'élimination rénale de la metformine sera diminuée dans le cas où le PCI a entraîné une insuffisance rénale, risque possible chez environ 2% des patients ayant une fonction rénale préalablement normale. En effet, l'accumulation de metformine qui en résulte peut provoquer une acidose lactique, complication redoutable de ce médicament. Cette procédure est actuellement considérée comme scientifiquement injustifiée car l'insuffisance rénale due au PCI est retardée de 24-48 heures après l'injection. Dans la mesure où la demi-vie de la metformine est courte (1.5-4 heures chez le diabétique), il suffit de l'interrompre juste avant ou au moment de l'examen radiologique avec PCI afin de prévenir une éventuelle accumulation de metformine au pic de l'insuffisance rénale. En revanche, il est impératif de respecter un délai de 48 heures après l'examen par PCI avant de reprendre la metformine, et après avoir vérifié l'absence d'insuffisance rénale. Si celle-ci est présente, la reprise de la metformine sera différée jusqu'à normalisation complète de la fonction rénale.

**T. Vial**

## Traitement anticoagulant et antirétroviraux

Les antirétroviraux ont des caractéristiques métaboliques permettant de comprendre les répercussions possibles des traitements associés. Le retentissement de ces associations à risque peut se traduire soit par une baisse d'efficacité d'un des traitements, soit par la survenue d'événement(s) clinique(s) ou paraclinique(s) indésirable(s).

La mise en route d'un traitement anticoagulant implique également la connaissance des traitements en cours. En effet les interactions avec ces molécules, du fait de leur particularités pharmacocinétiques, sont potentiellement nombreuses.

L'interaction ritonavir et AVK est connue, nécessitant un contrôle plus fréquent de l'INR afin d'adapter le traitement anticoagulant. Effectivement, trois cas de diminution de l'INR, nécessitant une augmentation de posologie de l'AVK, ont été rapportés chez des patients traités par ritonavir. Cet effet a été mis au compte de l'effet inducteur enzymatique de cette antiprotéase.

Une interaction névirapine et anticoagulants oraux est également probable. Une publication rapporte 3 observations d'inefficacité du traitement anticoagulant par la warfarine à l'introduction de névirapine. Ces observations ne sont pas surprenantes en raison des propriétés inductrices enzymatiques de la névirapine. Cette possible interaction peut donc être retenue avec la névirapine, mais également avec l'éfavirenz, un autre antirétroviral inducteur enzymatique.

En conclusion : la névirapine ou l'éfavirenz peuvent être à l'origine d'une diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Un contrôle plus fréquent de l'INR est nécessaire afin d'adapter éventuellement la posologie de l'anticoagulant oral.

**C. Liautard**

## Editorial

Ce numéro de décembre paraît pour quelques raisons techniques avec un peu de retard, faisant de la fiche sur l'anthrax un sujet peut-être moins d'actualité que prévu initialement. Le choix de cet article de synthèse sur le charbon, à la fois maladie naturelle et arme biologique, reposait alors, bien évidemment, sur le contexte mondial ainsi que sur notre propre expérience. Le Centre Antipoison de Lyon a effectivement reçu 37 appels grand public entre le 9 octobre et le 29 novembre derniers, portant pour la plupart sur les risques de contamination à l'ouverture de lettres ou de colis suspects (mais qu'est-ce-qu'un envoi suspect ?), en provenance des Etats-Unis, ou tout simplement en cas d'inhalation de poussières. Début de psychose, peut-être, malheureusement entretenue par les mauvais blagueurs à l'origine de "faux envois suspects"... auxquels la période festive de fin d'année a semble-t-il procuré d'autres centres d'intérêt.

Que ce retard de parution soit l'occasion pour toute l'équipe du Centre Antipoison – Centre de Pharmacovigilance de Lyon de vous adresser dès ce numéro tous nos vœux pour la nouvelle année, que nous espérons riche en collaborations avec les professionnels de santé que vous êtes.

C. Rioufol et J. Descotes

## Les Questions-Réponses

*Question Réponse n°1 : Ingestion accidentelle de liquide de lavage caustique et signes systémiques*

### Question

Il y a trois ans, un homme de 57 ans s'est vu servir dans un bar un produit détergent (LiLave 2000®) au lieu du Vittel-citron qu'il avait commandé ; il en a ingéré une gorgée et a ressenti immédiatement des sensations de brûlure rétrosternale et épigastrique. Il s'est présenté au service des Urgences où des brûlures oro-pharyngées superficielles ont été constatées. En revanche, la gastroscopie a montré des ulcérations linéaires superficielles du tiers inférieur de l'œsophage et une ulcération nécrotique au niveau de la grande courbure gastrique. Le patient a été laissé à jeun pendant trois semaines ; l'endoscopie de contrôle montrait une cicatrisation non sténosante de l'œsophage et une réépithélialisation de la lésion gastrique. Le malade est sorti un mois plus tard en s'alimentant normalement. Depuis l'accident, le patient se plaint de

manifestations oculaires (sensations de brûlure unilatérale), digestives (troubles du transit, lenteur à l'exonération...) et génitales (gonflement testiculaire matinal...) sans lésion objective à l'examen. Peut-on retenir ces troubles au titre de séquelles ?

### Réponse

LiLave 2000® est un produit de lavage de la vaisselle en machine destiné aux collectivités contenant entre 5 et 10 % d'hydroxyde de sodium ou soude caustique. La soude est un composé très alcalin, corrosif, responsable en cas d'ingestion - accidentelle ou volontaire - de brûlures du tractus digestif, prédominant en général au niveau buccal et œsophagien. L'importance et la sévérité des lésions dépendent du volume ingéré (plus important en cas d'ingestion suicidaire que de prise accidentelle) et de la concentration ; de manière schématique, on peut distinguer deux situations :

- lorsque l'ingestion porte sur une formulation concentrée, comme le Destop® par exemple, les brûlures sont profondes, les risques de

Les Questions-Réponses	1-2
Ingestion accidentelle de liquide de lavage caustique Dosulépine et allaitement	
Les accidents de Travaux Pratiques en milieu scolaire	2
Quelle prescription dans l'infection urinaire basse chez la femme enceinte ?	3
Coxibs et risques cardiovasculaires potentiels	3
Ecstasy et hépatites	4
Metformine et produits de contraste iodés	4
Traitement anticoagulant et antirétroviraux	4
Fiche technique de Toxicovigilance : Le charbon (ou anthrax)	

médiastinite et de perforation sont majeurs, le pronostic vital est engagé, et seule une chirurgie précoce permet la survie du patient. Il persiste souvent des séquelles fonctionnelles, en rapport avec des lésions anatomiques (les plus préoccupantes sont les sténoses du bas-œsophage) et/ou avec les résections pratiquées : dysphagie, troubles dyspeptiques, syndrome du petit estomac, selles molles... - lorsque comme ici le produit est relativement peu concentré, les lésions sont plus superficielles et une prise en charge médicale (mise au repos complet du tube digestif supérieur, administration d'antisécrotoires...) permet de passer le cap. Dans la majorité des cas, les lésions muqueuses cicatrisent sans séquelle. Il peut cependant persister des troubles dyspeptiques (pesanteur abdominale, signes de reflux).

En ce qui concerne ce patient, l'accident de 1998 n'explique pas les plaintes actuelles. La toxicité de la soude est purement locale : il n'y a pas de diffusion systémique et il n'existe à l'évidence aucun lien entre l'ingestion du produit incriminé et les signes oculaires et génitaux. Il n'est pas non plus possible de retenir comme séquelle des difficultés d'exonération, dont on sait qu'elles trouvent leur origine au niveau colorectal, alors même que, dans ces circonstances, les brûlures caustiques ne dépassent pas le pylore.

**F. Testud**

### **Question Réponse n°2 : Dosulépine et allaitement**

#### **Question**

**Une femme de 33 ans, enceinte (6ème mois de grossesse), aux antécédents maternels de dépression, elle-même traitée par Prothiaden 75mg pour dépression depuis le début de sa grossesse, fait part à son médecin de son désir d'allaiter. Cette femme est déjà mère d'une petite fille de 2 ans, qui va bien et qu'elle n'a pas allaitée. Peut-on conseiller à cette femme d'allaiter son second enfant ?**

#### **Réponse**

Le Prothiaden (dosulépine) est un antidépresseur, inhibiteur non sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, de

demi-vie plasmatique comprise entre 11 et 40 heures (en moyenne 22 heures), qui se métabolise en déméthylidosulépine (northiadène) et dothiépine sulfoxide, métabolites actifs aux pics plasmatiques respectifs de 3 à 6 H et 4 à 5 H après une prise orale. De rares dosages de la molécule et des métabolites ont été réalisés dans le lait et chez le nouveau-né allaité. On retrouve une concentration de dosulépine à 0,011 mg/l de lait (rapport lait/plasma : 0,33) chez une patiente traitée à raison de 25 mg, 3 fois/jour. Une autre étude va dans ce sens, avec une concentration inférieure à 0,200 mg/l de lait. La quantité reçue par enfant par 24 H dans 500 ml de lait serait donc inférieure à 1 mg.

D'une façon générale, le passage des tricycliques et de leurs métabolites dans le lait n'est pas suffisamment connu pour exclure tout risque pour le nouveau-né. En outre, pour la plupart de ces molécules, on ne dispose pas de dose thérapeutique chez le nourrisson, ce qui rend difficile l'interprétation des données et l'évaluation du risque. Les effets à long terme sur les performances psychomotrices des nouveau-nés exposés n'ont pas fait l'objet d'études. En dehors du cas relativement inquiétant de dépression respiratoire chez un nouveau-né de 8 semaines avec accumulation du métabolite actif d'un tricyclique (la doxépine) pris par la mère, les cas rapportés, bien que peu nombreux, sont plutôt rassurants : faibles concentrations de tricycliques dans le lait maternel et absence de notification d'effets indésirables.

En pratique, on pourra retenir l'allaitement chez cette femme enceinte traitée par dosulépine, en conseillant la plus petite dose thérapeutique possible et éventuellement des dosages sanguins chez la mère et l'enfant. Indépendamment de la décision d'allaiter, la prise en charge du nouveau-né nécessitera une attention particulière aux risques de sédation, dépression respiratoire, hypotension, effets anticholinergiques (distension abdominale, retard d'évacuation du méconium).

Enfin, si d'après les (rares) études disponibles sur l'allaitement, d'autres antidépresseurs peuvent aussi être poursuivis si nécessaire, comme l'amitryptiline, certaines molécules sont à éviter, comme la doxépine (risques accrus de dépression centrale et respiratoire par accumulation du métabolite actif dans l'organisme du nouveau-né).

**C. Rioufol**

## **Les accidents de travaux pratiques en milieu scolaire**

L'accident de travaux pratiques (TP) est la 1ère cause d'appel, au Centre Antipoison de Lyon, concernant un accident survenu en établissement scolaire. Il devance l'intoxication fortuite (par matériel de bureau, cosmétique, plantes...), l'intoxication professionnelle du personnel et la tentative de suicide.

Depuis quelques années, bien que restant marginal, le nombre d'appels pour des accidents survenus aux cours de séances de TP a tendance à augmenter : 0,24% des appels tout venant en 1995, 0,36% en 1998. Une enquête portant sur les cinq premiers mois de l'année scolaire 2000/2001, soit 1/2 année scolaire, a permis d'affiner les données. 75 cas ont été recensés durant cette période, soit 0,64% des appels tout venant, confirmant la tendance à l'augmentation. Il s'agit de filles dans 58% des cas. La classe d'âge la plus représentée est celle des 15-19 ans (37%) correspondant globalement aux lycéens. Les tranches 10-14 ans et plus de 20-29 ans représentent respectivement 19,7 et 12,7% des cas. La voie d'intoxication la plus fréquente est la voie respiratoire, 39% des cas,

contre 26% de projections oculaires, 19% d'ingestions (pipetage...) et 16% de contaminations cutanées. Des signes cliniques sont allégués dans près de 80% des cas (environ 33% des cas, dans les intoxications tout venant en 2000) : signes oculaires (irritation), digestifs (nausées, vomissements, douleurs oropharyngées), neurologiques (céphalées, vertiges), respiratoires (irritations des voies aériennes supérieures). Si les signes sont fréquents, ils sont bénins et souvent subjectifs. Les produits les plus souvent impliqués sont des métaux ou leurs sels (25%), des substances caustiques (24%), des dérivés halogénés (14%), des solvants (10%). Une consultation médicale a été conseillée dans le tiers des cas. Dans 44% des cas, l'incident a été considéré comme sans risque. Ces incidents pourraient être supprimés, dans un certain nombre de cas, par l'utilisation de moyens techniques adaptés (lunettes de protection, gants, matériel de pipetage...).

**M. Emard, C. Pulce**

## Quelle prescription dans l'infection urinaire basse chez la femme enceinte ?

Les infections urinaires (IU) basses justifient une attention particulière chez la femme enceinte. En effet, bien que leur prévalence soit la même (1 à 10%) que chez la femme non enceinte (pour des populations comparables), l'évolution se fera plus fréquemment vers une pyélonéphrite aiguë, qu'il s'agisse d'une bactériurie asymptomatique ou d'une cystite aiguë. La survenue de cette complication s'explique par :

- une dilatation pyélocalicielle avec stase des urines en amont de la vessie, par compression urétérale mais aussi par diminution du péristaltisme urétéral et du tonus musculaire lisse due à l'hyperprogestéronémie.

- une stase vésicale par réduction de l'espace expansionnel de la vessie, avec notamment résidu post-mictionnel.

Enfin, la baisse des défenses immunitaires liée à la grossesse, les modifications physico-chimiques de l'urine, ou l'existence d'autres facteurs de risque (uropathie sous-jacente, antécédents d'IU basse, diabète, hémoglobinopathies...) favorisent également l'extension de l'infection au parenchyme rénal.

Un dépistage des bactériuries asymptomatiques est donc de règle dès le premier trimestre et durant toute la grossesse, et toute IU gravidique doit être traitée (ECCBU avec antibiogramme, préalable au traitement).

Outre les classiques mesures hygiéno-diététiques, le traitement antibiotique de première intention d'une IU basse non sévère chez la femme enceinte est un traitement antibiotique per os d'une durée d'au moins 4 jours\* par une molécule à élimination urinaire à forte concentration et sous forme active, efficace sur la majorité des germes rencontrés dans les urines et non contre-indiquée durant la grossesse.

Seules les bêta-lactamines et les céphalosporines orales satisfont ces critères et en particulier l'amoxicilline, pour laquelle on dispose de larges données d'exposition chez la femme enceinte. En cas de germe d'emblée résistant à l'amoxicilline ou d'échec de traitement, un compromis acceptable pourrait être la

nitrofurantoïne (sauf lors du dernier mois de la grossesse en raison d'un risque d'anémie hémolytique), ou bien les associations amoxicilline-acide clavulanique, et sulfaméthoxazole-triméthoprim.

Les quinolones de première génération (acide nalidixique, acide pipémidique et fluméquine) ne sont pas recommandées lors du premier trimestre par manque de données; l'acide nalidixique est également à éviter le dernier mois en raison d'un risque d'ictère néonatal. Les tétracyclines sont contre-indiquées en raison du risque fœtal d'atteinte dentaire et osseuse. Quant aux aminosides, bien que le risque d'atteinte de l'appareil fœtal cochléo-vestibulaire et / ou rénal semble peu probable pour un traitement de moins de 7 jours, leur utilisation est à réserver aux seules pyélonéphrites aiguës.

Les fluoroquinolones, largement prescrites dans les IU basses, restent actuellement contre-indiquées durant la grossesse en raison d'un risque théorique d'effet délétère sur le cartilage fœtal. En cas d'exposition lors d'une grossesse méconnue, une évaluation de risque en fonction de la chronologie d'exposition est souhaitable et une surveillance échographique fœtale de la croissance des membres peut être proposée si le traitement a été prolongé. A ce jour, différentes études dans l'espèce humaine n'ont pas retrouvé de majoration du risque de malformations avec ces médicaments, notamment pour la ciprofloxacine, l'ofloxacine, et la norfloxacine. Il est donc permis de rassurer les patientes lorsqu'un traitement bref par fluoroquinolone a eu lieu au cours du premier trimestre de leur grossesse.

**B. Bellemin**

*\* Le traitement à dose unique ne semble pas encore validé chez la femme enceinte.*

## Coxibs et risques cardio-vasculaires potentiels

Une publication récente (Mukherjee et coll, JAMA 2001; 286: 954-9) et les échos suscités sur les risques cardiovasculaires potentiels des coxibs (célécoxib, rofécoxib) justifient une mise au point. Les AINS classiques, dits "non-spécifiques", ont sur la thrombose un effet inhibiteur de la synthèse de prostacyclines (agent anti-aggrégant plaquettaire) par les isoformes COX-1 et COX-2 de la cyclo-oxygénase des cellules endothéliales vasculaires, et un effet inhibiteur de la synthèse de thromboxane (agent favorisant l'aggrégation) par la COX-1 des plaquettes. Contrairement à l'idée répandue, tous n'ont pas la même affinité pour COX-1 et COX-2 : ainsi le diclofénac inhibe plus spécifiquement la COX-2. Les effets "nets" d'un AINS sur l'aggrégation plaquettaire sont influencés par sa spécificité COX, et les coxibs pourraient donc avoir des effets pro-thrombotiques, du fait de leur spécificité COX-2.

Les auteurs de l'article ont testé cette hypothèse à partir des données de morbi-mortalité cardiovasculaire des deux coxibs. La

méthodologie est cependant peu robuste, avec le recours à une méta-analyse pour déterminer l'incidence d'infarctus myocardique dans la population générale malgré la mise en garde des auteurs (données hétérogènes), ainsi que des données de pharmacovigilance qui ne permettent pas de calculs d'incidence (sous-notification ...). A noter aussi que plusieurs facteurs de confusion ne sont pas renseignés dans les études coxibs (facteurs de risque cardiovasculaire des populations étudiées). Il est donc prématuré de décrire les risques cardiovasculaires des coxibs. Dans l'attente d'études ad hoc, il semble judicieux de réserver leur usage aux patients indemnes de pathologie cardiovasculaire avérée, l'adjonction "obligatoire" d'un antithrombotique à des fins de prévention du risque cardiovasculaire réduisant en terme de tolérance digestive l'intérêt des coxibs.

**E. Van Ganse**

## Le Charbon (ou Anthrax) Maladie naturelle et arme biologique

Face aux menaces de terrorisme biologique, les milieux policiers et de la santé se préparent à faire face à toutes les éventualités. La gravité des accidents que les armes biologiques peuvent occasionner, impose un diagnostic rapide afin de mettre en place les moyens adéquats de traitement et de prévention pour limiter l'extension du risque. Les récents épisodes impliquant des lettres ou colis que l'on croyait, ou qui étaient réellement contaminés, démontrent l'importance pour tous les intervenants de santé de bien connaître les agents susceptibles d'être impliqués lors de ces attentats.

Le terrorisme biologique peut emprunter 3 formes : les bactéries (charbon, choléra, salmonelles, peste, thularémie...), les virus (variole, fièvres hémorragiques, encéphalopathie équine...) et les toxines biologiques (botulisme, entérotoxine B, ricine...). Ils peuvent être disséminés : par voie aérogène (aérosol, pulvérisation), par voie orale (contamination des réserves alimentaires et de l'eau), par contact dermique (contact direct avec la peau) ou par injection. Le temps de latence avant l'apparition de la maladie favorise la dispersion des victimes, d'où la difficulté du diagnostic et de l'identification de l'origine criminelle. Tout dépend de la capacité des cliniciens à reconnaître les symptômes (maladies rares ou considérées comme éradiquées) et à les rapporter aux systèmes de surveillance (problème des maladies sporadiques ou endémiques).

Parmi les agents biologiques, l'anthrax (ou charbon) a été l'objet de plusieurs programmes de recherche militaire. Sa dangerosité comme arme biologique réside dans son mode d'inoculation à savoir la pulvérisation à l'origine du charbon inhalé, forme gravissime, exceptionnelle au cours de la maladie naturelle chez l'homme.

### *Qu'est-ce que le charbon ?*

Il s'agit d'une infection bactérienne aiguë provoquée par *Bacillus anthracis* et touchant principalement les herbivores. Cette épizootie est endémique dans de très nombreuses régions du globe. L'homme peut se contaminer au contact d'animaux ou de produits animaux infectés.

### *Données bactériologiques*

Le bacille existe sous 2 formes

- une forme virulente capable de se multiplier; c'est un bacille immobile aérobique à gram positif ressemblant à un gros bâtonnet à bout carré, isolé ou disposé en courte file ("tige de bambou") ; la virulence serait en relation avec : la capsule à action antiphagocytaire et les toxines anthraciques à l'origine d'hémorragie, de nécrose et d'œdème.
- une forme végétative = spores ; la sporulation se développe rapidement dès que le milieu s'appauvrit ; les spores sont hautement résistantes, elles peuvent persister de nombreuses années dans le sol, les végétaux, le pelage des animaux domestiques où elles constituent une menace pour les professions touchant les fourrures, la laine, les peaux et les cuirs (maladie chez les cardeurs de laine...) ; elles germent rapidement dans les milieux riches en acides aminés et en glucose comme les tissus animaux ; elles sont détruites par une ébullition de 10 minutes, par l'eau oxygénée, le formol ou la javel.

### *Pouvoir pathogène*

Le charbon est une infection touchant principalement les herbivores qui se contaminent en mangeant les spores. Ils développent une maladie très sévère entraînant rapidement le décès dans un tableau de septicémie avec des saignements au niveau du museau et de l'intestin responsable de la contamination du sol par les formes végétatives.

L'espèce humaine est plus résistante mais peut également développer la maladie. Les symptômes apparaissent rapidement (généralement en moins de 7 jours) mais ce délai peut varier en fonction du mode de contamination.

Trois formes sont décrites :

- une forme cutanée

C'est la forme, de loin, la plus fréquente de la maladie naturelle chez l'homme (95 % des cas). Elle est due à l'inoculation de spores à partir d'effractions cutanées ou de piqûres de mouche. Il s'agit d'un escarre nécrotique (aspect noirâtre " charbon-neux ") avec œdème local important. L'évolution se fait vers la guérison spontanée dans 80 à 90% des cas. L'antibiothérapie ne modifie pas l'évolution des lésions cutanées mais peut éviter une possible septicémie responsable de 10 à 20 % des décès.

- une forme dénommée forme pulmonaire

En fait, le terme de charbon inhalé serait probablement plus exact. Après inhalation, les particules véhiculant les spores se déposent au niveau intra-alvéolaire avant d'être phagocytées, puis de passer dans le système lymphatique jusqu'aux ganglions médiastinaux. La germination se fait dans les ganglions médiastinaux provoquant de volumineuses lymphadénopathies médiastinales.

Le tableau clinique (90 à 100% de mortalité en l'absence d'antibiothérapie précoce) se fait en 2 phases : une phase de broncho-pneumopathie virale grave non spécifique (toux, dyspnée, fièvre, frissons...) d'évolution rapide (de quelques heures à quelques jours) puis une phase de choc avec lymphadénopathie médiastinale, stridor et méningite, responsable du décès en quelques heures. En raison de la rareté de la forme inhalée (18 cas aux USA au cours du 20ème siècle avec un dernier cas en 1978) et de son aspect initialement non spécifique, le diagnostic est très difficile d'où la nécessité d'une veille attentive : tout cas de bronchopneumopathie grave évoluant vers le décès en 2 à 3 jours doit conduire à évoquer le diagnostic. La survenue d'un seul cas de charbon inhalé (avant les événements de septembre 2001), dans les pays occidentaux, doit faire soupçonner un acte criminel.

- une forme gastro-intestinale

Egalement exceptionnelle, cette forme est en relation avec l'ingestion de viande contaminée insuffisamment cuite. Elle peut présenter 2 aspects : une forme oro-pharyngée avec ulcérations oro-pharyngées, adénopathies cervicales, œdème puis septicémie, ou une forme intestinale distale (iléon terminal ou caecum) responsable d'un tableau de gastro-entérite sévère, puis septicémie. En l'absence de traitement précoce, la mortalité est également très élevée (25 à 60% des cas). Cette forme serait en relation avec l'ingestion de la forme virulente du bacille. Contrairement aux herbivores, l'ingestion des spores chez le primate n'a pas permis de reproduire la maladie. Les données très insuffisantes quant au pouvoir pathogène de l'ingestion de spores chez l'homme ne permettent pas de conclure sur le risque d'une contamination criminelle de l'eau ou des aliments.

#### ***Diagnostic en laboratoire***

Le bacille peut être mis en évidence dans les lésions cutanées par coloration de gram, tests d'immunofluorescence directs ou mise en culture. Dans le charbon inhalé, l'examen des crachats est généralement inutile car la germination des spores se fait au niveau médiastinal. Les hémocultures sont utiles en cas de bactériémie mais la recherche de bacillus anthracis doit être clairement spécifiée. La recherche d'anticorps spécifiques est utile pour confirmer le diagnostic. La détection rapide des spores dans des produits potentiellement contaminés peut être réalisée par PCR spécifique et sensible. Cependant, cette technique n'est disponible que dans des laboratoires spécialisés.

#### ***Traitement***

Le bacille du charbon est sensible aux antibiotiques tels que la pénicilline, la doxycycline et la ciprofloxacine. Cependant,

certaines souches destinées à l'utilisation militaire auraient été rendues résistantes à la pénicilline et aux tétracyclines. L'antibiotique de 1ère intention en cas de suspicion terroriste, devrait donc être la ciprofloxacine (ou éventuellement une autre fluoroquinolone). Elle doit être administrée très précocement particulièrement dans la forme inhalée. Une administration trop tardive est inefficace en raison de la surproduction de toxine anthracique. La durée du traitement est de 7 à 10 jours pour les formes cutanées d'allure naturelle. Cette durée doit être de 60 jours lorsqu'une origine terroriste est suspectée en raison du délai de germination retardée de certaines spores inhalées.

#### ***Prévention***

Un vaccin inactivé existe pour la vaccination humaine, mais il n'est pas disponible en France (mauvaise tolérance et faible immunogénicité). Une antibioprophylaxie systématique doit être instaurée uniquement pour les personnes exposées à une aérosolisation de charbon et non en cas de seul contact avec un sujet malade.

**En conclusion, le charbon est une épizootie accidentellement transmise à l'homme. La forme clinique est alors principalement la forme cutanée, habituellement favorable, contractée par inoculation de spores à travers une peau lésée. Le charbon pulmonaire, contracté par l'inhalation de spores est habituellement létal. Il a été quasiment éradiqué dans les pays occidentaux grâce au développement des méthodes de décontamination de la laine et des poils, à l'amélioration des conditions de travail lors de la manipulation des produits d'origine animale et à la vaccination animale. La résurgence du charbon pulmonaire est le témoin de l'utilisation du bacille anthracis comme arme bactériologique disséminée par vaporisation. Un diagnostic rapide est indispensable afin de mettre en place une antibiothérapie précoce seul moyen d'entraver l'évolution vers le décès. En l'absence de mise en suspension d'une quantité suffisante de spores dans l'air ambiant, le risque de contamination est excessivement faible : il semble que le risque en relation avec la mobilisation secondaire des spores déposées sur le sol soit peu probable. Il n'a jamais été démontré de contamination inter-humaine.**

**C. Payen**

American Medical Association : Consensus statement. Anthrax as a biological weapon. JAMA, May 12, 1999-Vol 281, N°18 :1735-45.

Harrison. Médecine Interne. 14ème Edition. London : Mc Graw-Hill, 2000 ; 1038-40.