

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 259

MALADIE DU CHARBON :
ASPECTS CLINIQUES, THERAPEUTIQUES, EVOLUTIFS ET ACTUALITES
EPIDEMIOLOGIQUES DANS LE MONDE ET AU MAROC

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Zakariae LAHLAFI

Né le 25 Janvier 1987 à Ouezzane

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Bacillus anthracis – Zooanthroponose – Champs maudits –
Vaccination – Bioterrorisme.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. ELHAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mr. M. CHEMSI

Professeur de Médecine Interne

Mr. M. BOUI

Professeur de Dermatologie

Mr. Y. AFIFI

Professeur de Dermatologie

Mr. I. ABDERRAHMANI RHORFI

Professeur de Pneumo-phtisiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur NajiaHAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M' Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar* Dermatologie
 49. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique
 51. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
 52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie
 53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
 54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie
 55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale
 56. Pr. BENSOUDA Yahia Pharmacie galénique
 57. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
 58. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique
 59. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie
 60. Pr. CHANA El Houssaine* Ophtalmologie
 61. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
 62. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
 63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* Chirurgie Générale
 64. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
 65. Pr. OUAALINE Mohammed* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH Pharmacologie
 67. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale
 69. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie
 70. Pr. BENSOUDA Adil Anesthésie Réanimation
 71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie
 72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
 73. Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
 74. Pr. DAOUDI Rajae Ophtalmologie
 75. Pr. DEHAYNI Mohamed* Gynécologie Obstétrique
 76. Pr. EL HADDOURY Mohamed Anesthésie Réanimation
 77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
 78. Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
 79. Pr. GHAFIR Driss* Médecine Interne
 80. Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
 81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine Gynécologie Obstétrique
 82. Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
 83. Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen Ophtalmologie
 85. Pr. AL BAROUDI Saad Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
87. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUIAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumatologie-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
125. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 205. Pr. TACHINANTE Rajae
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
 210. Pr. BENAMR Said
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 212. Pr. CHERTI Mohammed
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 214. Pr. EL HASSANI Amine
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 216. Pr. EL KHADER Khalid
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
 220. Pr. LACHKAR Azzouz
 221. Pr. LAHLOU Abdou
 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
 223. Pr. MAHASSINI Najat
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 225. Pr. NASSIH Mohamed*
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
 228. Pr. BALKHI Hicham*
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
 230. Pr. BENABDELJLIL Maria
 231. Pr. BENAMAR Loubna
 232. Pr. BENAMOR Jouda
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
 234. Pr. BENNANI Rajae
 235. Pr. BENOUACHANE Thami
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 237. Pr. BERRADA Rachid
 238. Pr. BEZZA Ahmed*
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 242. Pr. CHAT Latifa
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
287. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
288. Pr. IKEN Ali	Urologie
289. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
291. Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
292. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
293. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
297. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
298. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
299. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
301. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
302. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
303. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
304. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
306. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
311. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
313. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
315. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
316. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
319. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
320. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
321. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
322. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
323. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
325. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 326. Pr. NAOUMI Asmae* | Ophtalmologie |
| 327. Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 328. Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 329. Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 330. Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 331. Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 334. Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 336. Pr. AZIZ Noureddine* | Radiologie |
| 337. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 338. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 339. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 340. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 341. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 343. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina | Microbiologie |
| 347. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 348. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 349. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 350. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 351. Pr. KENDOUCI Mohamed* | Cardiologie |
| 352. Pr. LAAROUCI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 354. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 355. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 356. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 358. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

AVRIL 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 401. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 404. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 405 Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo ptisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo ptisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
485. Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
487. Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
490. Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527. Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

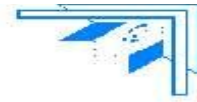
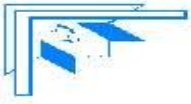
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544. Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces



A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde

A
Ma patrie

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état-major général
des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade
ALI ABROUQ:*

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED HACHIM :*

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK:*

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISSE:*

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A mon cher père : MOHAMMED LAHLAFI

Ce modeste travail est le fruit de tout sacrifice déployé pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.

A ma très chère mère : LATIFA DIK

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère épouse

Maria BOURHANI

*Je remercie Dieu. Le clément de m'avoir offert une âme sœur
amoureuse, compréhensive et indulgente.*

*Veillez trouver dans ce travail, dont vous m'avez partagé le
plaisir de réalisation, mes purs sentiments de reconnaissance et de
gratitude.*

*Que Dieu le tout puissant qui nous a réuni sur terre, vous préserve
santé et vous offre réussite et prospérité.*

A mes très chères sœurs,

Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude
pour l'épaule inconditionnelle que vous*

Représentez pour moi.

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que
j'éprouve pour vous tous.*

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.



A mes grands parents maternels

A la mémoire de mes grands parents paternels,

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

A mes tantes et mes oncles

Je vous remercie pour tous les moments de joie et de fêtes que nous avons partagés,

Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons faits et que nous ferons ensemble...

A mes cousins et cousines

En gage de témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés, je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur

Aux familles : LAHLAFI, DIK, BOURHANI :

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A mes meilleurs amis :

AYOUB AZZOUZI, AJAL MEHDI

Je pense toujours aux beaux moments que nous passons à discuter...

Ces longues discussions qui ne finissent pas...

J'espère que l'avenir sera tout en rose...

Et que notre amitié durera pour toujours

A tous mes camarades de promotion 2005 de l'ERSSM :

*AYOUB, YOUSSEF, RÉDA, ILIAS, ADIL, HAMZA, YOUNES,
AYMAN, MEHDI. MOHAMED, ANOUAR, ZAKARIAE,
KHALID, Aziz, IHAB, Fayçal, NOUREDINE, ALI....*

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours

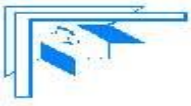
A tous mes très chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près
à la réalisation de ce travail.*

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.



Remerciements



A notre maître et président de jury

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A notre maître et rapporteur de thèse

Mme S .HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie,

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidés tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et juge de thèse

Mr M. CHEMSI

Professeur de médecine interne,

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre maître et Juge de thèse

Mr M. BOUI

Professeur de dermatologie,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Nous aurons le privilège de travailler sous votre direction, si Dieu nous accorde l'opportunité de réaliser notre souhait d'être dermatologue.

*Votre sympathie et vos qualités humaines sont impressionnantes,
C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.*

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Y.AFIFI

Professeur de dermatologie,

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer
nos sincères remerciements et notre profond respect.*

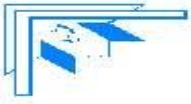
A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur A. GHORFI

Professeur de Pneumo phtysiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.



Liste des illustrations



Liste des figures :

Figure 1 : Multiplication de *Bacillus anthracis* sous forme végétative ou sporale.

Figure 2 : Cycle de transmission de la fièvre charbonneuse

Figure 3 : Nombre de cas humains et animaux de charbon rapportés au Zimbabwe, 1988-2005

Figure 4 : Nombre de cas humains de charbon rapportés aux USA, 1951-2007

Figure 5 : Nombre de cas humains et animaux de charbon rapportés en Turquie, 1980-2006

Figure 6 : Nombre de cas humains de charbon rapportés au Kirghizstan, 1992-2006

Figure 7 : Répartition des foyers du charbon bactérien au Maroc de 1966 à 1970.

Figure 8 : physiopathologie de la maladie du charbon.

Figure 9 : Action des toxines de *l'Anthrax*

Figure 10 : Evolution et résolution d'une lésion cutanée grave chez une patiente âgée de 64 ans.

Figure 11 : Hémorragie terminale caractéristique

Figure 12 : Procédure d'isolement et d'identification du bacille du charbon à partir d'échantillons biologiques

Figure 13 : Procédure d'isolement et d'identification du bacille du charbon à partir d'échantillons environnementaux

Figure 14 : Analyse complète si un bacille à Gram positif, immobile et capsulé est identifié ou si la réaction de PCR est positive pour les gènes de la capsule et des toxines

Figure 15 : Schéma simplifié d'un triple emballage (Selon normes de la classe 6.2. de l'O.N.U.)

Figure 16 : Mise en évidence de *B. anthracis* dans le LCR par coloration de Gram

Figure 17 : Sensibilité in vitro de la souche sauvage du *Bacillus anthracis* aux antibiotiques

Figure 18 : Conduite à tenir lors d'exposition après contact animal suspect ou confirmé de charbon

Figure 19 : Schéma général du processus d'intoxication par la toxine létale et la toxine oedématogène de *Bacillus anthracis*

Listes des photographies :

Photo 1 : seringue de Pravaz

Photo 2 : Colonies de *Bacillus anthracis* isolées sur gélose au sang

Photo 3 : Pustule maligne évoluant en escarre noirâtre

Photo 4 : Pustule maligne évoluant en escarre noirâtre

Photo 5 : Pustule maligne évoluant en escarre noirâtre

Photo 6 : Pustule maligne au niveau du nez et évoluant en escarre noirâtre

Photo 7 : Pustule maligne au niveau de l'avant-bras

Photo 8 : Charbon cutané

Photo 9 : Forme bénigne sans œdème

Photo 10 : Charbon cutané au niveau des paupières

Photo 11 : Présence de deux lésions à des stades évolutifs différents: l'une illustre la bulle à contenu clair, l'autre la dépression centrale escarrotique

Photo 12 : Lésions bulleuses à contenu sérohématique et à dépression centrale escarrotique, associées à un œdème débutant de la main

Photo 13 : Ulcération escarrotique de la face postérieure de l'avant-bras

Photo 14 : Œdème gélatineux et inflammatoire intense de la main droite s'étendant à l'avant-bras, avec plaque nécrotique et bullo-hémorragique du dos de la main (avant l'introduction d'une corticothérapie orale)

Photo 15 : Radiographie pulmonaire d'un patient avec charbon respiratoire

Photo 16 : Radiographie thoracique montrant un élargissement du médiastin et un petit épanchement pleural gauche

Photo 17 : Tomodensitométrie thoracique montrant des adénopathies médiastinales et de petits épanchements pleuraux bilatéraux

Photo 18 : Colonies de *Bacillus anthracis* sur gélose PLET

Photo 19 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 6 à 8 heures d'incubation

Photo 20 : culture sur gélose au chocolat du *Bacillus anthracis* après 6 à 8 heures d'incubation

Photo 21 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 18 heures d'incubation

Photo 22 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 48 heures d'incubation

Photo 23 : Spores du *Bacillus anthracis*

Photo 24 : culture sur gélose en milieu liquide du *Bacillus anthracis* après 24 heures d'incubation

Photo 25: Galerie API^R 20 E de *Bacillus anthracis*

Photo 26 : Galerie API^R 50 CH de *Bacillus anthracis*

Photo 27: Diagnostic allergique du charbon chez l'homme par l'« anthraxine ». Intradermoréaction positive chez un malade, au 5^{ème} jour de l'infection

Liste des cartes :

Carte 1 : Répartition de la maladie du charbon en Afrique

Carte 2 : Répartition de la maladie du charbon en ASIE

Carte 3 : Répartition de la maladie du charbon en Europe

Carte 4 : Répartition de la maladie du charbon en Amérique

Carte 5 : Répartition de la maladie du charbon en Océanie

Carte 6 : Circulation de *Bacillus anthracis* au Kirghizstan

Liste des tableaux :

Tableau 1: Colorations permettant de visualiser la capsule.

Tableau 2 : Les protéines des toxines de Bacillus anthracis

Tableau 3: Afrique : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE)

Tableau 4 : Asie : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE)

Tableau 5: Europe : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE)

Tableau 6: Amérique : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE)

Tableau 7: OCEANIE : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE)

Tableau 8: Principales épidémies de charbon rapportées en Indonésie, 1999 – août 2007

Tableau 9: Situation épidémiologique du charbon bactérien au Maroc (1998-2001)

Tableau 10 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2005 (25cas)

Tableau 11 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2006 (0cas)

Tableau 12 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2007 (27cas)

Tableau 13 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2008 (7cas)

Tableau 14 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2009 (8cas)

Tableau 15 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2010 (0cas)

Tableau 16 : Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2011 (0cas)

Tableau 17: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2012 (15cas)

Tableau 18: Résumé des caractéristiques des cas observés

Tableau 19 : principales caractéristiques cliniques du charbon

Tableau 20 : Caractéristiques différentielles de *Bacillus anthracis* et des autres espèces de *Bacillus* non pathogènes

Tableau 21 : Liste des principaux diagnostics différentiels de la maladie du charbon

Tableau 22 : Traitement prophylactique post-exposition et traitement des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os

Tableau 23 : Traitement des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral

Tableau 24 : Calendrier de vaccination, précautions et contre-indications du vaccin adsorbé contre le charbon

Tableau 25 : Taux de couverture de la vaccination anticharbonneuse en fonction des zones au Maroc

Tableau 26 : Nombre total de cas, de décès et de journées d'hospitalisation et couts totaux associés à un attentat aux spores de charbon (100 000 personnes exposées)*

Tableau 27 : Attaques au charbon, Etats-Unis 2001 : nombre de cas de charbon, lettre et bâtiment contaminés par des spores de charbon dans les six épices.

Tableau 28 : 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.

Liste des annexes :

Annexe 1 : Coloration de Moeller

Annexe 2 : Coloration des spores par le Vert malachite de Benito Trujillo .

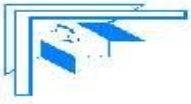
Annexe 3 : Transport d'échantillons. Instructions d'emballage, de marquage et d'étiquetage et documents exigés.

Annexe 4 : Fiche de notification du charbon.

Annexe 5 : DAHIR portant loi n. 1-75-292 (5 chaoual 1397) édictant des mesures propres à garantir les animaux domestiques contre les maladies contagieuses (B.O. 5 oct. 1977, p. 1079).

Annexe 6 : Consignes destinées au responsable d'une exploitation suspecte de charbon bactérien.

Annexe 7 : Fiche de santé publique Maladie du charbon (anthrax)



Sommaire



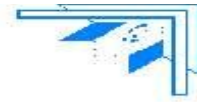
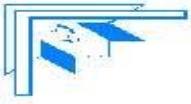
Introduction	1
Historique	3
Impact de la maladie	8
I. Impact économique	9
II. Impact hygiénique et médical	9
Epidémiologie	10
I. L'agent pathogène	11
A- Caractères bactériologiques	11
1- Caractères morphologiques	11
a. Le Bacille	13
b. La spore	13
2- Caractères cultureux	16
a. Culture sur milieu ordinaire	16
b. Culture en bouillon nutritif	17
c. Culture sur gélose enrichie	17
d. Culture sur gélose au sang	17
e. Culture sur gélose au jaune d'œuf	18
f. Culture sur culot de gélatine	18
g. Culture sur sérum de bœuf	19
h. Culture sur lait tournesolé	19
i. Culture sur gélose additionnée de Pénicilline	19
3. Caractères biochimiques	19
4. Pouvoir antigénique	20
5. Lysotypie	20
B. Pouvoir pathogène	21
1. Pouvoir pathogène naturel	21
2. Pouvoir pathogène expérimental	21

3. Virulence	23
4. Facteurs de pathogénie ou facteurs de virulence	23
a. La capsule et la « S-layer »	23
b. Les toxines	25
c. Autres facteurs de virulences	28
II. Réservoir	29
III. Réceptivité	30
VI. Modes de transmission	31
A. Modes de transmission chez l'animal	31
B. Modes de transmission chez l'homme	32
1. La voie cutanée	32
2. La voie sous-cutanée	32
3. La voie digestive :	32
4. La voie pulmonaire	33
V. Facteurs favorisants	34
VI. Répartition géographique	34
A. La répartition de la maladie dans le monde	35
1. En Afrique	36
2. En Asie	40
3. En Europe	44
4. En Amérique	48
5. En Océanie	53
6. Les aspects notables de la situation actuelle	55
a. Le Zimbabwe	55
b. L'Indonésie	55
c. Les Etats Unis	56
d. La Turquie	56
e. Le Kirghizstan	57
f. La France	58
g. Commentaires	59

B. La répartition de la maladie au Maroc.....	60
1. Répartition de 1966 à 1970.....	60
2. Répartition de 1998 à 2001	62
3. La répartition de 2003 à 2012	62
Pathogénie et physiopathologie.....	71
I. Les toxines	72
A. L'antigène protecteur	73
B. Le facteur oedématogène	74
C. Le facteur léthal.....	74
II. La capsule	75
Etude clinique	77
I. La maladie chez l'homme.....	78
A. Incubation	78
B. La dose minimale infectante	78
C. Clinique.....	79
1. Les formes cutanées	79
a. Pustule maligne	79
b. Les formes cliniques	85
c. Exemple : Cas du charbon cutané du Chefchaouen	87
2. Dissémination septicémique	91
3. Les formes viscérales	91
a. Le charbon pulmonaire.....	91
b. Le charbon gastro-intestinal	94
c. Le charbon nerveux	95
d. Considérations pédiatriques	95
e. Le charbon durant la grossesse	96
II. La maladie chez l'animal	98
A. Les formes aiguës ou septicémiques	98
B. Les formes suraigües	98
C. Les formes externes	99

Diagnostic de laboratoire	101
I. Prélèvements	105
II. Examen microscopique	108
A. Coloration de gram	108
B. Coloration au bleu de méthylène	108
III. Culture	109
IV. Identification biochimique	115
V. L'antibiogramme	119
VI. Diagnostic moléculaire : « polymérase Chain reaction ».....	122
VII. Diagnostic immunologique.....	122
A. Test de détection des antigènes bactériens : (test d'Ascoli)	122
B. Autres tests sérologiques.....	123
VIII. Diagnostic allergique précoce et rétrospectif par « anthrax skin test».....	124
IX. Etude du pouvoir pathogène expérimental	126
Diagnostic différentiel	127
Traitement	130
I. Chez l'homme	131
II. Chez l'animal	134
Prophylaxie	135
I. Mesures d'hygiène et précautions	136
II. La vaccination.....	138
A. L'Homme	138
B. Le cheptel.....	141
III. Chimio prophylaxie	145
Bioterrorisme : Evaluation de la menace	146
I. Le charbon comme arme biologique	147
II. Données théoriques, estimations et extrapolations.....	150
A. Données de l'Organisation mondiale de la santé.....	150
B. Données du US Congressional Office of Technology Assesment (OTA) ...	150
C. Données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC).....	150
D. Modèle mathématique de Wein, Craft et Kaplan(2003)	151

III. Survol des données historiques	152
Conduite à tenir devant une suspicion de maladie du charbon	154
I. Définitions	155
A. Cas certain	155
B. Cas probable	155
C. Cas possible.....	155
D. Exposition potentielle	155
E. Exposition avérée	155
II. Quand et comment signaler ?	156
III. Investigation épidémiologique	156
A. Investigation d'un cas de charbon.....	156
B. Investigation d'une exposition avérée	158
C. Traitement préemptif	159
Perspectives futures	162
I. Internalisation de toxines : une cible pour des nouvelles thérapies.....	164
A. Processus d'intoxication par les toxines	164
B. Les cibles thérapeutiques potentielles	165
II. Autres stratégies thérapeutiques	167
A. Inhiber les activités enzymatiques des toxines	167
B. Cibler les cytokines pro-inflammatoires.....	167
C. Antioxydants, une voie à suivre	168
III. Bilan.....	169
Discussion et recommandations	170
Conclusion.....	175
Résumés	178
Annexes.....	182
Références et bibliographie.....	202



Introduction



Le charbon communément appelé ANTHRAX est une maladie bactérienne très ancienne, universellement répandue, due au *Bacillus Anthracis* dont les spores peuvent infecter l'inerte ou le vivant à l'éternité. Son nom provient de la teinte noire que prennent le sang des animaux et les pustules des êtres humains contaminés.

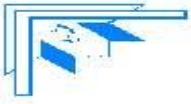
C'est une maladie virulente, inoculable et non contagieuse qui revêt une importance considérable pour le monde scientifique. Elle s'observe habituellement chez les animaux domestiques ou sauvages mais surtout les mammifères herbivores (ovins et bovins). Elle est transmissible à l'Homme principalement par l'intermédiaire de produits d'origine animale (laine, crins,...) chez qui elle représente une orthozoonose majeure, accidentelle et surtout professionnelle, anisosymptomatique non extensive.

Dans certains pays où cette maladie livrée à elle-même, reste endémique dans le cheptel car les campagnes de vaccination sont coûteuses et cette situation contribue à appauvrir d'avantage ces pays, certes, Nul n'ignore les problèmes quasi insolubles que pose l'éradication de cette maladie tellurique qualifiée par certains d' ancestrale. Mais l'exemple de nombreux pays nous montre que des mesures appropriées bien comprises, adaptées et appliquées, basées essentiellement sur la vaccination et la localisation des « champs maudits » peuvent réduire considérablement l'impact de la fièvre charbonneuse sur l'économie agricole et la santé humaine...Cependant, des foyers continuent d'apparaître de temps à autre dans ces pays, à la faveur d'échanges internationaux et intercontinentaux.

Les événements survenus en 2001 au Etats-Unis ont rappelé que le charbon peut être une arme du bioterrorisme, étant donné la grande stabilité des spores bacillaires dans l'environnement.

Les objectifs de notre mise au point se résument ainsi en trois principaux points :

- Analyser l'épidémiologie de la maladie charbonneuse.
- Etudier les aspects cliniques et les techniques du diagnostic biologique.
- Mettre en place la lutte anti-charbonneuse et déterminer les perspectives d'avenir.



Historique



L'apparition de la maladie du charbon remonte à la plus haute antiquité [2]. Elle serait associée à la domestication des animaux. La 1^{ère} description connue de l'anthrax a été faite en 1419 avant J.C dans les écrits de l'Égypte et de la Mésopotamie et dans l'ancien testament de description de la 5^{ème} peste égyptienne, affectant le bétail, et la 6^{ème} connue sous le nom de la peste de furoncles. Mais cette description ainsi que celle plus tardive d'Homère dans l'Iliade (XII^{ème} siècle avant J.C) pèchent par leur imprécision. Décrite aussi au IV^{ème} siècle avant J.C par Hippocrate, il faudra attendre le 1^{er} siècle avant l'ère chrétienne pour que Virgile en fait une description remarquable dans les géorgiques (poème didactique de Virgile 39-29 avant J.C) [3].

La première pandémie en Europe, connue comme «black bane» a été enregistrée en 1613 et a causé plus de 60.000 morts.

A la fin du XVIII^{ème} siècle, médecins et vétérinaires entreprirent d'étudier objectivement la maladie charbonneuse :

En 1780, Chabert précise avec détails le tableau clinique animal et insiste sur la coloration noire de tous les organes observés chez les animaux charbonneux, comme sur l'aspect particulier de leur sang « véritable sang de rate » couleur de charbon ; et 5ans plus tard, Chaussier s'attaque à préciser chez l'homme les divers aspects et l'évolution de la « pustule maligne » et en fait une véritable entité clinique [1].

De 1823 à 1825, Barthélemy réussit par expérimentation à transmettre la maladie par injection de sang d'animal malade au cheval et au mouton, avant de conclure que quelque « miasme » existant dans le sang serait responsable du charbon [6].

En 1838, Deleford décrit l'aspect microscopique de l'anthrax [6].

On connaissait depuis longtemps la relation entre le charbon et certains « champs maudits », cependant, il fallait attendre l'année 1848 quand les pouvoirs publics chargent une commission de scientifiques, dont Louis Pasteur, Casimir-Joseph Davaine

et Rayer, d'étudier une épizootie ayant eu lieu en Eure et Loire en France pour que leur conclusion montre que le charbon est provoqué par un germe qu'ils nomment « bactérie charbonneuse » et que le contact direct avec le sang des animaux malades ou morts de charbon entraîne la contamination des animaux sains et secondairement de l'homme (principalement pour ce qui est des personnes employées dans l'élevage et la tannerie). Ils soulignent les différences de sensibilité des différentes espèces animales et mettent en évidence le rôle des spores dans l'épidémiologie [4].

En 1850, Davaine découvre, avec le dermatologue Pierre Rayer un microorganisme ayant la forme d'un petit bâtonnet hyalin de même ordre que le diamètre des hématies dans le sang de moutons malades et morts de charbon. Ce bacille isolé dans le sang malade est connu depuis comme celui de l'anthrax. En cette même année, Pierre Rayer publie un essai sur le charbon, qui contient la première description du « *Bacillus anthracis* » ; Rayer y décrit le résultat de l'inoculation de sang charbonneux à des moutons sains et constate que le sang de moutons sains inoculés a les mêmes caractéristiques que celui des animaux atteints de cette maladie [8].

En 1855, Bravell retrouve les filaments de Davaine mais les confond avec « les vibrions de la putréfaction » [7].

En 1863, Casimir-Joseph Davaine, sur la base des travaux de Louis Pasteur sur les ferments, reprend ses études sur les filaments hyalins qu'il avait observé 15 ans plus tôt. Il les retrouve dans le sang de tous les animaux morts de charbon. Il a en plus inoculé le sang d'un animal charbonneux à un cobaye épilé dans des phlyctènes artificiellement provoquées : il détermine l'apparition d'une pustule maligne qui contient les mêmes filaments. Il soupçonne que la bactérie hyaline est immobile et responsable à la fois du charbon animal et de la pustule maligne humaine et que ce

petit bâtonnet microscopique est capable de provoquer en quelques jours la mort du mouton [7].

En 1868, Davaine essaie de déterminer la durée d'incubation en utilisant une technique d'inoculation expérimentale à l'aide d'une seringue de Pravaz [8].



Photo 1 : seringue de Pravaz [8].

En 1870, Robert Koch réussit à cultiver la bactérie in vitro. Il remarque la formation de grains réfringents dans les vieilles cultures [7].

En 1873, il démontre que le sang charbonneux dilué dans de l'eau perd de sa virulence s'il est chauffé à 55°C pendant 5 minutes. Par contre si le sang est séché, les bactéries conservent leur pouvoir pathogène même si elles sont exposées à une température dépassant 100°C. Il cherche expérimentalement à bloquer les pustules malignes du charbon en appliquant un fer chaud et il entrevoit une possibilité d'un traitement curatif [8].

En 1877, Louis Pasteur, Joubert, Chamberland et Roux démontrent que la bactérie charbonneuse est bien la cause exclusive et suffisante de la maladie charbonneuse [7].

En 1881, à Pouilly-le-fort, Louis Pasteur introduit une méthode de vaccination fondée sur le même principe que celui utilisé pour l'atténuation de l'agent du Choléra aviaire et réussit à démontrer la possibilité de vaccination à l'aide d'une bactérie vivante atténuée.

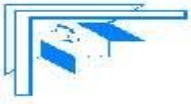
Depuis, toutes les recherches ont été consacrées au développement de vaccins et à la mise en place de programmes de vaccination. Bien qu'ayant reculée dans le monde industrialisé, la maladie du charbon continue à poser de sérieux problèmes dans les pays où la vaccination n'a pas été adoptée comme moyen de prévention ou lorsque les programmes de vaccination ont été suspendus. Les années ultérieures ont assisté à l'abandon de la sérothérapie en faveur de l'antibiothérapie [5].

La maladie du charbon reste d'actualité parce qu'elle persiste, en particulier dans les régions d'élevage, et que le caractère redoutable du charbon en fait un candidat de choix en tant qu'arme biologique.

SYNONYMIE : [9]

Plusieurs noms ont été donnés à la maladie charbonneuse :

- ✚ Charbon : en raison de la couleur noire des lésions,
- ✚ Fièvre charbonneuse,
- ✚ Maladie des trieurs de laine,
- ✚ Anthrax : équivalent anglais du mot « charbon »,
- ✚ Fièvre de la rate (spleen Fever) qui met en relief la splénomégalie.
- ✚ Carunco bacteriano, fiebre carbonosa (en espagnol).



Impact de la maladie

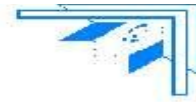


I. Impact économique : [6]

La maladie du charbon est responsable de dégâts importants en particulier chez les animaux d'élevage (bovins, ovins et caprins) qui se traduisent par des pertes considérables en termes de mortalité, de coût du traitement et de vaccination. Les « champs maudits » restent par ailleurs inutilisables par les éleveurs.

II. Impact hygiénique et médical : [6]

La maladie charbonneuse est une zoonose professionnelle majeure. Elle est transmise secondairement à l'homme et les catégories de personnes à risque sont celles qui sont en contact avec les animaux.



Epidémiologie



I. L'agent pathogène :

La maladie du charbon est provoquée par le *Bacillus anthracis* « Bacille de Davaine », appartenant à la famille des Bacillaceae qui est constituée de bacilles Gram positif dont le caractère principal est d'être sporulé. Elle comprend deux genres : [10]

- Le genre *Bacillus* : composé de bactéries à Gram positif, pouvant former une spore, aérobies ou aéro-anaérobies facultatives.
- Le genre *Clostridium* : composé de bactéries à Gram positif, anaérobies facultatives pouvant former aussi une spore.

Les espèces du genre *Bacillus* sont classées sur leur morphologie et la position de leurs spores. Cette classification divise le genre *Bacillus* en 3 groupes : [11]

- Groupe 1 : bacilles à spores ne déformant pas le corps microbien,
- Groupe 2 : bacilles à spores déformantes, ovales,
- Groupe 3 : bacilles à spores déformantes, rondes.

A l'intérieur de ces groupes, les espèces et les variétés se distinguent par des caractères morphologiques et physiologiques, mais on s'intéresse essentiellement à *Bacillus anthracis*, appartenant au groupe 1, en raison de son pouvoir pathogène (animaux, homme).

A- Caractères bactériologiques :

1-Caractères morphologiques :

Au cours de son cycle biologique, le *Bacillus anthracis* peut apparaître sous deux formes : [12]

- La forme végétative chez l'hôte,
- La forme sporulée dans l'environnement.

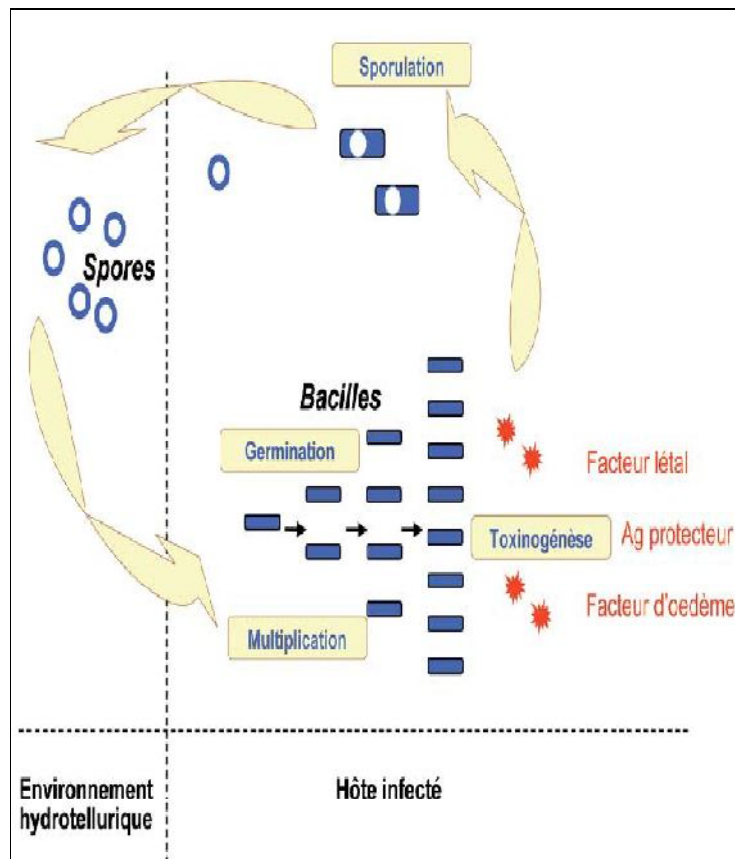


Figure 1 : Multiplication de *Bacillus anthracis* sous forme végétative ou sporale [68].

a. Le Bacille :

La forme végétative de la bactérie est un gros bacille Gram positif aux extrémités carrées coupées net et mesurant 1,0 μm à 1,2 μm de diamètre sur 3 à 5 μm de longueur; Immobile et capsulé : deux caractères qui le distinguent d'emblée de la plupart des Bacillus qui eux, sont mobiles et acapsulés [8].

Dans les produits pathologiques, le bacille se présente sous forme de courtes chainettes. Cultivé en bouillon ou sur gélose, il forme fréquemment des chaînes plus longues lui conférant un aspect en « tiges de bambou » ou « cannes de bambou » [12].

Comme de nombreuses autres espèces du genre Bacillus, le *Bacillus anthracis* possède une couche cristalline de surface (S layer) formant un réseau, qui semble se situer entre la paroi et la capsule et qui est rarement présente chez les bactéries capsulées. Cette couche cristalline représente 5 à 10 % des protéines cellulaires et sa synthèse nécessite de l'énergie ce qui suggère qu'elle doit être importante pour la bactérie [6,7].

En effet, in vivo, en l'absence de la couche S, le germe présente d'importantes altérations morphologiques et il est possible que cette structure soit indispensable pour sa protection dans le sol (notamment vis-à-vis des chocs osmotiques).

D'autres fonctions peuvent également être évoquées : structure permettant de solidariser la capsule et la paroi et de contrôler les échanges avec l'environnement (Cf. Facteurs de virulence).

b. La spore :

b.1 La sporogenèse [6,8]

Quand les conditions deviennent défavorables, en particulier dans un milieu hostile comme la terre : des corpuscules ovalaires apparaissent à l'intérieur du germe : les spores.

La spore du *Bacillus anthracis* est ovoïde, centrale (se trouve à mi-longueur du bacille). Elle est non déformante (groupe 1) et n'apparaît jamais dans un organisme infecté, dans les prélèvements habituels, ni dans les milieux de culture favorable à la croissance de la forme végétative.

Les spores sont protégées par une coque rigide et sont très résistantes aux variations de température, d'acidité, ainsi qu'aux désinfectants et peuvent survivre sous cette forme plus d'une centaine d'années.

Cette résistance explique la persistance de la maladie dans certaines régions (champs maudits) ou sa résurgence lorsque les spores enfouies remontent à la surface.

Cette sporulation nécessite :

- Une température comprise entre 15 et 42 degrés,
- La présence d'oxygène,
- Une atmosphère humide,

Cet impératif a conduit à interdire l'autopsie des animaux morts de charbon (sauf dans des locaux spécialement équipés) et à obturer les orifices naturels des cadavres afin d'éviter l'exposition des bacilles à l'oxygène de l'air car dans les cadavres d'animaux morts de charbon « non ouverts », les germes de putréfaction provoquent une anaérobiose inhibant toute sporulation et conduisent à la mort des bactéries. En effet il a été démontré expérimentalement, qu'il n'est plus possible d'isoler le *Bacillus anthracis* d'un tel cadavre, 5 jours après sa mort.

b-2 Résistance de la spore sous l'effet des conditions physico-chimiques:

[13,6]

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

▪ **AGENTS PHYSIQUES :**

- ✓ **La chaleur sèche :** La spore résiste 1 heure à 150 ° C, 2heures à 120 ° C. Elle est détruite en 3 heures à une température comprise entre 120 et 140 °C.
- ✓ **La chaleur humide :** La spore est inactivée à 120° C en 10 minutes, en 3 minutes à 180 °C et supporte l'ébullition pendant 15 minutes.
- ✓ **Le froid :** La spore survit 4 ans à une température comprise entre -10 °C et +4°C.
- ✓ **Les rayons Gamma et Ultraviolet :** inactivent les spores.

▪ **AGENTS CHIMIQUES :**

Les désinfectants sur les spores sont généralement actifs à des doses assez élevées et pour des temps d'exposition suffisamment longs :

- Le formaldéhyde à 5 % est sporicide pour un temps d'exposition de 4 heures.
- Le formol à 10% à une température de 40 ° C est actif en 15 minutes.
- Le glutaraldéhyde à 2% est sporicide en 2 heures.
- L'eau oxygénée à 3% est active après 1 heure.
- Le permanganate de potassium à 4% est sporicide après 15 minutes.
- L'acide péracétique à 0.6% est sporicide en 1 heure.

b-3 Colorations permettant de visualiser les spores : [8,14]

Comme toutes les spores, la spore de *Bacillus anthracis* ne se colore pas avec les colorants habituels c'est-à-dire qu'elle apparait en clair, contrastant avec la coloration du reste du germe .Toutefois, des colorations spéciales permettent de la colorer telles que la coloration de MOELLER ou la coloration de BENITO TRUJILLO.

▪ Coloration par la méthode de MOELLER :

-Technique : voir annexe 1

-Résultat : Les spores sont colorées en rouge vif et les corps bactériens en bleu.

▪ Coloration par la méthode de BENITO TRUJILLO :

-Technique : voir annexe 2

-Résultat : Les spores sont colorées en vert, les bacilles en rouge.

2- Caractères culturaux : [7,10]

Le *Bacillus anthracis* est un germe peu exigeant qui pousse aisément en milieu ordinaire.

- Son optimum de croissance est de 30 à 35 °C, mais il se cultive à des températures comprises entre 25 et 45 °C.
- Le pH optimal de croissance est de 7 à 7,5 mais il se multiplie à pH compris entre 6 et 8,5 (pH voisin de la neutralité).

a. Culture sur milieu ordinaire :

En 24 h, sous atmosphère normale, les souches virulentes du *Bacillus anthracis* donnent lieu à de larges colonies de 3 à 5 mm de diamètre à centre épais, présentant un aspect rugueux et des bords festonnés, «en tête de méduse ». Elles sont opaques, de couleur blanc/grisâtre et consistent en des bacilles se présentant en chaînes plus ou moins longues.

Les souches atténuées forment des colonies plus petites, avec une bordure légèrement irrégulière et consistent en des bacilles isolés par paires ou en petites chaînettes.

Le *Bacillus anthracis* semble, contredire l'association faite entre le caractère lisse et la virulence notamment chez les entérobactéries.

Sur gélose profonde, les colonies sont sphériques, lenticulaires ou arborescentes sur toute la hauteur du milieu.

b. Culture en bouillon nutritif :

En bouillon nutritif, le développement se fait sous forme de flocons blancs, dentelés qui sédimentent au fond du tube et laissent le milieu surnageant transparent, avec un voile plus ou moins épais en surface .L'agitation du tube provoque une rupture du voile qui sédimente, et met en évidence un trouble non uniforme, constitué de floculats et dépôts membranaires.

Les souches atténuées donnent un trouble uniforme du bouillon sans formation du voile.

c. Culture sur gélose enrichie

Sur gélose enrichie au sérum ou additionnée de bicarbonate de sodium et incubée à 37 °C, sous une atmosphère à 5 – 10 % de CO₂, les colonies sont de type lisse vraie « Smooth 'S' » en raison de la production de la capsule.

Les souches vaccinales atténuées dans ces mêmes conditions ne produisent pas de capsule.

d. Culture sur gélose au sang :

Sur gélose au sang, le *Bacillus anthracis* apparaît non hémolytique en 24 heures mais, en prolongeant l'incubation, il se développe une légère zone d'hémolyse incomplète. Ce caractère permet de le différencier du *Bacillus cereus* qui a l'inverse, est parfaitement hémolytique.



Photo 2 : Colonies de *Bacillus anthracis* isolées sur gélose au sang [68].

e. Culture sur gélose au jaune d'œuf :

Sur gélose au jaune d'œuf, le *Bacillus anthracis*, est faiblement lécithinasique. Autre caractère qui permet de le différencier du *Bacillus cereus*, qui à l'inverse, est fortement lécithinasique.

f. Culture sur culot de gélatine :

L'ensemencement d'un culot de gélatine par pique centrale, après incubation à 18 °C (incubation à 18 °C au lieu de 37 °C du fait que la gélatine fond à cette dernière température), donne une culture qui va apparaître le long du trait sous forme d'une ligne blanchâtre, d'où irradiant des prolongements perpendiculaires, avec une croissance plus importante dans la partie supérieure du tube. Apparaît alors une image en « sapin renversé » ou en « écouvillon », caractéristique. Toutefois cet aspect est éphémère, car la bactérie en se développant, va liquéfier la gélatine.

g. Culture sur sérum de bœuf :

Sur sérum de bœuf coagulé en tube incliné, les colonies sont luxuriantes, et le sérum finit par être attaqué et liquéfié.

h. Culture sur lait tournesolé :

Le lait tournesolé ensemencé est d'abord coagulé, puis le caillot est dissout lentement. Le tournesol se réduit et vire du bleu au jaune.

i. Culture sur gélose additionnée de Pénicilline :

Le *Bacillus anthracis* est sensible à la pénicilline et ne pousse pas sur gélose additionnée de 1 unité de pénicilline par ml.

3. Caractères biochimiques : [11]

Le *Bacillus anthracis* est une bactérie aéro-anaérobie facultative qui fermente les sucres sans production de gaz. Son pouvoir glucidolytique est assez faible :

- Les sucres suivants sont fermentés : glucose, maltose, saccharose, et lévulose. Cette fermentation est révélée dans la pratique par l'acidification d'un milieu choisi à cet effet et additionné de pourpre de bromocrésol, qui vire du bleu au jaune quand le milieu est acidifié.

- Les sucres suivants ne sont pas attaqués : galactose, lactose, arabinose, mannitol et xylose et le milieu reste bleu.

Les activités enzymatiques uréase et oxydase sont négatives, et l'activité nitrate réductase est positive, alors que les activités phosphatase et lécithinase sont faibles.

Le pouvoir protéolytique est peu marqué :

- La liquéfaction de la gélatine en culot, après piqure est lente, donnant un aspect en « sapin renversé ».
- Le lait est coagulé et lentement digéré,

- Sérum liquide : gélification puis liquéfaction.
- Sérum coagulé : digestion lente.
- L'hémolyse est légère et apparait lentement.

4 Pouvoir antigénique : [10,11]

Il existe plusieurs types d'antigènes :

- Un antigène capsulaire qui est un polypeptide, polymère d'acide D-glutamique. Il joue un rôle dans le pouvoir pathogène, en inhibant les défenses non spécifiques de l'organisme (notamment la phagocytose), et en rendant le sang incoagulable. Les anticorps anticapsulaires ne sont pas protecteurs chez l'homme.
- Deux antigènes somatiques, de nature polysaccharidique, qui peuvent être étudiés par la réaction d'Ascoli.
- Une toxine, de nature protéique et formée de 3 facteurs, qui provoque la formation d'anticorps neutralisants. Il existe des communautés antigéniques entre *Bacillus anthracis* et certains autres *Bacillus*, mises en évidence par immunodiffusion (exemple, avec *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* et *Bacillus cereus*).

5. Lysotypie : [11]

Bacillus anthracis est sensible à différents bactériophages. La lysotypie peut être utilisée dans le diagnostic différentiel entre *Bacillus cereus* et *Bacillus anthracis* :

- Phages du groupe A : actifs sur *Bacillus anthracis*, inactifs sur *Bacillus cereus*,
- Phages du groupe AC : actifs sur *Bacillus anthracis* et *Bacillus cereus*,
- Phages du groupe C : inactifs sur *Bacillus anthracis*, actifs sur certains *Bacillus cereus*.

B. Pouvoir pathogène :

1. Pouvoir pathogène naturel : [6]

Toutes les espèces de mammifères sont naturellement sensibles au *Bacillus anthracis*, mais on observe une différence de sensibilité à la maladie :

- Les herbivores domestiques et sauvages sont les plus atteints : le mouton reste le plus contaminé (forme suraiguë) mais les bovins et les caprins ne sont pas épargnés (forme aigue).
- Le porc est rarement atteint (forme subaiguë), mais davantage que les carnivores.
- D'autres animaux sont réfractaires au charbon tels le chien, la poule, le pigeon et la grenouille.

Quant à l'homme, il est très sensible à la maladie.

2. Pouvoir pathogène expérimental :

Le pouvoir pathogène expérimental d'un germe est l'ensemble des manifestations morbides que détermine son inoculation chez l'animal réceptif. Schématiquement, il dépend de la virulence du germe et de sa toxinogénèse [10,8].

Chez les animaux de laboratoire, il existe une hiérarchie dans la sensibilité au bacille du charbon, avec :

- Des espèces très sensibles comme le cobaye et la souris,
- Des espèces modérément sensibles comme le lapin,
- Des espèces résistantes comme le rat blanc qui présente une immunité naturelle à l'égard du charbon.

Louis Pasteur a démontré à la fois le mécanisme de certaines immunités naturelles et de quelle manière l'expérimentateur pouvait les vaincre : ainsi la poule,

dont les pattes sont maintenues dans l'eau froide ou la grenouille placée à l'étuve deviennent réceptives [6,7].

L'inoculation expérimentale du *Bacillus anthracis* permet de reproduire une maladie identique à la maladie naturelle.

Chez le cobaye :

➤ La pulvérisation intra-trachéale de culture de bactérie détermine des lésions pulmonaires analogues à celles du charbon pulmonaire humain, alors que le fait d'inoculer à l'animal d'expérience des spores charbonneuses, ne réussit pas à lui faire contracter la maladie sauf s'il présente des lésions pharyngées (ou digestives).

➤ L'inoculation par voie sous-cutanée de 0,5 ml d'une culture en bouillon de 18 à 24 heures provoque un abondant œdème gélatineux, transparent, blanchâtre autour du point d'injection et gagnant la paroi abdominale 6 à 12 heures après l'inoculation. Cet œdème contient quelques bacilles capsulés caractéristiques qui sont beaucoup plus abondants dans le sang, le foie et la rate, dont les frottis sont positifs 24 à 48 heures après l'inoculation. Après 36 heures, l'animal marche difficilement ou reste étendu dans la cage et succombe de septicémie 40 à 48 heures environ après l'inoculation.

Les lésions macroscopiques sont les suivantes :

- Œdème gélatineux dans la zone sous-cutanée d'inoculation,
 - Rate hypertrophiée et friable,
 - Sang noirâtre souvent incoagulable,
 - Présence fréquente d'urine rougeâtre dans la vessie.
 - Congestion générale des viscères et des ganglions.
- L'injection intra-péritonéale détermine une importante exsudation séreuse avec présence de nombreux polynucléaires qui phagocytent les germes, puis survient ensuite la septicémie.
- L'injection intraveineuse détermine rapidement une septicémie.

3. Virulence : [8]

La virulence, est le pouvoir de multiplication d'un germe dans un organisme. Elle semble pour le *Bacillus anthracis*, comme pour d'autres germes, liée à la présence de la capsule.

La virulence du *Bacillus anthracis* peut être atténuée, lorsque le germe est cultivé à 42,5 °C. A cette température, il perd le pouvoir de sporuler et si par ailleurs, il est soumis au vieillissement dans le même milieu avec addition d'un antiseptique (tel que le bichromate de potassium) la virulence de la souche finit par diminuer.

A l'inverse, elle peut être augmentée si la bactérie est soumise à des passages successifs chez l'animal réceptif (la souris ou le cobaye).

La sporulation conserve intacte la virulence qu'avait le germe au moment où il a sporulé.

4. Facteurs de pathogénie ou facteurs de virulence :

Outre sa capacité de sporulation, *Bacillus anthracis* possède plusieurs facteurs de virulence.

a. La capsule et la « S-layer » :

La capsule est composée uniquement de polypeptides de poly-D-Glutamate et est codée par des gènes situés sur un plasmide, le pXO2 de 60 méga-daltons. Cette capsule possède des propriétés antiphagocytaires, et permet ainsi l'adhérence de la bactérie au macrophage sans phagocytose et destruction [16].

La capsule se forme à 37°C, après 1h *in vivo*, en présence de bicarbonate. Cela signifie qu'elle se forme très vite dès l'entrée de la bactérie dans l'organisme-hôte, et plus ou moins de manière concomitante avec la germination de la spore. Cela laisse peu de temps aux défenses immunitaires de combattre l'infection. Elle se forme également *in vitro* dans des conditions de culture particulière [7].

Tableau 1: Colorations permettant de visualiser la capsule [7].

Colorations	Technique	Résultat
Coloration à l'Encre de chine	Mise en suspension des germes en encre de chine	La capsule apparait sous la forme de filaments exposés sur toute la surface de la bactérie.
Coloration de LOEFFLER au bleu de méthylène	recouvrir un frottis fixé de colorant (bleu de méthylène 1 % dans l'éthanol à 95 % : 30 ml, potasse à 0,001 % en solution aqueuse : 1 ml, eau distillée : 100 ml, Laisser vieillir 1 an), et laisser agir une minute, avant de rincer.	La capsule apparait sous la forme d'un halo violacé entourant la bactérie.
Coloration de « Giemsa »	le frottis est fixé à l'alcool méthylique 3 à 5 minutes : laisser sécher à l'air. Le colorant de Giemsa est dilué à raison de 1 volume dans 10 volumes d'eau distillée, et le frottis y est immergé pendant 20 à 30 minutes, et ensuite lavé, puis séché à l'air.	La capsule apparait colorée en mauve.
Coloration de « Wright »	Le frottis séché à l'air, est recouvert de colorant de Wright en comptant les gouttes. Laisser agir 1 à 5 minutes, avant d'ajouter une quantité égale de tampon phosphate (KH_2PO_4 : 6,63 g, Na_2HPO_4 : 3,2 g, eau distillée : 1000 ml). Le tout est mélangé, et on laisse agir 3 à 7 minutes, puis on lave à l'eau, et on sèche à l'air.	La capsule apparait colorée en mauve.
Coloration de Olt	Le frottis fixé à la chaleur est recouvert d'une solution aqueuse à 3% de safranine, et chauffé jusqu'à ébullition, puis lavé et séché.	La capsule apparait colorée en rose.
Coloration de Hiss	Une goutte d'une suspension opalescente de culture et une goutte de sérum de cheval sont mélangées sur une lame, puis une fois étalées, on laisse sécher à l'air. Le frottis est fixé à la chaleur, et recouvert avec une solution aqueuse de cristal violet à 1 %, puis on chauffe jusqu'à émission de vapeur, pendant une minute. Le frottis est ensuite rincé avec du sulfate de cuivre en solution aqueuse à 20%.	Les capsules apparaissent comme des halos très faiblement colorés en bleu .

La S-layer est composée de deux protéines abondantes, la Sap («Surface array protein») et la EA1 («Extractable antigen 1»), assemblées en une structure cristalline bidimensionnelle. Des expériences ont montré leur rôle dans la virulence de la bactérie, notamment par l'intermédiaire d'un clone délété du plasmide pXO2 (acapsulogène) mais possédant toujours les gènes codant pour EA1 et Sap.

Ces deux couches ne dépendent pas l'une de l'autre mais paraissent avoir une interaction synergétique dans le mécanisme anti-phagocytaire de la bactérie. De plus, la capsule masque les antigènes EA1 et Sap, empêchant une reconnaissance anticorps-antigènes de l'organisme infecté [17].

b. Les toxines : [18]

Bacillus anthracis produit deux exotoxines de type A-B, codées par des gènes localisés sur le plasmide pXO1 de 110 méga-daltons (thermosensible, et peut être éliminé par cultures successives à 42-43C). Pour rappel, B correspond au facteur d'adhésion cellulaire, et A au facteur pathogène proprement dit.

La sous-unité B :

Les exotoxines de *Bacillus anthracis* sont un peu particulières en ce sens qu'elles partagent la même unité B : le facteur II ou PA («Protective Antigen») de 83 Kda.

Ce facteur PA se fixe à la surface cellulaire et est clivée par une protéase.

Le facteur PA, ainsi activé, s'organise en heptamère et forme un pore qui livre le passage à l'une des sous-unités A.

Les sous-unités A :

Le Facteur I est le Facteur Oedématogène (EF, Edema Factor) de 89 Kda : il s'agit d'une adénylatecyclase s'exprimant en présence d'une protéine eucaryote, la calmoduline.

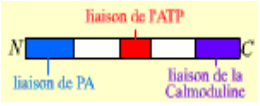
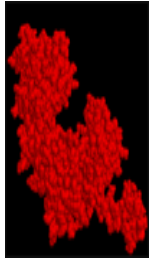
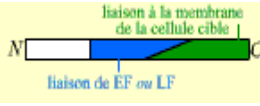
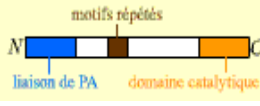
L'action du EF est multiple :

- il augmente la concentration d'AMPc et prive la cellule-hôte d'ATP, énergie nécessaire à la phagocytose
- il augmente considérablement la perméabilité capillaire
- il inhibe le métabolisme oxydatif des neutrophiles.

La deuxième sous-unité A ou facteur III est le Facteur Létal (LF : Lethal Factor) de 87 Kda : il s'agit d'une « métallo-protéase », liant deux atomes de zinc mais sans action protéolytique prouvée.

Sa principale action est l'activation de diverses cytokines (principalement TNF et IL-1), et une action synergétique avec EF exacerbe les effets de celle-ci.

Tableau 2 : Les protéines des toxines de Bacillus anthracis [20].

Protéine	Structure	Fonction	Toxine	Fichiers	
<p>EF Facteur oedémotogène (767 acides aminés)</p>		<p>Activité adénylate cyclase : hausse de l'AMP_C intracellulaire, d'où une activation incontrôlée des kinases AMP_C-dépendantes cellulaires. (cette activité est dépendante du Calcium, <i>via</i> la Calmoduline)</p>	<p>EF+PA Toxine oedémotogène</p>	<p>Structure 3D : 1K8T.pdb (362 Ko)</p>	
<p>PA Antigène Protecteur (735 acides aminés)</p>		<p>Permet l'internalisation du facteur (EF ou LF) avec lequel elle est associée</p>		<p>LF+PA Toxine létale</p>	<p>Structure 3D : 1ACC.pdb (483 Ko)</p>
<p>LF Facteur létal (776 acides aminés)</p>		<p>Métalloprotéase à Zinc qui conduit à la surexpression de cytokines par les macrophages</p>			<p>Structure 3D : 1JKY.pdb (521 Ko)</p>

c. Autres facteurs de virulences : [19]

D'autres facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la virulence ont été identifiés :

c.1 La paroi de *Bacillus anthracis*

Le peptidoglycane de la paroi, essentiellement composé d'un polysaccharide à base de galactose, N- acétyl glucosamine, et N- acétyl nannosamine, a la propriété de se lier aux lécithines cellulaires et d'assurer l'adhésion aux cellules de l'hôte. Il est en plus, faiblement acétylé ce qui confère à la bactérie une résistance au lysozyme.

c.2 Le sidérophore

Le *Bacillus anthracis* produit un sidérophore dérivé du catéchol et semblable à l'enterobactine de *Escherichia coli*.

II. Réservoir : [21]

Le réservoir de *Bacillus anthracis* est essentiellement tellurique du fait de la résistance des spores dans l'environnement. Les animaux contractent la maladie en ingérant de l'herbe ou de l'eau contaminée par les spores. L'existence d'une lésion des muqueuses digestives serait nécessaire à l'initiation de l'infection animale.

Philibert rapporte une expérience de Pasteur, Chamberlain et Roux chez des moutons, animaux particulièrement sensibles à la maladie : « *en arrosant de la luzerne donnée en pâture à des moutons, avec des cultures de charbon, quelques animaux prirent la maladie ; mais, en mêlant à la luzerne ainsi arrosée des barbes d'épis d'orge, le pourcentage d'animaux contaminés fut beaucoup plus considérable* » [4]. La variabilité saisonnière, avec des pics de contamination animale plus fréquemment rencontrés en fin de saison sèche, quand l'herbe est rase, desséchée et pâturée avec de la terre ou des gravillons, irait également dans ce sens.

En zone d'élevage extensif, le réservoir peut être animal. Ainsi, lors d'une grande épidémie en 1945, 1 million d'ovins sont morts du charbon en Iran [22]. Dans ce cas, faute d'une surveillance sanitaire vétérinaire, les produits (lait, viande) et les sous-produits (cuirs, laine, os...) peuvent être source de contamination animale ou humaine.

III. Réceptivité :

Elle est en fonction de l'espèce. Les herbivores sont les plus sensibles au germe du charbon (bovin, ovins, caprins, buffles, camelins, équins, cerfs et éléphants), suivis des omnivores (porcs), puis des carnivores, et enfin des oiseaux (qui sont résistants). L'infection des animaux est essentiellement digestive : lors du franchissement de la muqueuse digestive, les excoriations provoquées par les fourrages vulnérants et les esquilles d'os ouvrant la voie à l'infection [12,6].

L'homme est un hôte accidentel du charbon qui peut entrer dans le cycle épidémiologique au contact des animaux malades ou des produits animaux infectés : laine, cuir, fourrure, poudre d'os, viande. Le facteur déterminant est la profession. En effet, le charbon est une zoonose professionnelle [23].

Ainsi, les principales catégories de professions à risque sont : [24]

- Les éleveurs,
- Les vétérinaires.
- Les ouvriers d'abattoirs,
- Les équarrisseurs,
- Les bouchers,
- Les tanneurs,
- Les lainiers,
- Les ouvriers travaillant les os (fabrication de gélatine), les poudres d'os ou les poudres de sang,
- Les employés des entreprises de travaux publics,
- Les artisans travaillant l'ivoire,
- Les personnels de laboratoire.
- Les touristes visitant les pays où le charbon est enzootique et ramenant des souvenirs fabriqués en peau, en ivoire ou en phanères (poil, laine).

VI. Modes de transmission :

A. Modes de transmission chez l'animal :

La transmission du *Bacillus anthracis* se fait : [12]

- Pour les herbivores, lors de la consommation de fourrages infectés et de pâturages pollués par les spores et communément désignés sous le terme de « champs maudits ». Lors des derniers stades de la maladie chez l'animal, le bacille est excrété dans le milieu extérieur via l'urine et la salive. Lors de l'agonie, des liquides sanguinolents infectés exsudent à travers les différentes ouvertures du corps et toute saignée représente alors un danger considérable. Le bacille va produire une spore qui va rester à la surface du sol et contaminer les animaux qui paissent à cet endroit. Les spores enfouies peuvent remonter à la surface du sol lors de travaux de retournement de la terre (construction de route par exemple) ou lors d'inondation. Elles peuvent aussi être ramenées à l'extérieur par des vers de terre.
- Pour les carnivores, l'infection a lieu lors de consommation de viandes contaminées.

A ce cycle classique, sur place, sol-végétation-animaux avec retour au sol, ou à distance, lors de transmission naturelle par carnivores sauvages ou oiseaux de proie des spores de *Bacillus anthracis* à plusieurs kilomètres, voire plusieurs dizaines de kilomètres, s'est ajoutée une modalité épidémiologique nouvelle : il s'agit du commerce des os destinés à la préparation des poudres d'os entrant dans la fabrication d'aliments composés pour animaux, de charbon animal, de colle, de gélatine [7].

B. Modes de transmission chez l'homme :

L'infection humaine se fait essentiellement par voie cutanée au niveau d'une excoriation, mais peut également passer par les voies sous cutanées, digestives ou pulmonaires [27]. La transmission interhumaine n'a jamais été documentée [30].

1. La voie cutanée :

C'est la voie principale de transmission, observée dans 95 % de cas par contact avec des spores sur des matériels ou produits animaux contaminés. Des lésions préalables de la peau sont nécessaires au passage cutané des germes et au développement d'une infection [28,29].

2. La voie sous-cutanée : [9]

L'infection peut survenir à l'occasion d'une pique provoquée par des épineux [25]. La transmission vectorielle de l'infection relève du même mécanisme et se fait par des insectes hématophages (Stomoxe, Aèdes, Tabanidés). Ce mode peut être à l'origine d'épizootie : lorsque des vecteurs potentiels pullulent, les cas de charbon externe se multiplient et la transmission se fait entre espèces animales ou de l'animal à l'homme.

3. La voie digestive :

La contamination par voie digestive se fait par la consommation de viandes mal cuites provenant d'animaux malades ou morts de charbon ou encore de produits d'origine animale contaminés [8]. Les risques liés à la consommation de lait contaminé sont considérés comme faibles mais l'excrétion dans le lait se produit au moment de la septicémie [9]. Bien que théoriquement possible, la transmission par l'eau de boisson n'a jamais été documentée. Compte tenu des effets de filtration des sols et de dilution dans les ressources, on peut estimer que le risque de transmission

par l'eau est très faible, voire même infime, sous réserve de strict respect des périmètres de protection des captages [26].

4. La voie pulmonaire : [31]

Elle constitue une porte d'entrée redoutable de la maladie et se fait par inhalation d'un aérosol de spores pénétrant dans les alvéoles pulmonaires et transportées par voie lymphatique dans les ganglions médiastinaux : 1000 spores suffisent à induire une pneumopathie létale. Elle est observée dans des circonstances particulières : risque industriel décrit dans les ateliers de mégisserie, de tissage [124], par exposition à des produits animaux provenant de pays d'enzootie ou accident industriel tel que l'épidémie de Sverdlovsk [125].

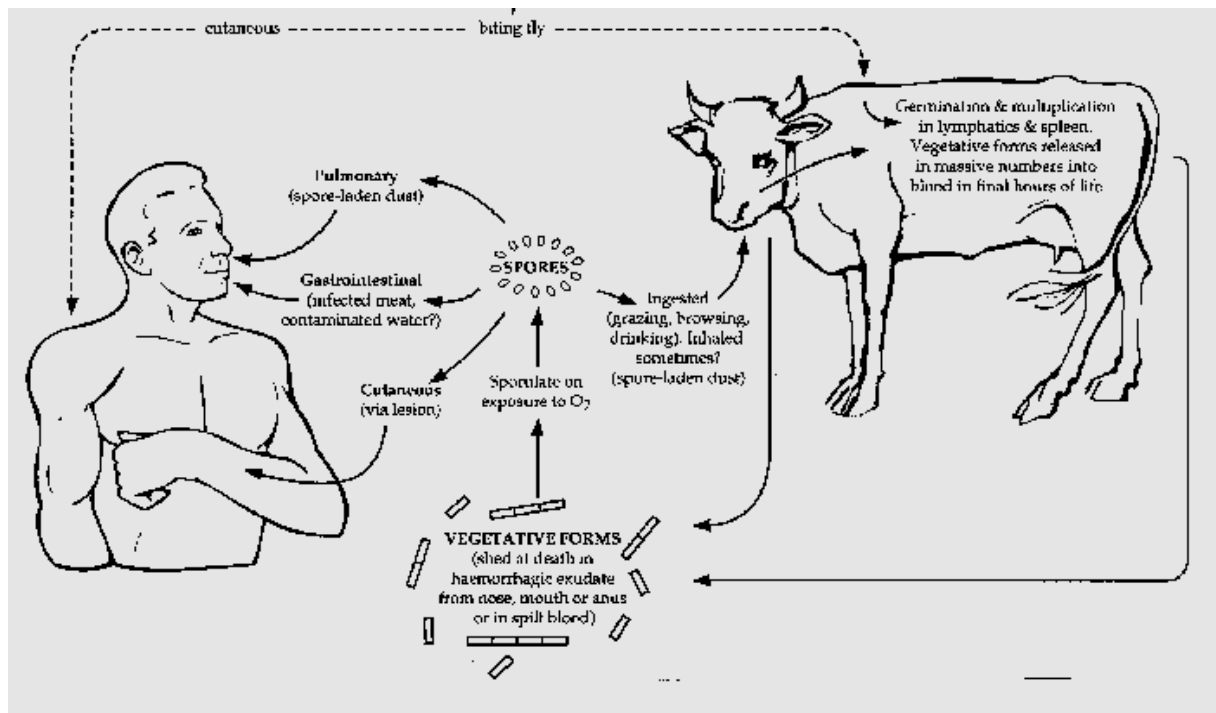


Figure 2 : Cycle de transmission de la fièvre charbonneuse [5].

V. Facteurs favorisants : [1]

La saison des pluies est réputée favorable à la résurgence des spores par ravinement des sols et à leur concentration dans les zones déclives correspondant à des points d'eau. Il se constitue ainsi des zones où les spores provenant de zones infectées s'accumulent, constituant des « sites réserve ». Les épidémies de charbon peuvent survenir chez les animaux en période de sécheresse, autour des points d'eau, la contamination se faisant par l'alimentation ou l'inhalation de poussières.

VI. Répartition géographique :

La maladie du charbon a pratiquement disparu dans les pays où les mesures prophylactiques sont appliquées et où existent des réglementations de santé publique interdisant l'exploitation industrielle des animaux infectés des espèces caprine, bovine, ovine et équine ou de leurs produits contaminés. Des foyers sporadiques peuvent s'y manifester. Ils correspondent à des zones contaminées, souvent connues par les habitants et nommées « champs maudits » ou « étables maudites ».

La maladie reste endémique dans les pays où la surveillance du cheptel et la couverture sanitaire sont insuffisantes : c'est aussi une infection cosmopolite que l'on rencontre plus particulièrement en Asie et en Afrique (dont l'Afrique du Nord dans sa totalité) en particulier dans les zones à climat semi-aride. C'est la forme classique de la maladie qui correspond à la maladie tellurique. Depuis quelques décennies, des pays jusque-là indemnes et lointains comme l'Australie sont également touchés par la maladie et d'après l'Organisation Mondiale de la Santé, l'incidence annuelle de la maladie est de 100 000 à 200 000 cas [1].

Enfin, le risque de charbon d'importation ne doit pas être non plus sous-estimé (importation de produits d'origine animale ou contamination en zone infectée) et la menace d'utilisation de charbon comme arme biologique est devenue une réalité qui ne peut être ignorée par la communauté internationale [32].

A. La répartition de la maladie dans le monde

Bien qu'il ait eu durant ces trois dernières décennies, une réduction globale progressive du nombre de cas d'animaux porteurs de la maladie suite aux programmes nationaux de prophylaxie qui ont été mis en place.

Les tableaux ci-après, établis sur la base de données fournies par l'Office International des Epizooties montrent que tous les continents sont concernés par la maladie du charbon [33].

Les cartes qui suivent les tableaux, donnent une vue d'ensemble pour chaque continent, du mode épidémiologique de la maladie selon les pays pendant la période 2001-2010 [34].

1. En Afrique :

Tableau 3: Afrique : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signalés depuis 1997(OIE) [33].

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Afrique du sud	3	17	8	3	9
Algérie	6	1	3	0	0
Angola	23	+...		+	
Benin	-	+...			
Botswana	3	4	3	1	0
Burkina Faso	12	5	10		25
Cameroun	3	4	2	3	1
Cap verts	...	-			
Centrafricaine(Rép)					
Comores		0			
Cote d'ivoire	2	...	1	...	1
Egypte	(1974)	(1974)	(1974)	(1974)	(1974)
Erythrée	+...	+...	1	0	+...
Ethiopie	1757	1045	1064		456
Gabon	?				
Gambie	3				
Ghana	11	+...	29	10	18
Guinée	69	58	151	70	73
Kenya	5	+...	1	5	4
Lesotho	+...	0			
Libye	3	+()...	(1998)	(1998)	(1998)
Madagascar	25	5	1	1	
Malawi					
Mali	0	1	1	1	3
Maurice		-
Mauritanie		+...			
Mozambique	+...	+...	3	...	1
Namibie	78	3	75	77	40
Niger	3	4			17
Nigeria		-	+...	0	+...
Ouganda	0	+...	1	+...	+...
Réunion (France)	(1957)	(1957)	(1957)	(1957)	(1957)
Sao Tomé- et- principe			-	-	-
Sénégal	6	16	18	14	+...
Seychelles	0	0		0	
Somalie	(1989)	(1989)	(1989)	(1989)	(1989)

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Soudan	1	1	2	0	0
Swaziland	0	0	-	-	-
Tanzanie	1	15	29	17	11
Tchad	7	+...			
Togo	8			4	2
Tunisie	+()...	1	1	0	0
Zambie	4	4		14	37
Zimbabwe	14	23	18	13	1

0 : Maladie jamais signalée.

- : Maladie non signalée (date du dernier foyer non connue).

+ : Maladie signalée ou connue.

() : Maladie limité à certaines zones.

... : Pas d'information disponible.

+... : Maladie présente, nombre de foyers inconnus.

? : Maladie suspectée mais non confirmée.

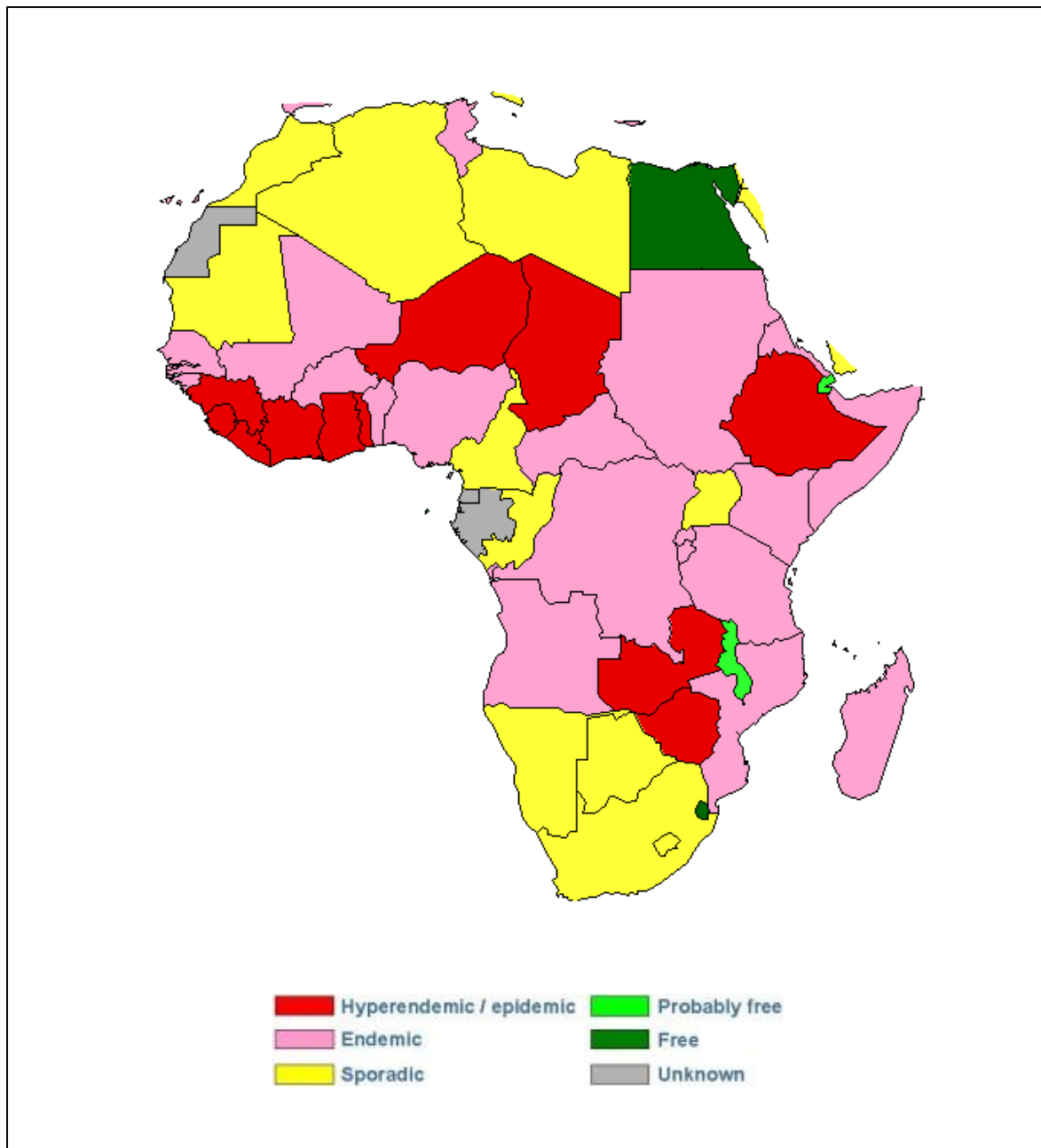
() : Date de dernier foyer recensé.

Ce tableau montre que la fièvre charbonneuse reste endémique dans la quasi-totalité du continent africain à l'exception de quelques rares îles (les îles Comores, l'île Sao Tomé). Certains pays sont fortement touchés comme l'Éthiopie, l'Afrique du sud, l'Angola, le Burkina Faso, le Ghana, la Guinée, la Namibie, le Niger, le Madagascar, le Sénégal, la Tanzanie, la Zambie et le Zimbabwe. De nombreux foyers sont rapportés chaque année dans ces pays.

Cependant, tous les cas ne sont pas automatiquement déclarés et les pays africains connaissent par ailleurs des difficultés pour réaliser des études fiables concernant la maladie.

Il convient en outre de souligner que ces pays, en raison de leur pauvreté, manquent de moyens de prophylaxie.

Depuis l'an 2000, des programmes de contrôle de la maladie ont été établis, mais cela n'a pas empêché celle-ci de progresser, en raison probablement d'un manque de sérieux dans l'application des dits programmes et d'une absence de prise de conscience de la gravité de la maladie par les populations.



Carte 1 : Répartition de la maladie du charbon en Afrique pendant la période 2001-2010 [34].

2. En Asie :

Tableau 4 : Asie : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signalés depuis 1997(OIE) [33].

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Arabie Saoudite	-	-			
Bahreïn	-	-		-	
Bangladesh	+...				
Bhoutan	1	6	3	4	+...
Brunei Darussalam	-	-			
Chine (Rép. Pop de)			23		
Corée (Rép. De)	(1995)	(1995)	(1995)	1	(2000)
Emirats Arabes Unis	-		0		0
Hong Kong (Rép.pop. de chine)					
Inde	150	130	130	68	301
Indonésie	+...	+...	+()...	+...	+...
Iran	27	+...	27	39	62
Japon	(1991)	(1991)	(1991)	(1991)	(1991)
Jordanie	1	8	4	1	2
Kazakhstan					4
Kirghizstan			7	0	0
Koweït	(1993)	(1993)	(1993)	(1993)	(1993)
Liban	+...	3	+()...	(1998)	(1998)
Malaysia(Péninsulaire)	-	-	-	-	...
Malaysia(Sabah)	0	0	0	0	0
Malaysia(Sarawak)			0	0	0
Mongolie	141	65	86	19	+...
Myanmar	+...	21	2	+...	3
Népal	6	3	11		53
Oman
Ouzbékistan	3	3	2		
Pakistan	19	+...	+...	+...	+...
Philippines	+() ...	+() ...	+() ...	+() ...	+() ...
Qatar	-	-	-	-	-
Singapour	0	0	0	0	0
Sri lanka		-	-	-	-
Syrie			-	6	0
Tadjikistan		17	10	20	8
Taipei china	0	0	1	0	0
Thaïlande	+		+	+...	0

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Turkménistan	5			-	3
Vietnam	7	7	0	2	1
Yémen	-				

0 : Maladie jamais signalée.

- : Maladie non signalée (date du dernier foyer non connue).

+ : Maladie signalée ou connue.

() : Maladie limité à certaines zones.

... : Pas d'information disponible.

+... : Maladie présente, nombre de foyers inconnus.

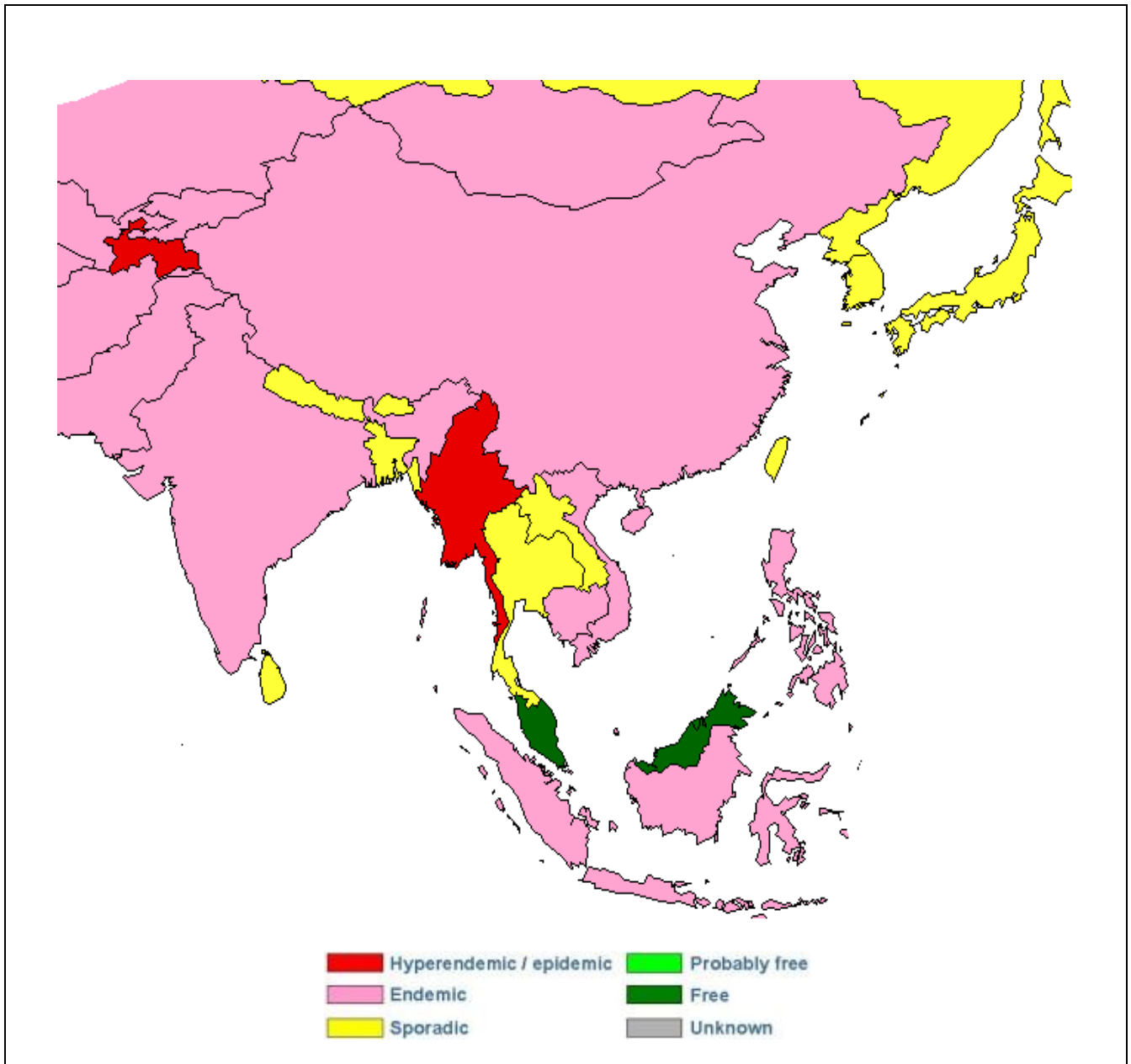
? : Maladie suspectée mais non confirmée.

() : Date de dernier foyer recensé.

Il ressort de ce tableau que l'Asie est continent le plus touché après l'Afrique avec toutefois des différences notables : l'Arabie Saoudite, les Emirats Arabes Unis, le Bahreïn, Brunei Darussalam, le Qatar, le Yémen, la Malaisie, le Sri Lanka et Singapour restent non touchés : les derniers foyers recensés remontant à plus de 7 ans.

Cependant, dans d'autres pays la situation est devenue endémique : Inde, Népal, Mongolie, Iran, Vietnam, Chine, Tadjikistan, Pakistan.

Le sud-est asiatique diffère du reste du monde par le fait que les porcs et les buffles sont les plus touchés par la maladie.



Carte 2 : Répartition de la maladie du charbon en ASIE pendant la période 2001-2010 [34].

3. En Europe :

Tableau 5: Europe : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signalés depuis 1997(OIE) [33].

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Albanie	25	32	12	12	
Allemagne	(1994)	(1994)	(1994)	1	(2000)
Andorre	-	-	-	-	-
Arménie	(1993)	(1993)	(1993)	4	1
Autriche	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)
Azerbaïdjan	0	0		0	0
Belarus	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)
Belgique	+...	
Bosnie Herzégovine					-
Bulgarie	6	11	8	10	9
Chypre	(1969)	(1969)	(1969)	(1969)	(1969)
Croatie	1	+...	1	0	3
Danemark	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)
Espagne	+...	+...	+...	+...	2
Estonie	(1996)	(1996)	(1996)	(1996)	(1996)
Finlande	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)	(1988)
France	2	2	2	+...	+...
Géorgie				3	3
Grèce	7	11	19	13	13
Groenland	0	0	0	0	0
Hongrie	(1996)	(1996)	(1996)	3	0
Irlande	(1970)	(1970)	(1970)	(1970)	(1970)
Islande	(1965)	(1965)	(1965)	(1965)	(1965)
Italie	17	14	8	8	4
Lettonie	(1989)	(1989)	(1989)	(1989)	(1989)
Lituanie	0	1	(1998)	(1998)	(1998)
Luxemburg	-	-	-	-	-
Macédoine (Ex. Rép .de)	3		()...	6	1
Malte	0	0	0		0
Moldavie	2	0	5	3	2
Norvège	(1993)	(1993)	(1993)	(1993)	(1993)
Pays bas	(1994)	(1994)	(1994)	(1994)	(1994)
Pologne	(1996)	(1996)	(1996)	(1996)	1
Portugal	-	-	-	-	-
Roumanie	11	11	14	29	15
Royaume Uni/Ile de Man	(1948)	(1948)	(1948)	(1948)	(1948)

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Royaume Uni/Grande Bretagne	1	(1997)	(1997)	(1997)	(1997)
Royaume Uni/ Guernesey	(1962)	(1962)	(1962)	(1962)	(1962)
Royaume Uni/Irlande du nord	(1990)	(1990)	(1990)	(1990)	(1990)
Royaume Uni/ Jersey	-	-	-		-
Russie	21	26	22	26	11
Slovaquie	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)	(1995)
Slovénie		-	-	-	1
Suède	(1981)	(1981)	(1981)	(1981)	(1981)
Suisse	1	(1997)	(1997)	(1997)	(1997)
Tchèque (Rep.)	-	-	-	-	-
Turquie	51	35	36	100	53
Ukraine	23	11	18	11	14
Yougoslavie	1	1	+...	+...	+...

0 : Maladie jamais signalée.

- : Maladie non signalée (date du dernier foyer non connue).

+ : Maladie signalée ou connue.

() : Maladie limité à certaines zones.

... : Pas d'information disponible.

+... : Maladie présente, nombre de foyers inconnus.

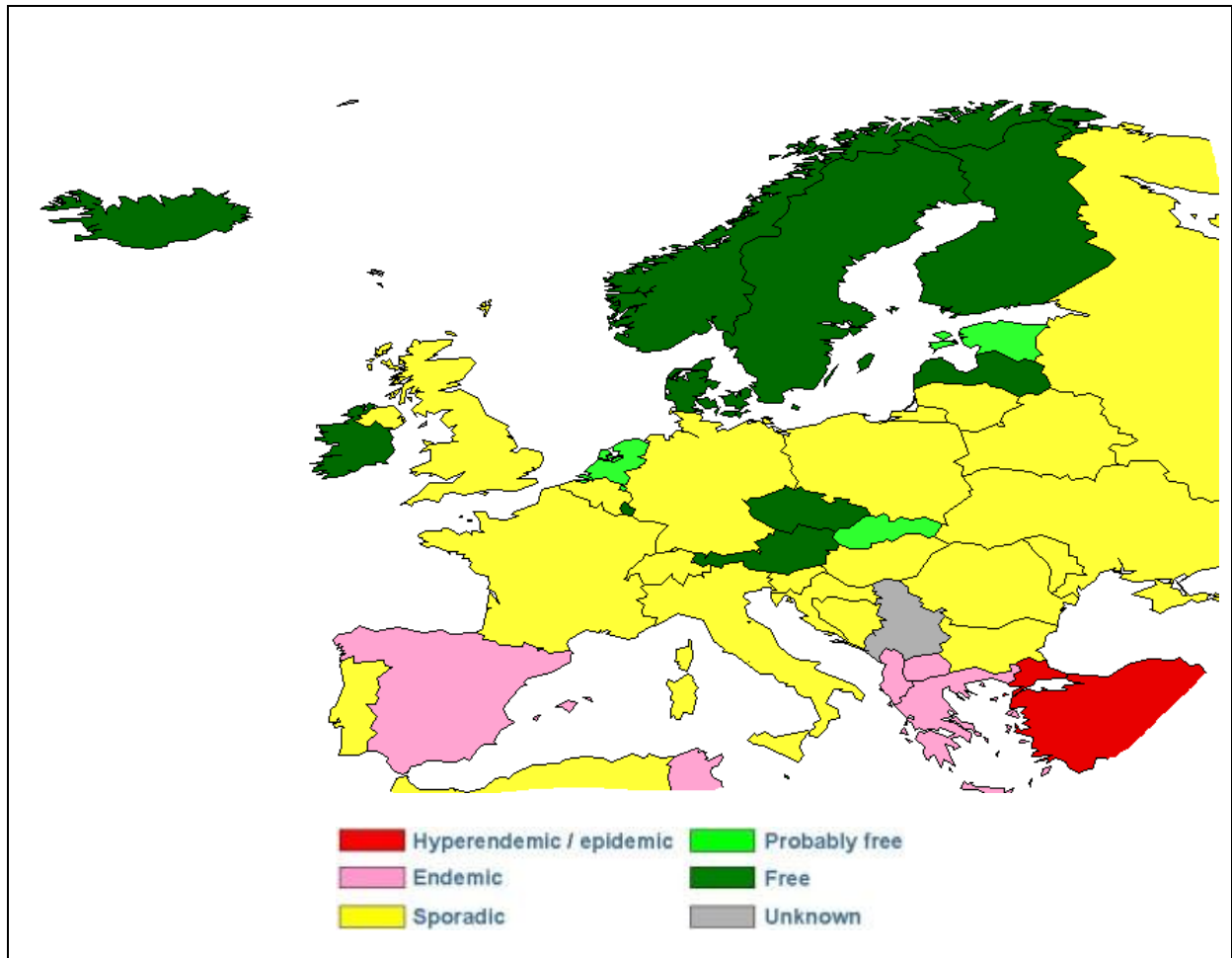
? : Maladie suspectée mais non confirmée.

() : Date de dernier foyer recensé.

De ce tableau, il ressort que les pays riverains de la Méditerranée sont les plus touchés à savoir l'Italie, la Grèce, l'Albanie, la Yougoslavie, la Turquie, l'Espagne et la France ainsi qu'une partie de l'Europe de l'Est c'est-à-dire la Roumanie, la Bulgarie, l'Ukraine et la Russie. La Hongrie et la Pologne ont enregistré respectivement 3 foyers en 2000 et 1 en 2001.

Par contre, les autres pays de l'Europe de l'est à savoir, la Lettonie et la Slovaquie n'ont pas fourni de renseignements concernant la maladie.

Pour l'Europe centrale, les cas recensés restent faibles : 1 foyer signalé en Suisse en 1997 et 1 autre recensé en Slovaquie en 2001. En Europe du Nord, le Luxembourg reste indemne.



Carte 3 : Répartition de la maladie du charbon en Europe pendant la période 2001-2010 [34].

4. En Amérique :

Tableau 6: Amérique : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signalés depuis 1997(OIE) [33].

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Antigua et Barbuda	0		0		
Argentine	+...	1	+...	+...	+...
Bahamas	0			0	
Barbade	0		0	0	0
Belize	0	0	0		0
Bermudes		-	-		
Bolivie	...	2	1		
Brésil	(1996)	(1996)	16	8	5
Caïmans (îles)		0	0	0	0
Canada		1	8	15	4
Chili	10	3	7	5	2
Colombie	-	+...	0	4	3
Costa Rica	13	2	2	3	5
Cuba	0	0	0	0	0
Curaçao					
Dominicaine (Rèp.)	0	0		0	0
Dominique	0				
El Salvador	62		37	25	30
Equateur	-	-	+()...	+()...	...
Etats Unis d'Amérique	+()...	+()...	+()...	12	...
Falkland (îles) /Malvinas	0	0	0	0	0
Grenade		0			
Guadeloupe(France)	0	0	0	0	0
Guatemala		14		+()...	23
Guyane française	0	0	0	0	0
Guyana		...	-		
Haïti		+...	+...	+...	
Iles vierges britanniques	0	0	0	0	0
Jamaïque	-			0	0
Martinique(France)	0	0	0		-
Mexique	12	21	8	2	2
Nicaragua				3	10
Panama	0	0	0	0	0
Paraguay	+...	+...	+...	+...	+...

PAYS/TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Pérou	22	17		1	4
St. Kitts et Nevis	(1947)	(1947)	(1947)	(1947)	(1947)
Suriname	-				
Trinité et Tobago	(1938)	(1938)	(1938)	(1938)	(1938)
Uruguay	2	1	6	10	2
Venezuela	1	+...		6	+...

0 : Maladie jamais signalée.

- : Maladie non signalée (date du dernier foyer non connue).

+ : Maladie signalée ou connue.

() : Maladie limité à certaines zones.

... : Pas d'information disponible.

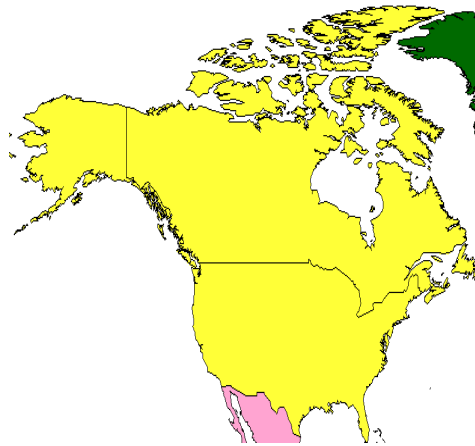
+... : Maladie présente, nombre de foyers inconnus.

? : Maladie suspectée mais non confirmée.

() : Date de dernier foyer recensé.

Trois situations se dégagent de ce tableau :

- Pour l'Amérique du Nord : au Canada, l'incidence de la maladie chez le bison dans les territoires du Wood Buffalo National Park (dans le Nord de l'Alberta).
- Aux USA : la maladie reste confinée dans quelques poches de manière persistante mais l'OIE ne possède pas de données exactes sur le nombre de nouveaux foyers sauf pour l'an 2000 où 12 foyers ont été déclarés (dans les comtés pratiquant l'élevage des cerfs dans le Sud-Ouest du Texas).
- Par contre, la maladie reste endémique en Amérique centrale : Mexique, Guatemala, Costa Rica, Nicaragua et El Salvador (sauf le Panama et Cuba). En Amérique du Sud, les pays les plus touchés sont : le Brésil, le Guatemala, le Pérou, le Chili, la Bolivie et l'Uruguay. La maladie reste absente dans les îles Caraïbes à l'exception de Haïti où elle a été signalée mais sans statistiques précises.



Amérique du Nord



Amérique Centrale



Carte 4 : Répartition de la maladie du charbon en Amérique pendant la période 2001-2010 [34].

5. En Océanie :

Tableau 7: OCEANIE : Fièvre charbonneuse : Nombre de foyers signales depuis 1997(OIE) [33].

PAYS /TERRITOIRES	1997	1998	1999	2000	2001
Australie	+()...	8	2	2	3
Cook (iles)	0				
Fidji		0			
Guam	0	0		0	0
Kiribati	0	0		0	0
Nouvelle-Calédonie	0	0	0	0	0
Nouvelle-Zélande	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)	(1954)
Palau	0		0		
Polynésie française	0	0	0	0	0
Vanuatu					
Wallis et Futuna (iles)					

0 : Maladie jamais signalée.

- : Maladie non signalée (date du dernier foyer non connue).

+ : Maladie signalée ou connue.

() : Maladie limité à certaines zones.

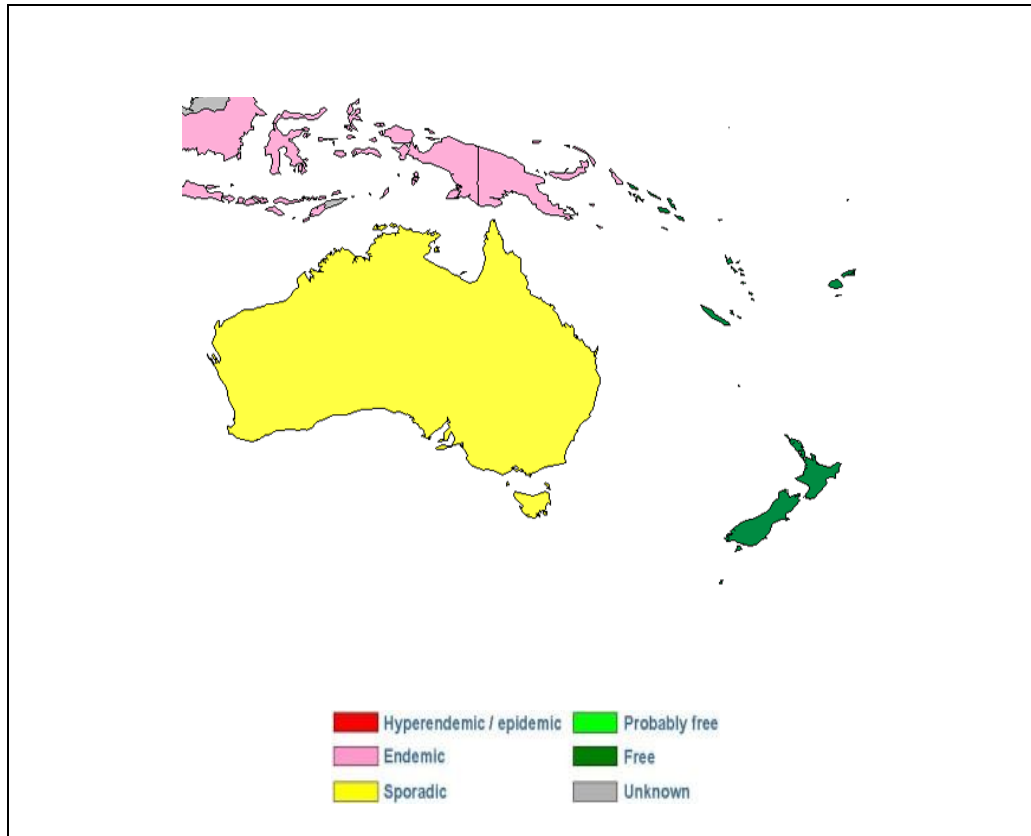
... : Pas d'information disponible.

+... : Maladie présente, nombre de foyers inconnus.

? : Maladie suspectée mais non confirmée.

() : Date de dernier foyer recensé.

Comme le montre le tableau 7, l'Australie est le seul pays touché par la maladie.



Carte 5 : Répartition de la maladie du charbon en Océanie pendant la période 2001-2010
[34].

6. Les aspects notables de la situation actuelle :

a. Le Zimbabwe [35]

La plus importante épidémie de charbon jamais observée dans le monde l'a été au Zimbabwe de 1979 à 1985 :

- Plus de 10 000 cas (dont 110 décès) rapportés.
- Il s'agissait surtout de formes cutanées.
- Les origines de cette épidémie sont toujours incertaines (acte de malveillance ?).
- Cette épidémie aurait entraîné une contamination pérenne des sols dans 6 des 8 provinces du Zimbabwe.

Le charbon est désormais endémique au Zimbabwe, avec des épidémies régulièrement rapportées (voir figure 3).

- ✓ 1182 cas rapportés entre 2000 à 2001
- ✓ En 2006, 2 épidémies liés à de la consommation de viande infectée sont survenues:
 - 82 cas dont un décès pour la première
 - cas fatals pour la seconde
- ✓ Depuis début 2007, 13 cas humains ont été rapportés dont 1 décès.

b. L'Indonésie [35]

Les épidémies de charbon sont principalement rapportées dans les régions orientales de l'Indonésie (cf. Tableau 8).

Tableau 8: Principales épidémies de charbon rapportées en Indonésie, 1999 – août 2007 [35].

Années	Région	Cas	Décès
1999	Flores	267	1
2004	Java ouest	15	6
2007	Nusa Tenggara Est	17	5

- Cependant, une sous-notification est fort probable du fait du manque de moyen pour la surveillance de ces épidémies.

c. Les Etats Unis [35]

L'introduction de la vaccination des animaux d'élevage en 1957 a fait reculer le nombre de cas humains rapportés chaque année (Cf. figure 4).

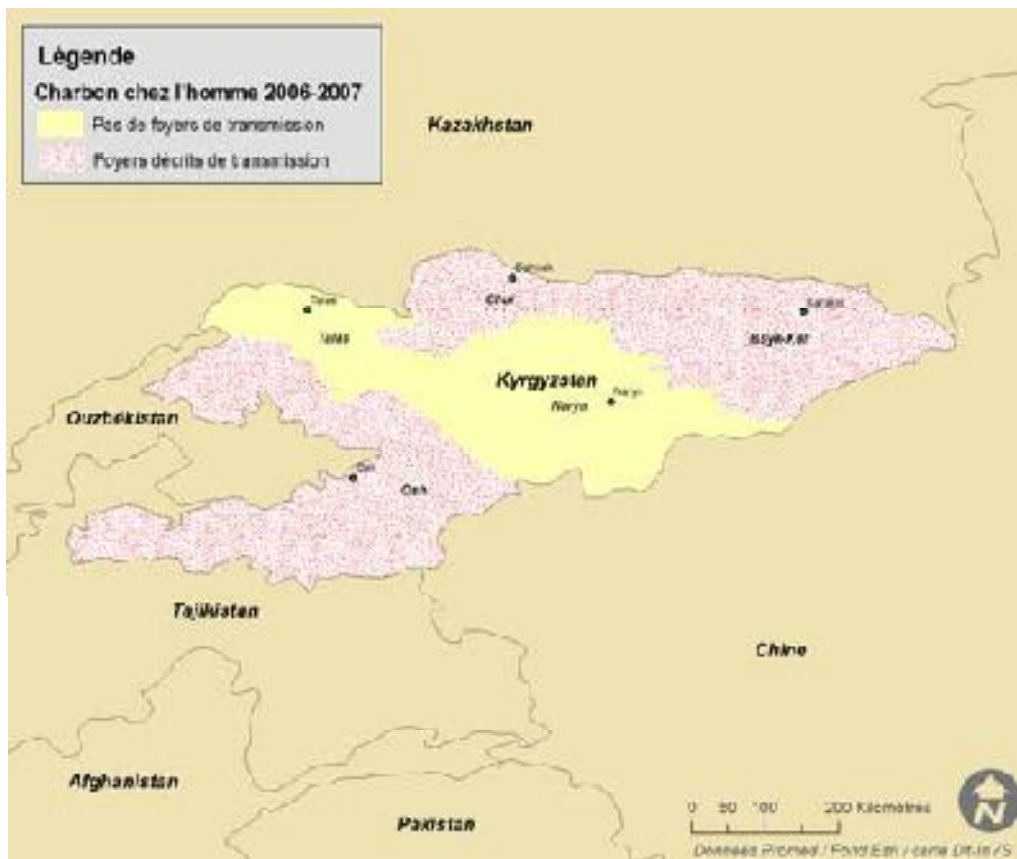
Les 3 derniers cas humains rapportés (1 en 2006 ; 2 en 2007) étaient liés à la manipulation de peaux importées d'Afrique.

d. La Turquie [35]

Le charbon est fortement endémique en Anatolie avec une moyenne annuelle d'environ 400 cas humains depuis 1980 (cf. figure 5). Les mesures de surveillance, de prévention et de contrôle vétérinaires restent difficiles à mettre en place dans les zones rurales de Turquie où surviennent la plupart des cas.

e. Le Kirghizstan [35]

- Au Kirghizstan, des cas humains groupés de charbon liés à la manipulation de produits animaux contaminés sont régulièrement décrits sur environ la moitié du territoire.
- Depuis 2000 le nombre de cas déclarés est passé de moins de 10 par an à environ 41 cas en 2006.
- En 2006-2007, une part croissante des cas sont survenus dans les provinces du Nord (Chui et Issyk-Kul) (cf. Figure 6).



Carte 6 : Circulation de *B. anthracis* au Kirghizstan [35].

f. La France [36]

En France, la maladie apparaît généralement de la fin du printemps à la mi-automne, dans des zones connues pour leur passé « charbonneuses » (les « champs maudits »), au moment où les conditions favorables sont réunies (animaux en pâturage, humidité, chaleur modérée à sec). Mais des cas de fièvre charbonneuse liés à du fourrage contaminé sont régulièrement décrits sur des animaux en bâtiments. Il est important de se méfier des mortalités brutales en hiver. La transmission est d'autant plus aisée que des lésions des muqueuses préexistent [37]. Une étude rétrospective de foyers animaux et des cas et contaminations humains recensés de 1980 et 2000 décrit la répartition géographique et montre que la maladie a été trouvée dans 23 départements : Ain, Allier, Hautes-Alpes, Aude, Cantal, Cher, Côte d'Or, Doubs, Eure-et-Loir, Essonne, Lozère, Haute-Marne, Meurthe-et-Moselle, Moselle, Nièvre, Pyrénées-Atlantiques, Haute-Saône, Savoie, Haute-Savoie, Tarn, Vienne, Yonne, Territoire de Belfort. Elle est retrouvée en cas répétitifs sur plusieurs années dans certains départements: Cantal, Cher, Cote d'Or, Lozère, Haute-Marne, Nièvre, Pyrénées-Atlantiques, Haute-Saône, Savoie.

Au total, 114 foyers ont été répertoriés chez les animaux entre 1980 et 2000 en France dans 23 départements dont 44 foyers entre 1997 et 2000 [38].

En général, on détecte des foyers de charbon animal en France de l'ordre de la dizaine par an avec une légère augmentation en 2008 et 2009. Ils sont souvent de faible importance avec un ou deux animaux morts par foyer. Cependant des épisodes plus importants peuvent se produire comme l'épisode dans le Doubs au cours de l'été 2008. Au cours de cet événement, on recensa: [37]

- 21 foyers, 39 animaux morts sur 10 communes
- 45 prélèvements sur bovins trouvés morts analysés ; 23 souches isolées

- 12 000 animaux vaccinés sur 15 communes,
- 91 bovins vaccinés dans 20 lots d'animaux
- 30 parcelles contaminées environs
- 103 personnes sous antibioprofylaxie.

g. Commentaires : [35]

L'incidence du charbon chez l'homme a nettement diminué depuis plusieurs décennies dans les pays comme les USA ou la France grâce aux systèmes de surveillance et de contrôle mis en place. Par contre, l'incidence du charbon reste stable voire augmente dans plusieurs pays en développement, notamment dans les pays d'Asie centrale. Les données sur le charbon sont probablement incomplètes en raison des limites de la surveillance de la santé animale ou humaine dans les zones affectées de ces pays.

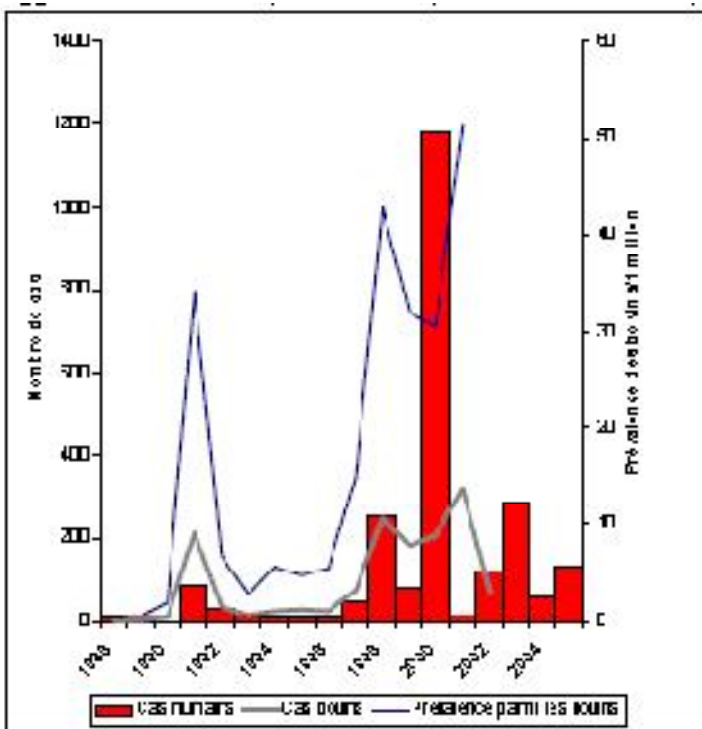


Figure 3 : Nombre de cas humains et animaux de charbon rapportés au Zimbabwe, 1988-2005 [35].

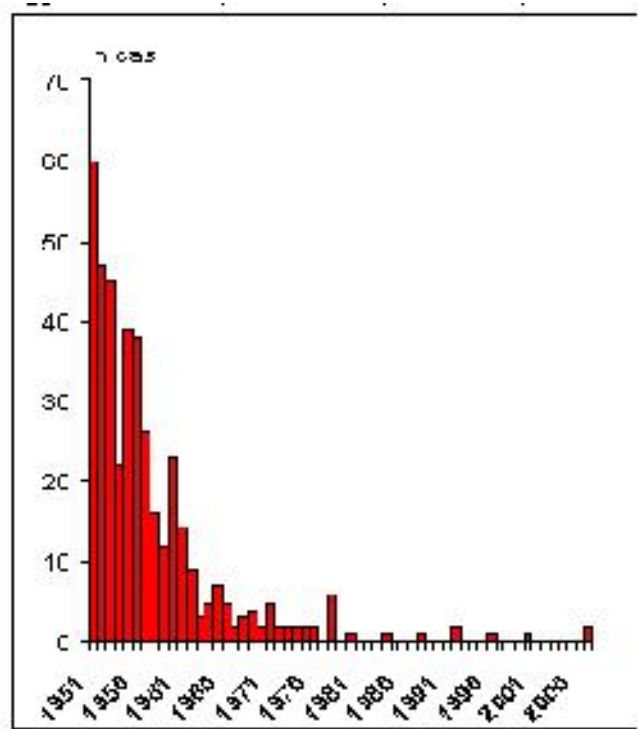


Figure 4: Nombre de cas humains de charbon rapportés aux USA, 1951-2007 [35].

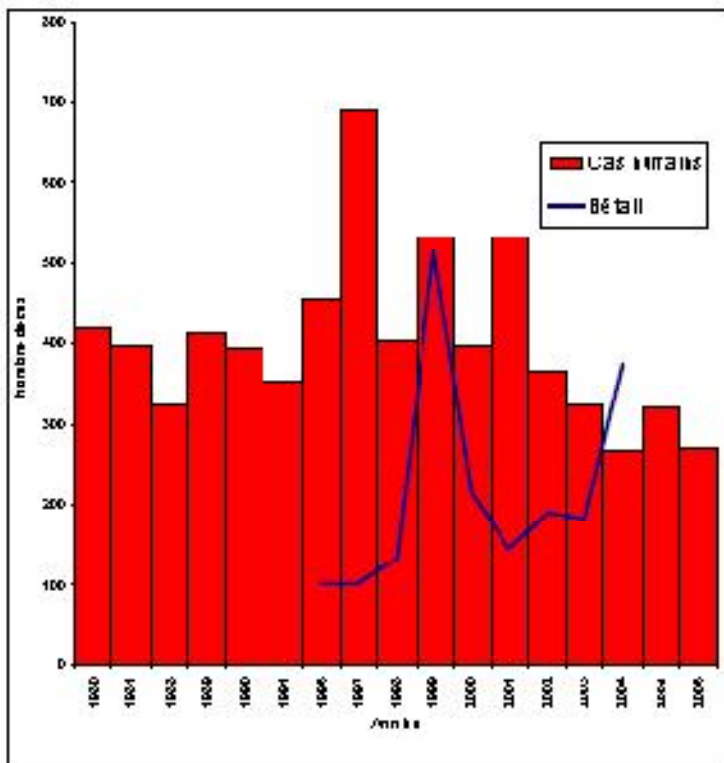


Figure 5 : Nombre de cas humains et animaux de charbon rapportés en Turquie, 1980-2006 [35].

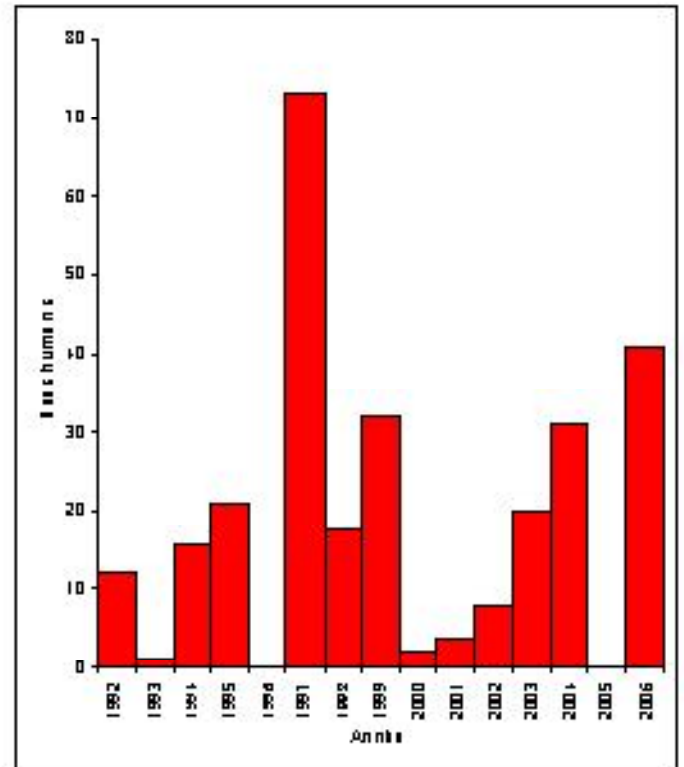


Figure 6 : Nombre de cas humains de charbon rapportés au Kirghizstan, 1992-2006 [35].

B. La répartition de la maladie au Maroc [41].

Au Maroc, la fièvre charbonneuse fait partie des maladies réputées légalement contagieuses chez toutes les espèces animales qu'elle affecte, et en conséquence sa déclaration est obligatoire.

1. Répartition de 1966 à 1970 [40].

Une étude réalisée en 1972, montre que la fièvre charbonneuse était de 1966 à 1970 localisée avec une grande fréquence dans certaines régions : EL Jadida, Fès, Ksar Es Souk, Marrakech, Meknès, Oujda, Kenitra, Taza, Tétouan. Les provinces de Fès, Ksar Es Souk, Meknès, et Tétouan étaient de loin les plus atteintes. Il s'agit d'une zone

grossièrement limitée par deux droites parallèles et légèrement obliques dans les sens nord-ouest et sud-est.

Quatre catégories de provinces avaient alors été distinguées :

- Provinces « champs maudits » : Fès, Meknès, Ksar-Es-souk, Tétouan.
- Provinces atteintes et dangereuses : El Jadida, Marrakech, Ouarzazate, Oujda, Kenitra, Taza, Casablanca.
- Provinces peu atteintes : Agadir, Al Hoceima, Tanger, Safi, Settat.
- Provinces indemnes : Beni Mellal, Nador, Tarfaya, Rabat, Khouribga.

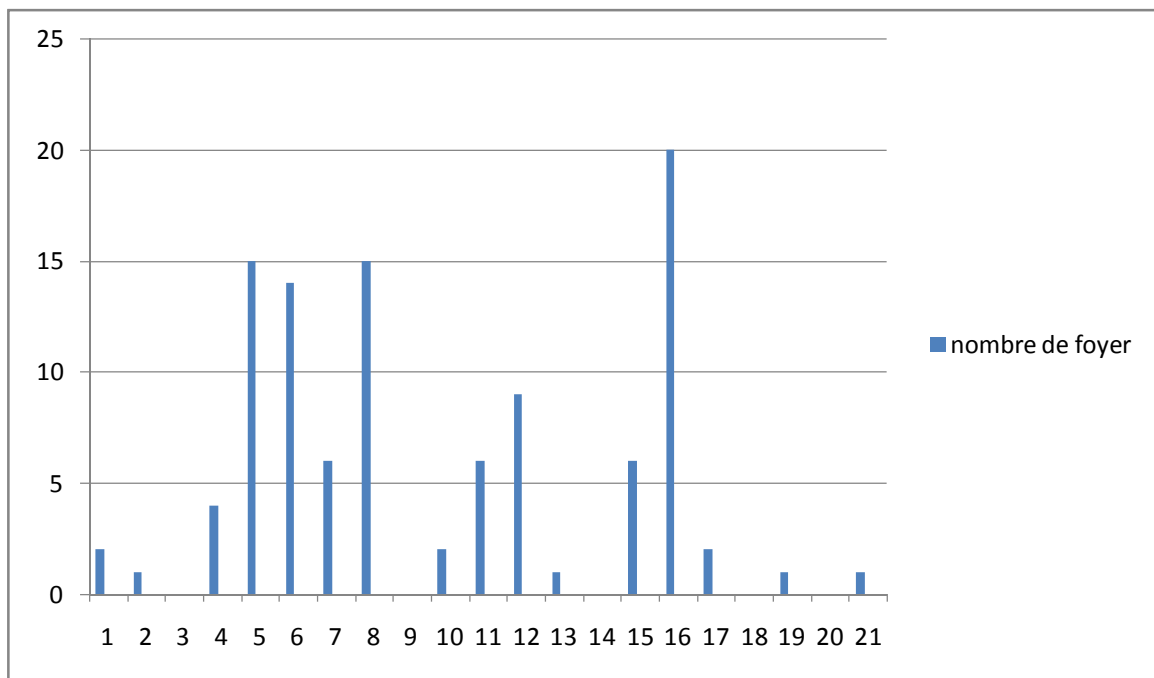


Figure 7 : Répartition des foyers du charbon bactérien au Maroc de 1966 à 1970 [40].

1-Agadir, 2- Alhoceima, 3- Beni mellal, 4- El Jadida, 5- Fes, 6- Ksar es souk, 7- Marrakech, 8- Meknes, 9- Nador, 10- Ourzazate, 11- Oujda, 12- Kenitra, 13- Tanger, 14- Tarfaya, 15- Taza, 16- Tetouan, 17- Casablanca, 18- Rabat, 19- Safi, 20- Khouribga, 21- Settat.

2. Répartition de 1998 à 2001 [41].

Pendant la période 1998-2001, la maladie a été rapportée dans les régions suivantes : Oujda, Figuig, Azilal, Ifrane, Meknès, Settât, Marrakech, El Kalaa et Kénitra :

Tableau 9: Situation épidémiologique du charbon bactérien au Maroc (1998-2001) [41].

Année	1998	1999	2000	2001
Nombre de foyers	1	4	4	3
Nombre de cas	12	9	23	20
Localisation	-Oujda (1F/12C)	-Kénitra (1F/1C) -Khénifra(1F/2C) -Méknes(1F/2C) -Settât (1F/4C)	-Figuig(1F/18C) -Méknes(1F/1C) -Marrakech (1F/1C) -El Kelaa(1F/3C)	-Azilal(1F/13C) -Ifrane(1F/3C) -Fgig(1F/4C)
Espèces concernées	Ovins	Bovins	Bovins et petits ruminants	Bovins

F=Foyer

C=Cas

Une comparaison entre la figure 8 et le tableau 8 montre que la maladie a perdu de son intensité durant la période 1998-2001 par rapport à la période de base considérée c'est-à-dire de 1966 à 1970(nombre de foyers en diminution).

Par ailleurs, il ressort du tableau 8 que le Maroc reste peu atteint par la maladie du charbon et ce, en comparaison avec les autres pays africains.

3. La répartition de 2003 à 2012 [42].

Actuellement, cette anthroponose sévit au Maroc sous forme de petits foyers épidémiques ; 72 cas humain ont été enregistrés entre 2003 et 2007 et l'atteinte cutanée constituait 80% des présentations cliniques enregistrées à l'échelle nationale durant l'année 2007 les tableaux si après montrent la situation des cas du charbon enregistrés durant la période 2005-2012.

Tableau 10: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2005 (25 cas) [42]

N	Provinces et préfectures	Nom et prénom du malade	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de décès	Date de déclaration	Commune	Observations
1	Sidi Kacem													
2														
3														
4										Cutané				
5										Cutané				
6										Cutané				
7										Cutané				
8										Digestif				
9										Serologie(+)				
10														
11														
12										Sero Négative				
13										Sero Négative				
14														
15														
16														
17														
18														
19										Bacillus Anthr				
20										Bacillus Anthr				
21														
22														
23														
24														
25	Béni Mellal													
TOTAL	25 CAS													

Tableau 11: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2006 (0 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Nom et prénom du malade	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de décès	Date de déclaration	Commune	Observations
Aucun cas n'a été signalé en 2006														

Tableau 12: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2007 (27 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de déclaration	Date de décès	Commune
1	Chefchaouen	47 ans		M							26/07/2007	
2		17 ans		F							31/01/2007	
3		20 ans		F							29/07/2007	
4		34 ans		M						Cutané		
5		15 ans		M						Cutané		
6		40 ans		M						Cutané		
7		16 ans		M						Cutané		
8		27 ans		M						Digestif		
9		26 ans		M					Confirmé	Serologie(+)		
10		38 ans		M								
11		49 ans		M				08/08/2007				
12				M						Sero Négative		
13				M						Sero Négative		
14	Figuig-Bouarfa	11 ans		M						06/12/2007		
15	Errachidia	6 ans		F						03/09/2007	08/08/2007	
16		3 mois		F						"	05/08/2007	
17										"		
18										"		
19	Taza								Bacillus Anthr			
20									Bacillus Anthr			
21	Taourirt										Décédé	
22											Décédé	
23	Azilal	18 ans		M						12/07/2007		
24	Méknès	34 ans		M						08/11/2007		
25		35 ans		M						"		
26		35 ans		M						"		
27	Marrakech	59 ans		M	Fellah					09/06/2007		
TOTAL												

Tableau 13: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2008 (07 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de déclaration	Date de décès	Commune
1	Meknès	50 ans		M				Suspect		10/04/2008		
2		54 ans		M								
3		57 ans		M								
4	Larache	16 ans		F						21/08/2008		
5		13 ans		M								
6		16 ans		M								
7	Boulemane	20 ans		M								

Tableau 14: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2009 (08 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de décès	Date de déclaration	Commune	Observations
1	Figuig			M				Confirmé	Test ELISA		04/08/2009		
2				M					"		04/08/2009		
3				F					"		04/08/2009		
4				F					"		04/08/2009		
5				F					"		04/08/2009		
6				M					"		04/08/2009		
7			2 ans	U	M				Confirmé	API		04/08/2009	
8	Marrakech	01 an	R	M	Néant	02/12/2009	12/12/2009	Suspect	?		15/12/2009	Harbil	lésions au niveau de la lèvre inférieure et du conduit auditif externe

Tableau 15: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2010 (00 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Nom et prénom du malade	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de déclaration	Date de décès	Commune
Aucun Cas N'a été enregistré													

Tableau 16: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2011 (00 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Nom et prénom du malade	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de décès	Date de déclaration	Date de décès	Commune	Observations
Aucun Cas N'a été enregistré															

Tableau 17: Situation des cas du charbon enregistrés durant l'année 2012 (15 cas) [42]

N°	Provinces et préfectures	Nom et prénom du malade	Age	Milieu	Sexe	Profession	Date du début de la maladie	Date d'hospitalisation	Classification du cas	Type de confirmation	Date de décès	Date de déclaration	Date de décès	Commune	Observations
Aucun Cas N'a été enregistré															



Pathogénie et physiopathologie



Après pénétration dans les tissus, les spores germent et donnent naissance à des bacilles qui s'encapsulent, se multiplient et pénètrent dans les ganglions lymphatiques afférents. Cette rétention ganglionnaire est temporaire puis les bacilles passent alors dans le sang (bactériémie). La rate fixe les bacilles. Lorsque sa capacité de fixation est dépassée, les bacilles se déversent massivement dans le sang et s'y multiplient (septicémie tardive) [11].

Comme dit précédemment, la virulence de *Bacillus anthracis* est liée à la présence, chez les souches sauvages, de deux plasmides de virulence : pX01 et pX02, qui codent respectivement pour deux toxines et la synthèse de la capsule. L'expression de ces facteurs de virulence, en réponse à des signaux spécifiques de l'hôte mammifère (température de 37 °C et teneur en CO₂ de 5 %), provoque toxémie et septicémie [43].

I. Les toxines :

Les deux toxines, produites et sécrétées massivement au cours de l'infection, sont composées de trois protéines distinctes (atoxiques séparément) : l'antigène protecteur (PA), le facteur létal (LF) et le facteur oedématogène (EF). Leurs combinaisons binaires forment respectivement la toxine létale (PA + LF) qui provoque expérimentalement la mort de l'animal après injection intraveineuse et la toxine oedématogène (PA + EF), responsable de la formation d'un œdème en injection sous-cutanée [43].

La pathogénèse est liée directement à ces deux toxines. Ainsi, la souche vaccinale Sterne toxino-gène, non capsulée, car portant uniquement le plasmide pX01, peut provoquer à fortes doses les effets cliniques caractéristiques de la maladie. Des études faites *in vivo* chez la souris avec des souches mutantes dérivées de la souche Sterne, délétées dans un ou deux des trois gènes codant les composants des toxines, ont permis d'évaluer précisément la contribution de chaque toxine dans la pathogénèse. Ces études montrent qu'une déficience en toxine létale abolit la virulence

de la bactérie alors qu'une déficience en toxine oedématogène ne l'affecte que d'un facteur 10. Seules les souches produisant la toxine oedématogène sont capables de provoquer l'œdème sous-cutané. Les toxines sont donc les principales responsables des symptômes physiopathologiques du charbon [43].

A. L'antigène protecteur [44]

Le facteur II ou PA, suscite l'élaboration d'anticorps séro-neutralisants et protecteurs. Il est en fait, responsable de la fixation sur les membranes des cellules eucaryotes, en s'associant à un récepteur ubiquiste (de nature protéique et d'un poids moléculaire de 85 à 90 Kda). Après sa fixation, le facteur PA est clivé, soit par une protéase endocellulaire, soit par une protéase sérique, en deux fragments :

- Un fragment de 20 Kda (PA20) qui est libéré,
- Un fragment de 63 Kda (PA63) qui reste lié au récepteur.

Le fragment PA 63 va jouer le rôle d'un ligand pour le facteur I ou le facteur III et les complexes PA 63-EF ou PA-LF sont ingérés par endocytose.

Lorsque le facteur II est neutralisé par les anticorps, les facteurs I et III sont inoffensifs. Le facteur II a donc un rôle clé dans le pouvoir pathogène de la toxine charbonneuse car la phase de liaison aux récepteurs cellulaires est un stade indispensable à l'expression de l'activité toxique. Compte tenu du rôle joué par le facteur II, on peut considérer que le *Bacillus anthracis* sécrète 2 toxines ayant en commun le facteur II.

La protéine qui joue le rôle de récepteur pour la protéine PA vient d'être identifiée, ce qui va permettre une investigation plus approfondie de ce mécanisme, et éventuellement ouvrir la voie au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Toutefois, l'enchaînement des événements conduisant au développement de la maladie n'est pas encore très clair actuellement.

B. Le facteur oedématogène [44,45].

Le facteur I ou EF, possède une activité de type adénylcyclase qui ne s'exprime qu'en présence d'un cofacteur présent uniquement chez les eucaryotes : la calmoduline. Le facteur I et la calmoduline forment un complexe enzymatique qui transforme l'ATP en AMPc (Adénosine monophosphorique cyclique). L'œdème résulterait d'une perturbation de l'équilibre ionique des cellules et, par ses effets mécaniques, il semble favoriser la dispersion des bactéries dans le tissu sous-cutané.

De plus, la toxine oedématogène inhibe la phagocytose et le métabolisme oxydatif des neutrophiles.

C. Le facteur létal [44,45].

Le facteur III ou LF, fixe 3 atomes de zinc avec une forte affinité ce qui est nécessaire à son activité cytotoxique. Il possède en fait deux activités :

- Une activité cytotoxique pour les macrophages, et certainement, pour d'autres cellules,
- Et induit une libération massive de TNF (Tumour Necrosis Factor) et d'Interleukines 1 (IL-1) par les macrophages. La libération de ces deux cytokines pourrait expliquer son effet létal.

II. La capsule :

La capsule de *Bacillus anthracis* représente l'autre facteur majeur de virulence. Cette capsule est indispensable à la bactérie pour qu'elle exerce pleinement sa virulence. En effet, les bacilles présents dans les tissus ou le sang d'animaux infectés par une souche virulente sont toujours capsulés [46,47]. De plus, des souches acapsulogènes sont significativement atténuées dans leur virulence (10 fois moins virulentes que les souches sauvages). La capsule inhibe la phagocytose, *in vivo*, permettant à la bactérie de se multiplier abondamment, d'échapper au système de défense immunitaire de l'hôte et de l'envahir très rapidement. C'est la capsule qui est responsable de la septicémie.

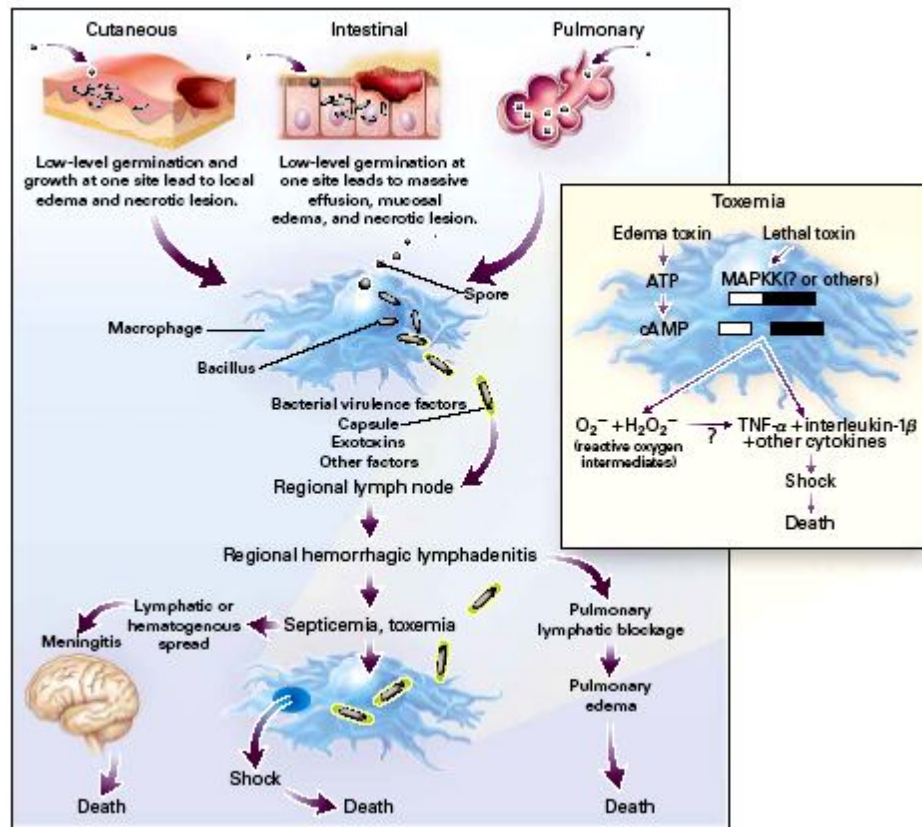


Figure 8 : physiopathologie de la maladie du charbon [48].

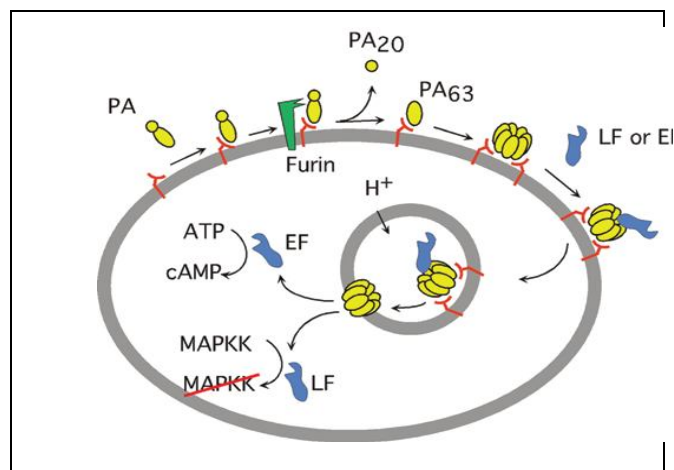
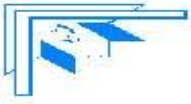


Figure 9 : Action des toxines de l'Anthrax [49].



Etude clinique



I. La maladie chez l'homme

A. Incubation [21].

La durée d'incubation varie selon le mode de contamination et la dose infectante reçue. Classiquement, on avançait les chiffres de :

- 2 à 5 jours pour la voie cutanée pour une contamination naturelle, mais des cas ont été rapportés jusqu'à 12 jours après la fuite d'un aérosol de spores lors d'un accident technologique dans laboratoire de recherche militaire à Sverdlovsk [22] ;
- 2 à 7 jours pour la voie respiratoire mais, selon des données récentes, la période d'incubation pourrait atteindre 60 jours ;
- 3 à 7 jours pour la voie digestive.

La virulence de la souche et l'état de santé préalable du sujet doivent sans doute intervenir comme pour les autres maladies infectieuses.

B. La dose minimale infectante [21]

Comme toujours, elle est difficile à évaluer. Les canadiens avancent le chiffre de 8 000 à 50 000 spores pour la voie respiratoire. Pour Inglesby et coll, la DL50 serait située entre 2 500 et 55 000 spores inhalées [22].

Dahlgren a publié, en 1960, les résultats d'une étude de la teneur en spores dans les atmosphères de travail de deux entreprises traitant les poils de chèvres [50]: dans l'une, ont été enregistrés 140 cas de charbon cutané entre 1941 et 1957, et 5 cas de charbon par voie respiratoire, en 1957, avec 4 décès ; dans l'autre, aucun cas de charbon par voie respiratoire n'a été signalé et 24 cas de charbon cutané sont survenus entre 1948 et 1958. Au terme de cette étude, il calcule que 1 300 spores de *Bacillus anthracis*, dont 510 sous formes de particules d'une taille de 5 µm ou moins, peuvent être inhalées, sur 8 heures de travail, sans induire d'infection chez le personnel non immunisé par la vaccination existant à cette époque.

C. Clinique

Le charbon humain se présente sous trois formes qui reflètent la voie de contamination : le charbon cutané, le charbon d'inhalation et le charbon d'ingestion.

La forme cutanée localisée est la plus fréquente. Les formes viscérales restent exceptionnelles.

1. Les formes cutanées

a. Pustule maligne : [1]

C'est la forme la plus fréquente (90% des cas de maladies charbonneuse). Il s'agit d'une lésion unique, siégeant au point d'inoculation, en règle générale sur une partie découverte du corps. Par ordre de fréquence, avant-bras, puis mains, bras, tête et cou sont concernées. Le tronc et les membres inférieurs sont moins fréquemment intéressés. Après une incubation silencieuse de 2 à 5 jours, apparaît une papule érythémateuse souvent rattachée par le malade à une pique d'insecte. En 24 heures, la papule évolue vers une vésicule prurigineuse, rapidement excoriée, appelée la pustule maligne, aboutissant en quelques heures à une érosion jaunâtre et sèche qui noircit. L'aspect est alors très démonstratif. Il s'agit d'une escarre noirâtre, sèche, déprimée en son centre et entourée d'un bourrelet œdémateux inflammatoire et induré sur lequel apparaissent très rapidement des vésicules concentriques renfermant un liquide citrin. La lésion ainsi constituée n'est pas douloureuse. Elle s'accompagne d'une adénopathie satellite. L'état général est excellent et la fièvre est absente.

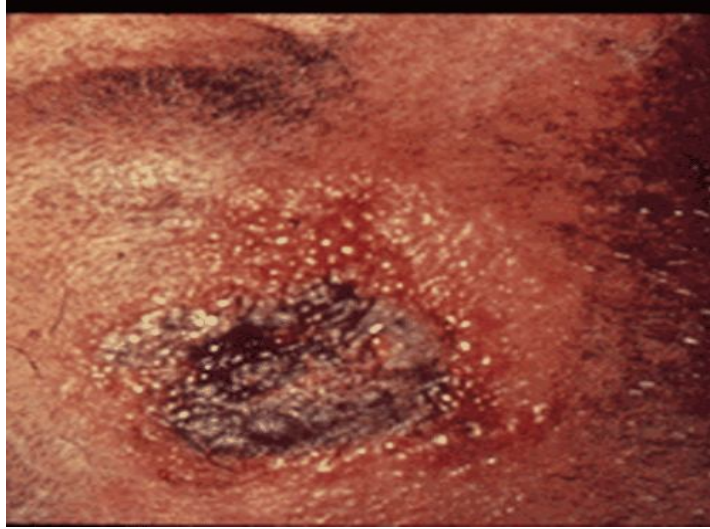


Photo 3 : Pustule maligne évoluant en escarre noiratre [51].

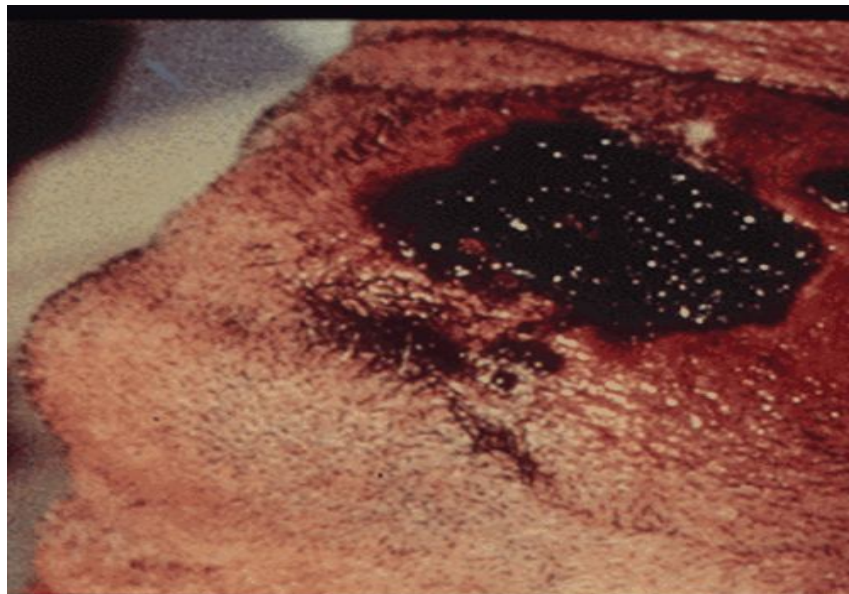


Photo 4 : Pustule maligne évoluant en escarre noiratre [51].

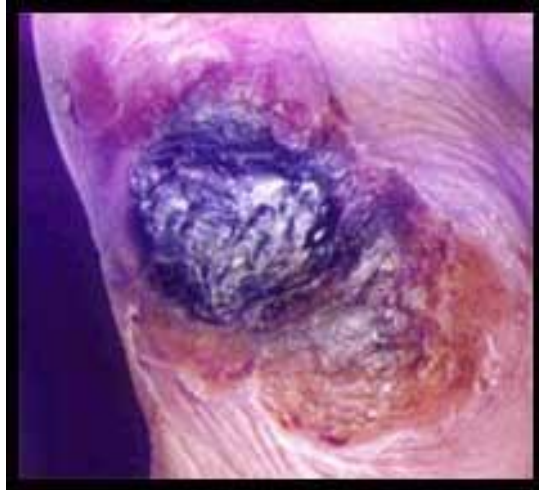


Photo 5 : Pustule maligne évoluant en escarre noirâtre [51].



Photo 6 : Pustule maligne au niveau du nez et évoluant en escarre noirâtre [52].



Photo 7: Pustule maligne au niveau de l'avant-bras [36].



Photo 8 : Charbon cutané [39,66].

- Hors thérapeutique, dans 90 % des cas, la lésion s'agrandit, l'escarre peut atteindre plusieurs centimètres de diamètre et les signes inflammatoires périphériques peuvent être impressionnants. L'état général reste en revanche bon mais une septicémie fréquemment mortelle peut survenir, accompagnée de phénomènes nerveux et de signes de collapsus.

- Sous traitement antibiotique, la guérison intervient en quelques jours ou en quelques semaines. Les signes locaux s'amendent, l'escarre se détache et laisse une ulcération qui se comble au prix d'une petite cicatrice.



Lors de la première vue le jour 3 de la maladie. Sur le site dorsal de l'avant-bras droit, il y a une lésion vésiculaire large (10x10 cm de diamètre) violacée en forme de bague avec un centre déprimé entouré d'érythème s'étendant à partir de la lésion à la main toute entière et à la région axillaire. La pénicilline G est initiée.



Jour 11 (jour 9 de la thérapie). L'œdème s'est résolu et l'érythème a disparu. Une escarre noire s'est formée et est entourée par une induration dure. L'administration de la pénicilline est arrêtée le 10^{ème} jour du traitement.



Jour 17. L'escarre est large, sèche et noirâtre.



Une grosse escarre sèche et noire persiste jusqu'à la 4^{ème} semaine.



Un érythème et une induration autour de la lésion se sont résolus. L'escarre a été enlevée chirurgicalement au 34^{ème} jour. Le débridement chirurgical est nécessaire. La lésion laisse dommages des tissus profonds et une greffe de peau est indiquée.

La plaie est greffée au 44^{ème} jour.

Figure 10 : Evolution et résolution d'une lésion cutanée grave chez une patiente âgée de 64 ans [53].

b. Les formes cliniques : [1]

Elles sont nombreuses. Les formes multiples sont rares [54]. Certains aspects bénins se manifestent par l'apparition d'une escarre isolée sans œdème. La localisation cervicale peut entraîner des complications respiratoires par œdème. Les formes bulleuses se caractérisent soit par une bulle unique équivalent de la pustule, soit par plusieurs bulles évoluant à distance du point d'inoculation.

L'œdème malin est de pronostic redoutable. Sa localisation aux paupières est habituelle. C'est l'œdème qui révèle la maladie, la papule passe inaperçue. En 24 heures, apparaissent des phlyctènes plus ou moins nombreuses et étendues. En 3 jours,

l'œdème envahit la face et déforme le visage. Il n'y a pas d'escarre. L'évolution spontanée est fatale, par œdème des voies respiratoires, responsable de détresse respiratoire ou par dissémination septicémique.

Les antibiotiques prescrits précocement assurent le plus souvent la guérison.



Photo 9 : Forme bénigne sans œdème [55].



Photo 10 : Charbon cutané au niveau des paupières [56].

c. Exemple : Cas du charbon cutané du Chefchaouen : [57]

Nous rapportons sept cas de maladie du charbon humaine dans sa forme naturellement acquise, qui ont été décrits à Chefchaouen. Tous les cas sont survenus entre le 25 juillet et le 9 août 2007. Les malades étaient cinq hommes et deux femmes habitant une localité rurale montagneuse de la province de Chefchaouen (Nord-Est du Maroc), caractérisée par un climat semi-humide. Aucun d'entre eux ne présentait d'antécédent pathologique significatif. Leur âge moyen était de 35 ans (17—56 ans). Quatre hommes avaient vraisemblablement contracté le bacille lors de l'abattage de deux chèvres contaminées, deux femmes lors du nettoyage et de la manipulation des produits de ces animaux (viande, viscères et peau), et un homme avait siégé quelques jours plus tard dans l'endroit où avaient été abattues les chèvres. La durée moyenne d'incubation était de $6,5 \pm 1,8$ jours.

Le tableau clinique était de sévérité variable. Une des malades, qui présentait une raideur méningée et des troubles de conscience, est décédée avant son admission à l'hôpital. Deux autres malades étaient hospitalisés en réanimation pour troubles de conscience et sepsis sévère nécessitant un soutien hémodynamique (drogues vasoactives) et respiratoire (ventilation assistée) ; la tomodensitométrie cérébrale objectivait dans les deux cas une hémorragie méningée massive. Les quatre autres malades présentaient une fièvre entre 39 et 40°C avec céphalées et asthénie mais sans signe digestif, pulmonaire ni neurologique.

Les lésions cutanées, au nombre d'une à six par malade, siégeaient toutes sur les membres supérieurs. Elles avaient débuté par un prurit, suivi du développement de lésions maculopapuleuses puis de bulles mesurant 1 à 2 cm de diamètre (Photo.11), à contenu sérohématique (Photo.12), avec évolution vers une escarre centrale (Photo.13). Un œdème d'intensité variable était toujours associé (Photo.14). L'examen dermatologique des trois malades aux signes généraux les plus sévères objectivait des

lésions bulleuses hémorragiques centrées par une dépression noirâtre, avec des vésicules satellites et un œdème intense. Une réaction locorégionale avec adénite était notée chez tous les patients.

L'évolution septicémique avec décès était notée chez 42% des malades n'ayant pas reçu un traitement précoce et adapté. (Voir tableau **18**)



Photo 11 : Présence de deux lésions à des stades évolutifs différents: l'une illustre la bulle à contenu clair, l'autre la dépression centrale escarrotique[57].



Photo 12 : Lésions bulleuses à contenu sérohématique et à dépression centrale escarrotique, associées à un oedème débutant de la main [57].



Photo 13 : Ulcération escarrotique de la face postérieure de l'avant-bras [57].



Photo 14 : Œdème gélatineux et inflammatoire intense de la main droite s'étendant à l'avant-bras, avec plaque nécrotique et bullohémorragique du dos de la main (avant l'introduction d'une corticothérapie orale) [57].

Tableau 18: Résumé des caractéristiques des cas observés [57].

Patient	Age années	Sexe	Topographie	Nombre de lésions	Syndrome général	Œdème	Traitement	Evolution
1	20	F	Main droite	1	Présent	Intense	C3G+ciprofloxacine IV	Décès
2	17	F	Avant-bras droit	2	Présent	Intense	C3G+ciprofloxacine IV	Décès
3	56	H	Avant-bras droit	2	Présent	Intense	Pénicilline M	Décès
4	49	H	Avant-bras droit	2	Présent	Moyen	Ciprofloxacine IV et CTC	Guérison
5 ^a	38	H	Avant-bras droit	6	Présent	Absent	Ciprofloxacine per os	Guérison
6	26	H	Avant-bras droit et pouce gauche	2	Présent	Moyen	Ciprofloxacine IV et CTC	Guérison
7	40	H	Avant-bras droit et main droite	3	Présent	Intense	Ciprofloxacine IV et CTC	Guérison

C3G : céphalosporine de troisième génération ; CTC : corticothérapie générale ; IV : voie intraveineuse.

^a : Ce patient avait déjà reçu un traitement par ciprofloxacine orale avant d'être hospitalisé, expliquant probablement l'absence d'œdème malgré la présence de lésions cutanées multiples.

2. Dissémination septicémique [1].

Elle succède habituellement à une forme cutanée traitée tardivement ou accompagne une forme viscérale. Elle est fatale, mettant en jeu le pronostic vital. Localement, l'œdème prend une extension considérable et, hors thérapeutique, l'aggravation est rapide et majeure : le décès survient dans un tableau de collapsus cardiovasculaire s'accompagnant parfois d'hémorragies cutané-musqueuses.

3. Les formes viscérales

a. Le charbon pulmonaire

Il succède classiquement à l'inhalation de poussières souillées par des spores. C'est aussi le tableau présenté en cas d'utilisation de l'arme biologique, avec dispersion par aérosol. Il est rare, redoutable et d'évolution mortelle [1], Il se caractérise par trois phases :

PHASE 1 : [1]

Dans 95 % des cas après 2 à 5 jours d'incubation, les symptômes initiaux rapportés sont des signes généraux : fièvre, myalgies, malaises associés à des signes respiratoires : petite toux non productive. Ces symptômes ressemblent à ceux d'une infection des voies respiratoires supérieures telle que la grippe. L'examen clinique est non spécifique.

PHASE 2 : [22]

Les radiographies vont montrer un élargissement du médiastin lié à des adénopathies et à une médiastinite hémorragique pouvant être accompagnée d'une effusion pleurale. On ne retrouve pas d'atteinte du parenchyme pulmonaire.

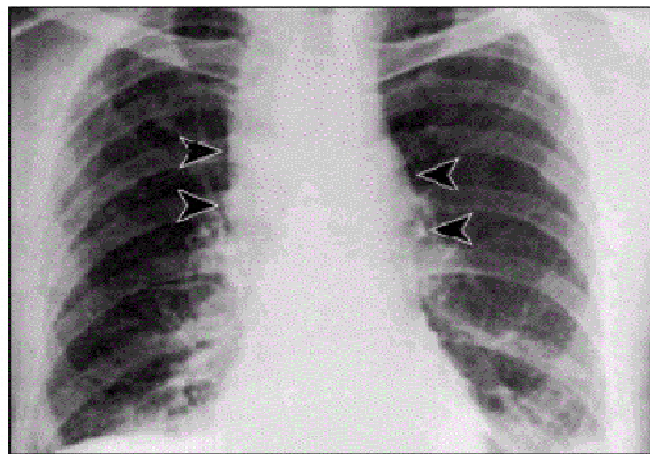


Photo 15 : Radiographie pulmonaire d'un patient avec charbon respiratoire [22].

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.

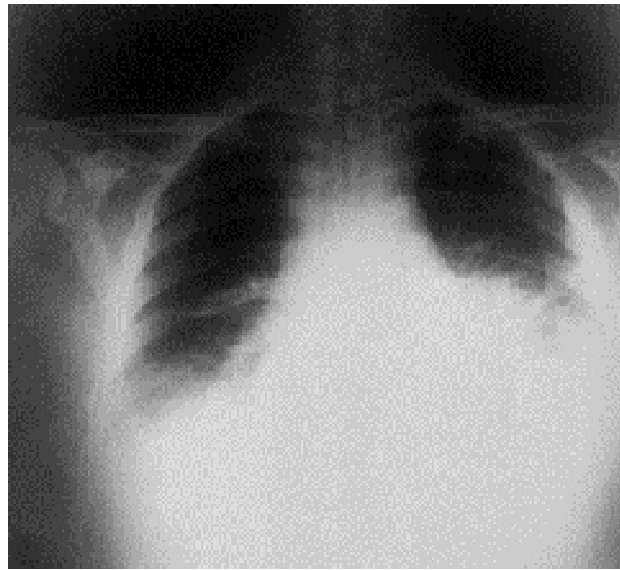


Photo 16 : Radiographie thoracique montrant un élargissement du médiastin et un petit épanchement pleural gauche [58].

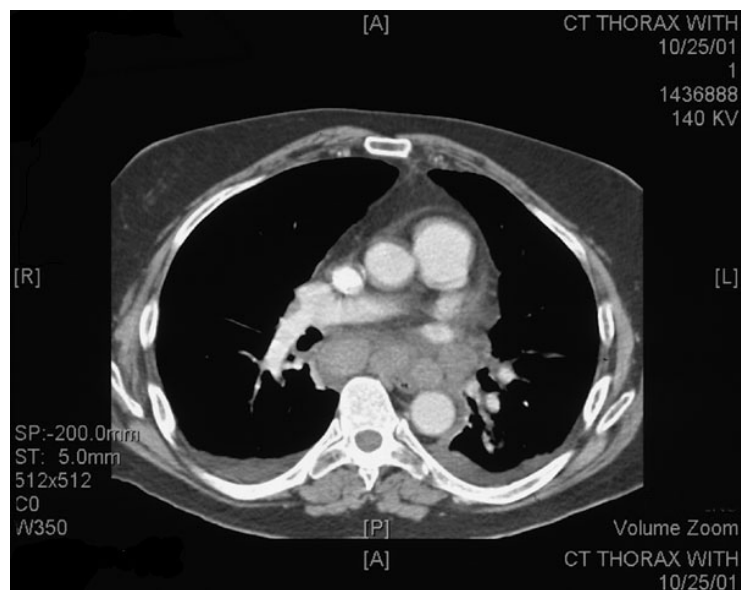


Photo 17 : Tomodensitométrie thoracique montrant des adénopathies médiastinales et de petits épanchements pleuraux bilatéraux [59].

PHASE 3 : [22]

En l'espace de 1 à 2 jours, l'évolution se fait de façon brutale vers une détresse respiratoire avec dyspnée, cyanose, toux stridente, frissons, coma et mort.

Ces formes pulmonaires peuvent être confondues avec des infections variées, virales, bactériennes ou fongiques.

Les expectorations hémorragiques et les hémocultures riches en bacilles permettent le diagnostic.

En l'absence de traitement antibiotique très précoce (à la phase initiale de la maladie), la létalité varie de 80 à 100%. Le délai moyen entre le début des symptômes et le décès est de 3 jours. Les contrôles anatomo-cliniques réalisés post mortem montrent la présence constante d'un œdème médiastinal et de suffusions hémorragiques fréquemment associés à des lésions diffuses de la sous-muqueuse gastrique ou intestinale.

b. Le charbon gastro-intestinal [60].

Il est devenu rare. Après 2 à 7 jours d'incubation, de façon assez brutale, apparaissent des symptômes évoquant un syndrome abdominal subaigu : fébricule, nausées, vomissements, diarrhée sanglante, douleurs abdominales d'intensité variable et souvent de localisation iliaque droite. En dehors d'un contexte épidémique, une intervention chirurgicale est réalisée. Elle permet de mettre en évidence une ascite séro-fibrineuse, un segment intestinal infiltré par un œdème gélatineux et de volumineuses adénopathies mésentériques satellites. L'évolution, même sous traitement antibiotique est aléatoire car elle se complique par l'apparition de suppurations pariétales et/ou péritonéales. Si le diagnostic est porté tardivement, le tableau associe une ascite abondante distendant l'abdomen. Le décès survient dans un contexte de collapsus et d'hémorragies digestives.

c. Le charbon nerveux [61].

Il est très rare. Il succède dans plus de moitié des cas à une lésion cutanée, mais les localisations viscérales lui sont fréquemment associées. Tous les cas publiés ont en commun une évolution suraiguë, parfois foudroyante, ne dépassant qu'exceptionnellement 5 jours. C'est un malade comateux qui est admis en milieu hospitalier. A l'examen, le syndrome méningé est patent mais peut être masqué par une raideur généralisée avec des crises toniques de décérébration. Le tableau neurologique peut être riche : abolition de la réflexe photo moteur, paralysie de la VI^e paire crânienne, Signes pyramidaux, myoclonies, crises convulsives généralisées, voire signes de focalisation, le plus souvent en relation avec la présence d'un hématome intracérébral. La ponction lombaire ramène dans la grande majorité des cas, un liquide céphalorachidien hémorragique : la réaction cellulaire, souvent abondante, est faite de polynucléaire et la bactérie est constamment mise en évidence à l'examen direct. L'évolution est catastrophique, le décès survient en moins de 12 heures dans 95 % des cas.

d. Considérations pédiatriques : [62]

La littérature 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 [63].
- ❖ 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 nouveau-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 contaminé (exemple : à partir de la literie contaminée par des spores) ou par contact de peau à peau (exemple : transmission à un nourrisson à partir d'un charbon cutané de la joue de la mère).
- ❖ La présentation clinique de 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 [64].

e. Le charbon durant la grossesse [65] :

L'infection de la femme enceinte par *Bacillus anthracis* est très rare. Deux cas de charbon cutané chez la femme enceinte ont fait l'objet d'un article récent. Le premier cas est une patiente âgée de 33 ans dont la maladie a débuté à la 32^{ème} semaine de gestation. La maladie a été traitée avec de la pénicilline G de la prednisone. L'accouchement est survenu à la 35^{ème} semaine de gestation et le nouveau-né n'a pas présenté de signes d'infection congénitale. Le second cas est une patiente âgée de 29ans dont la maladie a débuté à la 33^{ème} semaine de gestation. La maladie a été traitée avec de la pénicilline procaïnée. L'accouchement est survenu à la 34^{ème} semaine de gestation et le nouveau-né n'a pas présenté de signes d'infection congénitale.

Tableau 19 : principales caractéristiques cliniques du charbon [62].

Caractéristiques cliniques	Charbon respiratoire	Charbon cutané	Charbon gastro-intestinal
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	Phase initiale non Spécifique (ex : Fièvre avec Tachycardie, toux non Productive, nausées, Vomissements, Malaise, fatigue, Myalgies) Phase aiguë entre 2 à 5 jours après L'exposition (ex. : Fièvre, dyspnée, Diaphorèse, douleur Thoracique, céphalées, Œdème sous-cutané Du cou, cyanose)	Exposition cutanée → Œdème localisé → Papule → Petites vésicules → Grande vésicule → Escarre noire (1 à 3cm de diamètre) → Guérison avec ou sans cicatrice L'escarre apparait 7 à 10 jours après le début des symptômes	Forme oropharyngée (fièvre, dysphagie, œdème et adénites localisées au cou) Forme intestinale (fièvre, nausées, Vomissements, Douleur abdominale, Diarrhée, abdomen Aigu)
Caractéristiques particulières	Radio pulmonaire : Elargissement du médiastin (signe typique), infiltrats et épanchements pleuraux.	La lésion cutanée est indolore (sauf s'il y a Surinfection)	
Evolution	Choc toxique et septicémie; Méningite hémorragique chez 50% des patients ; Intervalle de temps moyen entre le début des symptômes et le décès est 3jours	L'escarre disparaît en laissant ou non une cicatrice (après 1 à 2 semaines); Lymphangite et adénite douloureuses possibles	Choc toxique et septicémie
Létalité	80 à 90%	Sans traitement : Jusqu'à 20% Avec traitement : < 1%	Plutôt élevée (25% à 60%)

II. La maladie chez l'animal [66]

Le charbon bactérien est avant tout une maladie des herbivores, mais tous les mammifères peuvent contracter la maladie. Les symptômes sont propres à chaque espèce.

A. Les formes aiguës ou septicémiques

Elles sont classiques chez les équidés et les bovidés et résultent le plus souvent de l'ingestion de spores. Elles débutent par une atteinte brusque de l'état général puis, dans un délai de 12 à 24 heures, surviennent une dyspnée, une accélération du rythme cardiaque, une congestion suivie d'une cyanose des muqueuses, des pétéchies, souvent des coliques et des diarrhées sanguinolentes et plus tardivement, des hémorragies vésicales. La mort survient 1 à 3 jours chez les bovins et 3 à 6 jours chez les équins.

B. Les formes suraiguës

Elles sont fréquentes chez les petits ruminants (ovins et caprins). Elles se traduisent par des symptômes similaires à ceux des formes aiguës mais plus prononcés et par une mort rapide en quelques heures. Ces formes suraiguës sont également observées chez les bovins et les chevaux : les animaux meurent brutalement et présentent des saignements localisés aux orifices naturels (nez, bouche et/ou anus).



Figure 11 : Hémorragie terminale caractéristique [67].

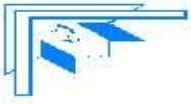
C. Les formes externes

Elles s'observent chez les suidés, les carnivores et parfois chez les herbivores (elles sont toutefois exceptionnelles chez les ovins). Elles consistent dans le développement d'une masse œdémateuse (la tumeur charbonneuse), localisée autour des nœuds lymphatiques superficiels drainant le point d'inoculation des spores. L'œdème s'étend aux régions adjacentes, une septicémie apparaît entre 12 à 48 heures et l'infection évolue vers un charbon interne.

Les lésions pratiquement identiques chez toutes les espèces sont caractéristiques :

- Sang noirâtre, épais et incoagulable,
- Splénomégalie importante avec une pulpe de consistance boueuse,
- Hémorragies vésicales et rénales,
- Congestions,
- Parfois hémorragies intestinales,
- Tumeur charbonneuse interne ou externe.

Le cadavre ne présente pas de rigidité cadavérique, et se décompose très rapidement.



Diagnostic de laboratoire



En plus des éléments épidémiologiques, cliniques et nécropsiques (autopsies réalisées avec d'extrêmes précautions dans un local isolé et facile à désinfecter) le *Bacillus anthracis* peut être mis en évidence à partir de différents types de prélèvements mais son identification délicate repose sur des techniques bactériologiques, moléculaires et immunologiques (figures 12, 13, 14). L'antibiothérapie préalable aux prélèvements rend souvent difficile son isolement.

La recherche bactériologique doit être effectuée le plus rapidement possible (dans 24 heures suivant la mort) car la présence d'un grand nombre de germes de putréfaction rend difficile, voire impossible l'isolement du bacille.

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. Le laboratoire de microbiologie du centre hospitalier doit aussi être avisé afin que les spécimens humains soient manipulés de façon sécuritaire (dans les installations de niveau de confinement 2). Dans le contexte du terrorisme biologique, il est souhaitable d'aviser tous les laboratoires de microbiologies de l'isolement de l'agent infectieux responsable du charbon.

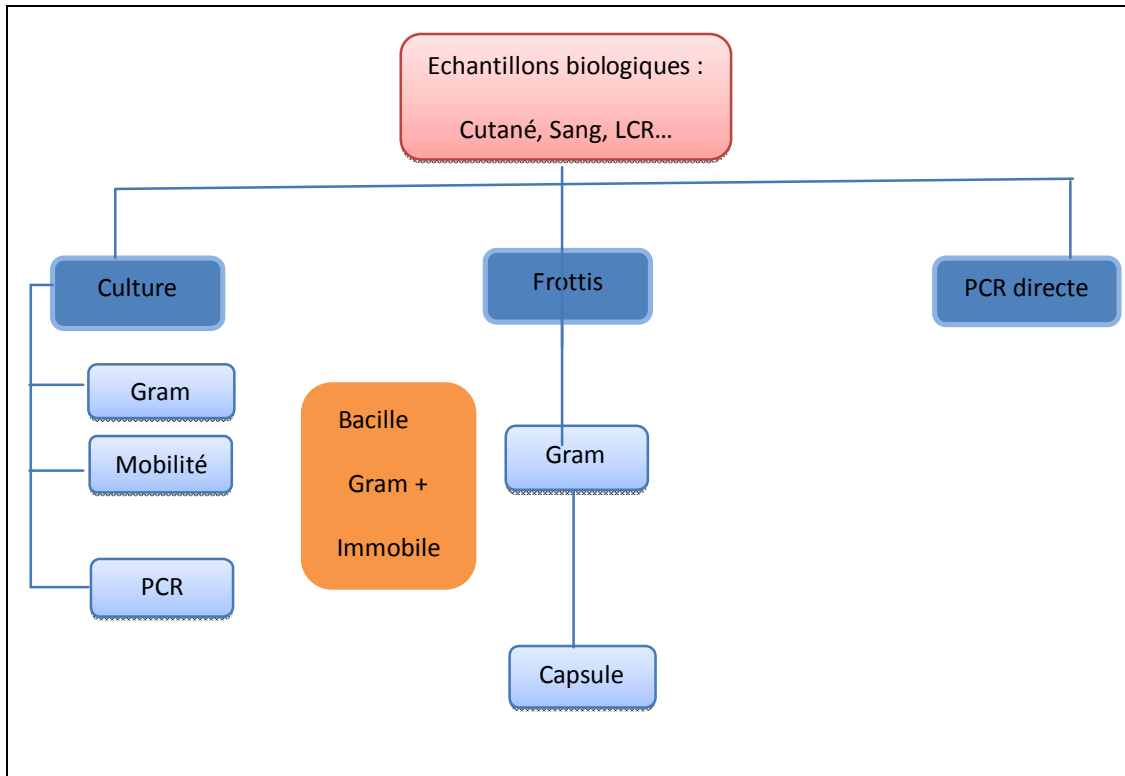


Figure 12 : Procédure d'isolement et d'identification du bacille du charbon à partir d'échantillons biologiques [68].

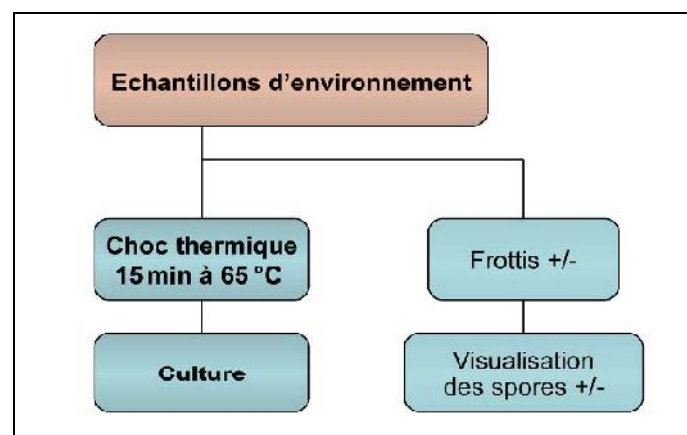


Figure 13 : Procédure d'isolement et d'identification du bacille du charbon à partir d'échantillons environnementaux [68].

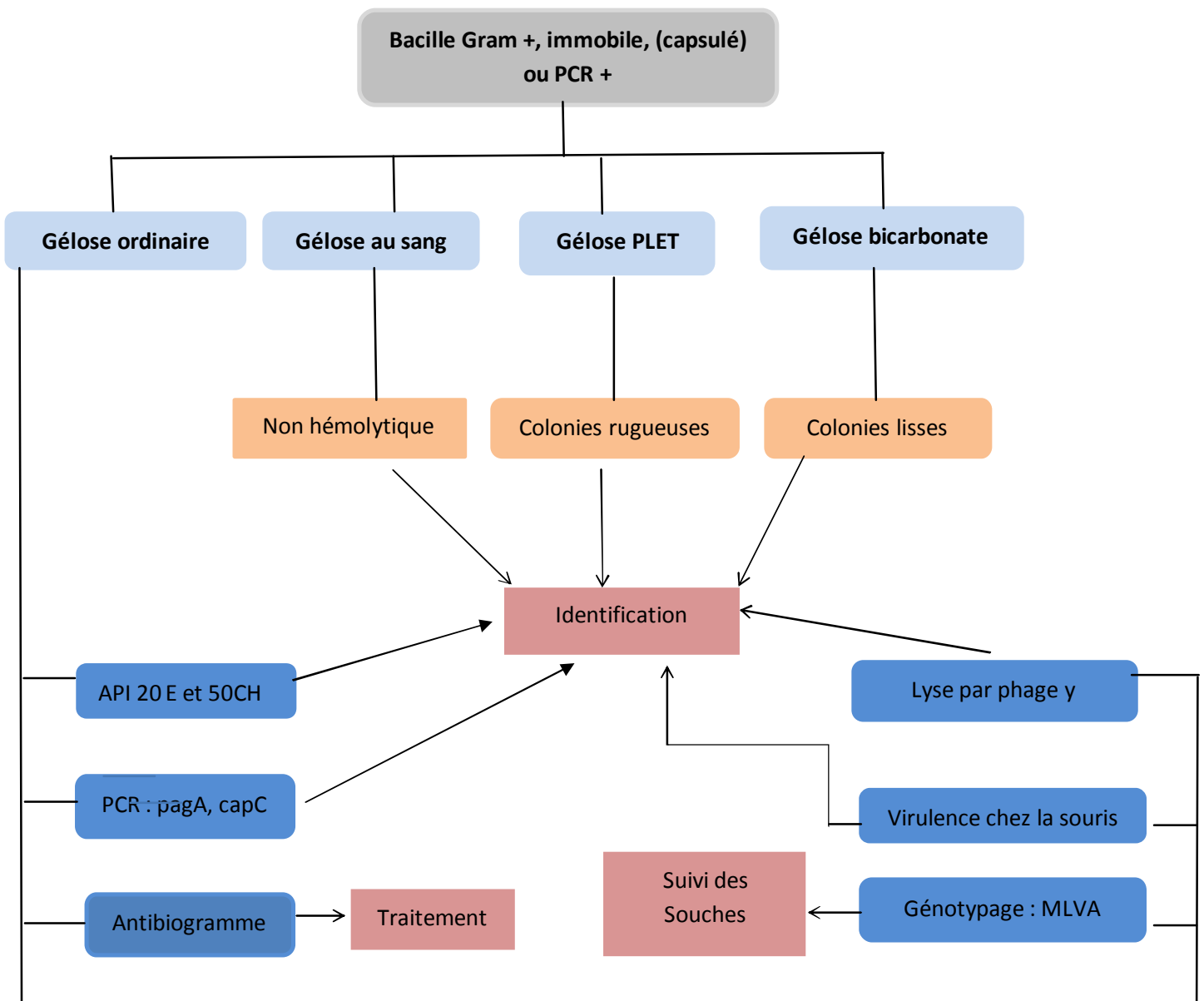


Figure 14 : Analyse complète si un bacille à Gram positif, immobile et capsulé est identifié ou si la réaction de PCR est positive pour les gènes de la capsule et des toxines [68].

I. Prélèvements [69]

Les prélèvements diffèrent selon qu'il s'agit d'un cas humain ou animal de charbon :

➤ Chez l'homme, le prélèvement peut être réalisé sur la lésion ou consister en du sang, du liquide céphalo-rachidien ou une sérosité voire des biopsies ganglionnaires. Chez les patients arrivant dans le contexte d'une éventuelle contamination par aérosol, les prélèvements sont effectués dès l'arrivée du patient (avant la douche) au niveau des narines, du front et des mains.

- Dans le cas des narines, le prélèvement se fait à l'aide d'écouvillons plongés stérilement dans du sérum physiologique et introduits dans un emballage plastique avant analyse.
- L'examen du front est réalisé par ensemencement direct par simple contact de gélose : « Count-tact ».
- Les mains sont examinées par apposition des doigts à la surface d'une gélose au sang frais.

La souche pure, sur milieu gélosé, sur tube de gélose en pente ou sur boîte de pétri, doit être expédiée à température ambiante au centre de référence pour confirmation. Cet envoi doit se faire dans les emballages triples conformes à la réglementation pour le transport des matières infectieuses (Annexe 3), accompagné d'une fiche de renseignements pour identifier la souche, l'expéditeur et les informations cliniques et épidémiologiques [68].

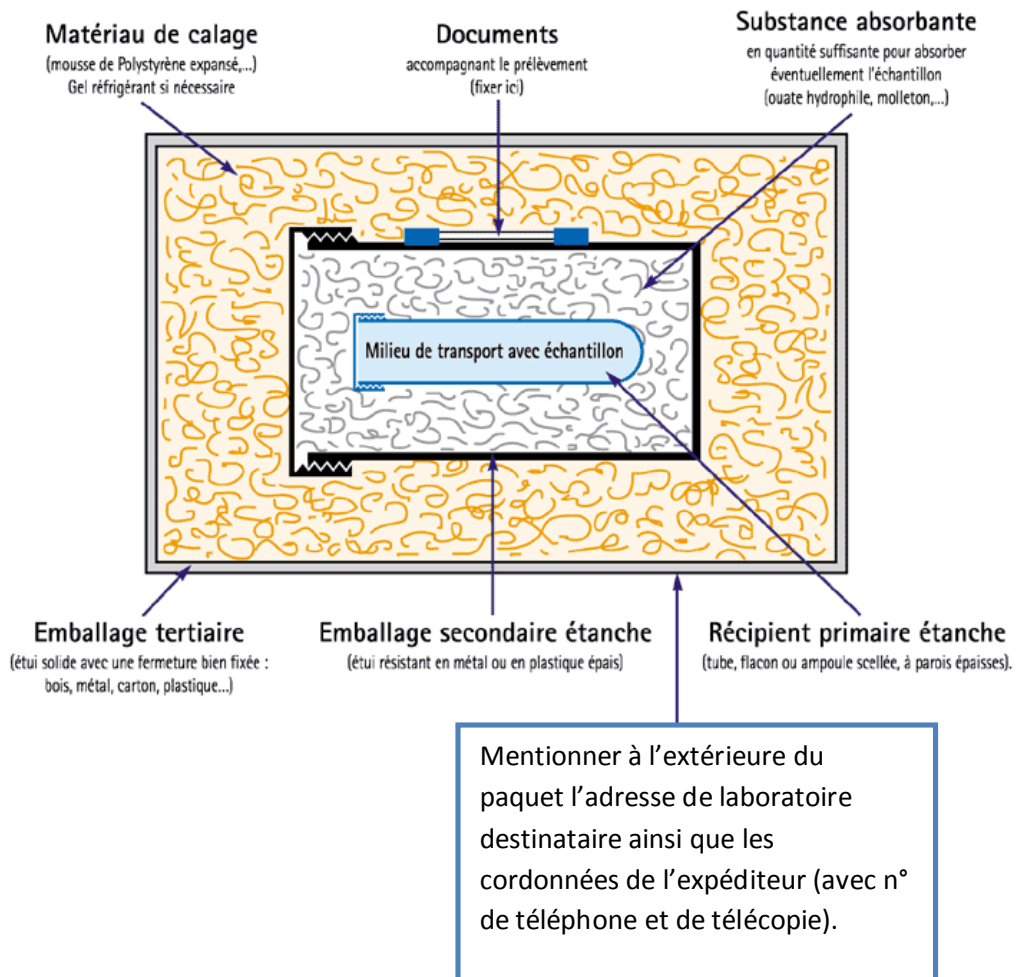


Figure15 : Schéma simplifié d'un triple emballage
(Selon normes de la classe 6.2. de l'O.N.U.) [70].

➤ Pour l'animal, on dispose le plus souvent de fragments d'organes ou d'un os long prélevé au cours d'une autopsie réalisée par un vétérinaire sanitaire avec des précautions d'usage (tenue et matériel de protection, ouverture minimal du cadavre) ainsi que la désinfection du matériel et du local du prélèvement, mais chez les animaux suspectés d'être morts de charbon bactérien, l'autopsie est déconseillée car elle contribue à la contamination de l'endroit où elle est effectuée. Il est recommandé alors de se contenter du prélèvement d'un morceau d'oreille sur une carcasse de ruminant, et/ou de réaliser des écouvillons et des frottis sanguins.

Des analyses peuvent également être effectuées sur différents produits d'origine animale soupçonnés d'être à l'origine de contamination humaine ou animale (comme des os broyés, un aliment composé, des peaux, de la laine, des prélèvements de sol...).

Les prélèvements sont acheminés au laboratoire vétérinaire départemental, puis confirmés par le laboratoire national de référence [68].

II. Examen microscopique

A. Coloration de gram [36]

Elle peut fournir une orientation en cas de constatation de bacilles volumineux groupés en petites chaînes. Les frottis sont colorés sans fixation, par la méthode de GRAM qui permet de visualiser de gros bacilles à Gram positif, avec parfois des formes filamenteuses. Les spores ne sont pas formées in vivo.

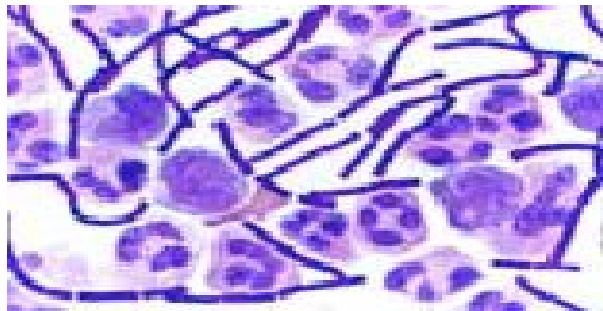


Figure 16 : Mise en évidence de Bacillus anthracis dans le LCR par coloration de Gram [59].

B. Coloration au bleu de méthylène [69]

Des frottis plus épais peuvent être fixés par trois passages dans la flamme d'un bec bunsen avant d'être colorés au bleu de méthylène (Coloration de MC Fadyean) ou par la méthode de Giemsa permettant de révéler la capsule.

Les capsules sont colorées en rouge-pourpre et les bacilles en bleu foncé. Les bacilles sont isolés ou arrangés par paires ou en courtes chaînettes (cane de bambou).

Cet examen microscopique nécessite un temps d'observation prolongé de l'ordre de 30 minutes avant de conclure à la négativité. Il existe un risque de confusion avec des clostridiums souvent présents dans le sang et les organes après la mort. La différenciation se fait par la mise en évidence de la capsule (quoique la capsule se désintègre dès que le décès survient). Cet examen bactérioscopique est systématiquement complété par une mise en culture sur milieu ordinaire ou gélose au sang.

III. Culture [71]

- L'isolement est réalisé sur milieux usuels lorsque le prélèvement est vraisemblablement mono-microbien. Selon les cas, plusieurs techniques existent :
 - ✓ Les prélèvements de sang, d'organes ou de sérosités effectués par écouvillonnage, sont ensemencés après humidification des écouvillons dans du bouillon ou du sérum physiologique
 - ✓ Les prélèvements de cuir, de poils ou de laines sont immergés dans une solution diluée de Potasse (KOH) ou dans un détergent pendant 4 heures environ.

Le liquide récupéré par la suite par essorage de ces prélèvements est chauffé à 70 °C pendant 10 minutes ou à 65 °C pendant 5 minutes avant culture.

- En revanche, en cas de contamination importante du prélèvement et pour des échantillons de sol, il est possible d'avoir recours à :
 - Un chauffage des échantillons à 62,5 °C pendant 15 minutes,
 - L'addition d'un volume égal d'éthanol à 95-100% et mise en contact pendant 1 heure en vue d'éliminer les bactéries non sporulées,
 - L'utilisation de milieux sélectifs tels que le milieu de PLET contenant de la polymyxine B (30 UI/ml), du lysozyme (40 µg/ml), de l'EDTA et de l'acétate de thallium. Ces milieux permettent de détecter à partir de trois spores par gramme de sol dans un mélange polymicrobien.



Photo 18 : Colonies de *Bacillus anthracis* sur gélose PLET [68].

- Le *Bacillus anthracis* pousse rapidement sur gélose nutritive incubée à 37 °C pendant une nuit.
- La gélose au sang frais et la gélose chocolat enrichie de supplément type Polyvitex^R sont fréquemment utilisées pour l'isolement afin d'activer la croissance et gagner sur le temps d'incubation dans les situations d'urgence.

La culture est en fait préférable sur des milieux permettant de faire une distinction préliminaire entre le *Bacillus anthracis* et les *Bacillus anthracoides* : La gélose à 5 % de sang frais et la gélose au jaune d'œuf vont permettre de différencier le *Bacillus anthracis* du *Bacillus cereus*.

- Sur gélose nutritive contenant 0,05 UI/ml de pénicilline et en 2,5 à 3 heures d'incubation à 37 °C, le *Bacillus anthracis* donne au microscope l'aspect d'un « collier de perles » caractéristique.
- Sur gélose nutritive à 0,7 % de bicarbonate de sodium et sous atmosphère enrichie en CO₂, le *Bacillus anthracis* synthétise la capsule et forme des colonies lisses, brillantes et mucoides (de type smooth). La capsule peut être visualisée au microscope après une coloration négative à l'encre de chine.

Les cultures seront examinées après 18, 24, 48, et 72 heures d'incubation. Pour des raisons d'urgence et de risque hautement probable, il est possible d'examiner les géloses au sang frais et chocolat après 6 à 8 heures d'incubation en aérobiose : les colonies présentent un aspect de type « givrage » ou « mica » comme il ressort des planches ci-dessous :



Photo 19 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 6 à 8 heures d'incubation [72].



Photo 20 : culture sur gélose au chocolat du *Bacillus anthracis* après 6 à 8 heures d'incubation [72].

L'aspect des colonies en aérobiose après 18 heures est caractéristique, avec des colonies rugueuses de 4 millimètres de diamètre, sèches et rugueuses avec une bordure découpée :



Photo 21 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 18 heures d'incubation [72].

Sur gélose au sang, les colonies ne sont pas hémolytiques en 24 heures mais peuvent le devenir faiblement si l'incubation est prolongée (après 48 heures) :



Photo 22 : culture sur gélose au sang du *Bacillus anthracis* après 48 heures d'incubation [72].

Après 48 à 72 heures d'incubation, on recherchera la présence de spores non déformantes en position sub-terminale ou centrale :



Photo 23 : Spores du *Bacillus anthracis* [73].

- La détection en automate d'hémoculture est souvent préférable. Elle est rapide et minimise le risque lié à la manipulation des matières virulentes. Elle peut donner des réponses dès la cinquième heure d'incubation. La température optimale de croissance est comprise entre 30 et 35 °C.
- La culture en milieu liquide montre après quelques heures d'incubation, des flocons puis un sédiment blanc :



Photo 24 : culture sur gélose en milieu liquide du *Bacillus anthracis* après 24 heures d'incubation [69].

- D'autres milieux sont inappropriés à la culture du bacille :

L'isolement sur la gélose au sang frais de type ANC (Acide Nalidixique-Colimycine) est déconseillé en raison de l'inhibition possible.

- La culture sur milieu de Drygalski est toujours négative.
- Pour l'enrichissement des prélèvements contenant peu de bacilles : des écouvillons sont incubés dans 2 ml de sang frais défibriné de bouc à 37 °C : au bout de 6 à 17 heures, les prélèvements positifs montrent des bacilles capsulés typiques.
- La recherche du germe dans des échantillons de sol, ou de prélèvements souillés, peut recourir à la méthode de l'isolement par inoculation au cobaye ou à des souris qui auront reçu au préalable des sérums anti-gangreneux et antitétanique.

IV. Identification biochimique [11]

Le *Bacillus anthracis* est catalase positive, nitrates positifs. Son pouvoir protéolytique est faible : en gélatine nutritive, la liquéfaction est très lente puis en quelques jours, apparait dans la partie supérieure du tube un aspect en sapin renversé. Le sérum coagulé est digéré lentement.

Une galerie API 20 E, avec un inoculum plus dense que pour une entérobactérie, montre les résultats suivants (bien que les réactions soient faiblement positives en 24 heures) : production d'acétoïne (Voges Proskauer test), production de gélatinase, fermentation du glucose (en particulier jaunissement de la zone en aérobiose), production de nitrates.



Photo 25: Galerie API^R 20 E de *Bacillus anthracis* [68].

A partir de ces éléments, la confirmation sera recherchée avec l'ensemencement d'une galerie API 50 CH, les caractères positifs en 24 heures sont les suivants : Saccharose, Ribose, Glucose, Fructose, Esculine, Maltose, Tréhalose.

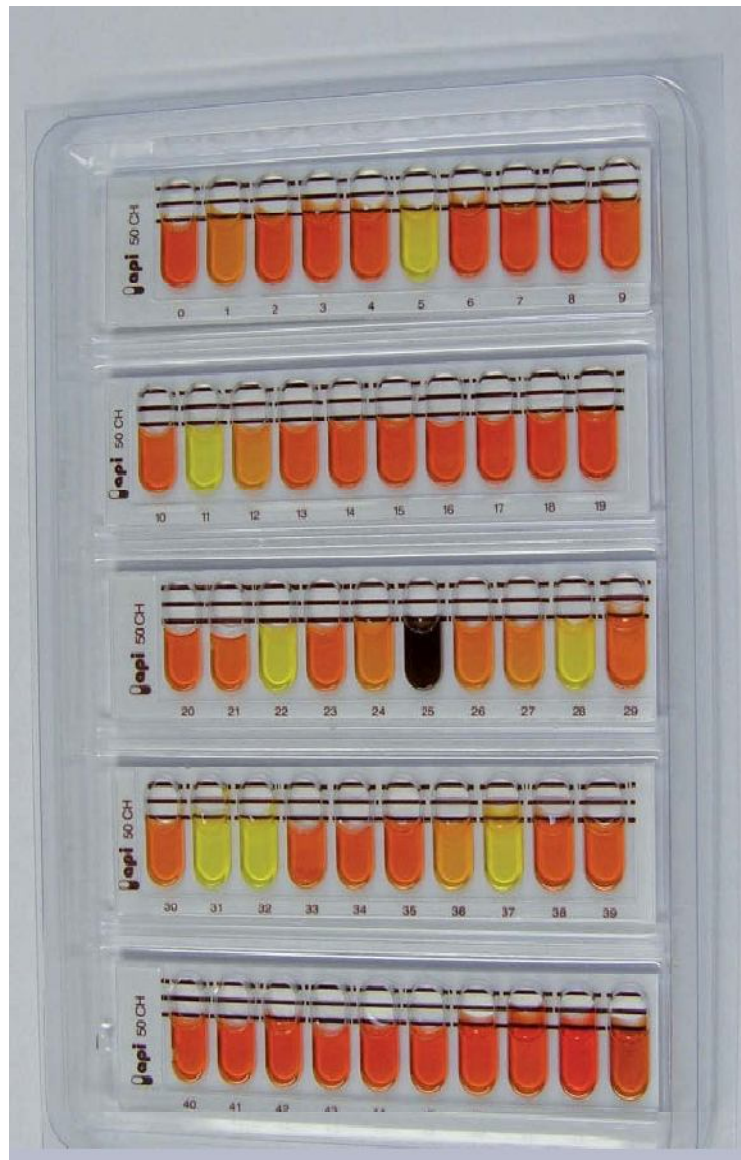


Photo 26 : Galerie API^R 50 CH de *Bacillus anthracis* [68]

L'identification du germe est facile et seul le diagnostic différentiel *Bacillus anthracis/Bacillus cereus* pose quelques problèmes [68]. En effet, sur un plan taxonomique, les espèces *Bacillus cereus* et *Bacillus anthracis* étant très proches, l'identification demeure parfois délicate car aucun test n'est absolument spécifique. C'est ainsi que de nouveaux isolats de *Bacillus anthracis*, pouvant être faussement identifiés comme des souches non pathogènes du groupe *Bacillus cereus*, ont été décrits en République de Côte-d'Ivoire et au Cameroun [74]. Ces isolats bien que mobiles et hémolytiques sont porteurs des deux plasmides de virulence. Par ailleurs des souches pathogènes de *Bacillus cereus*, porteuses de pXO1 ou de certains gènes de pXO1 et de pXO2, ont été identifiées aux Etats-Unis [75,76]. Ces données confirment que ces deux espèces sont très proches et que leur distinction, sur les plans taxonomique et pathogénique, doit être réalisée avec prudence et confirmée par des laboratoires spécialisés (CNR).

Ainsi, l'absence de mobilité, la présence d'une capsule, l'absence d'hémolyse après 24 heures, la sensibilité habituelle à la pénicilline et le pouvoir pathogène expérimental pour le cobaye suffisent, en tenant compte du contexte, à diagnostiquer le *Bacillus anthracis*. Cette identification devra, ultérieurement, être confirmée par l'étude d'autres caractères : sensibilité au phage gamma, fermentation des sucres, présence dans la paroi d'un polysaccharide constitué de N-acétyl-D-glucosamine et de D-galactose.

Tableau 20 : Caractéristiques différentielles de *Bacillus anthracis* et des autres espèces de *Bacillus non pathogènes* [77]

Caractères	<i>Bacillus anthracis</i>	Bacillus non pathogènes
Capsule	Présente dans les échantillons cliniques et sur milieu spécifique	Absente
mobilité	Négative	Positive
Hémolyse sur gélose au sang	Non hémolytique	Hémolytique
Liquéfaction de la gélatine	Lente	Rapide
Sensibilité à la pénicilline	Sensible (chez 90 des souches)	Résistante
Sensibilité au phage γ	Sensible	Résistant
Pathogénicité chez l'animal	Pathogène	Non pathogène

V. L'antibiogramme

La détermination de la sensibilité aux antibiotiques peut être faite en laboratoire de sécurité aussi bien par la méthode de dilution en milieu gélosé ou par le système Etest^R qui donnent des résultats équivalents. Cette dernière est fiable et rapide pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) [78].

Bacillus anthracis est naturellement sensible à de nombreux antibiotiques : [79]

➤ Les pénicillines :

- La pénicilline G,
- L'amoxicilline ainsi qu'à son association avec l'acide clavulanique,
- L'oxacilline,
- La ticarcilline,
- La piperacilline,

La pénicilline G fut longtemps l'antibiotique de choix pour le traitement de la maladie, mais des résistances ont été observées chez 10 % des souches. Elle est alors croisée avec une résistance à l'amoxicilline (production d'une β -lactamase).

➤ Les tétracyclines :

- La doxycycline.

➤ Les quinolones :

- L'acide nalidixique,
- La Ciprofloxacine,
- La Pefloxacine,

➤ Les aminosides :

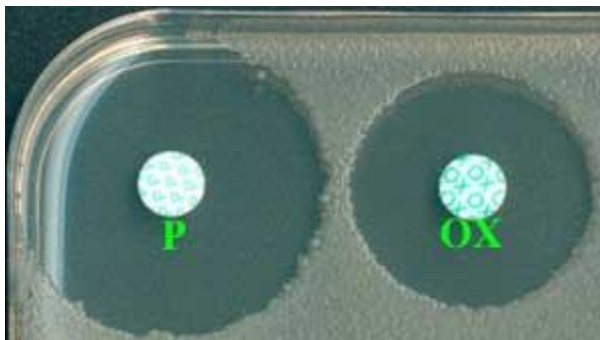
- La gentamicine
- La kanamycine,
- La tobramycine,
- La netilmicine,

- L'amikacine.
- Les céphalosporines de première génération :
 - La céfalotine.
- Les aminoglycosides
- Les glycopeptides
- Le chloramphénicol

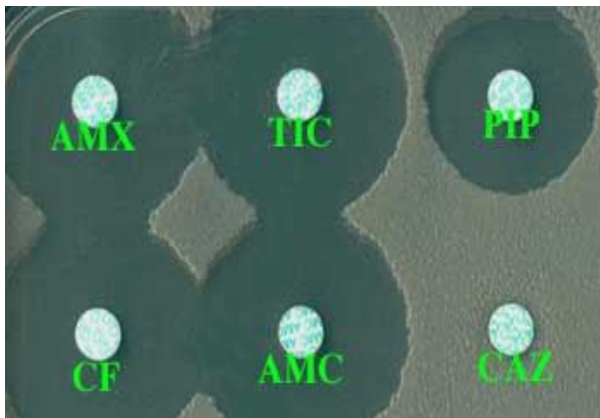
On notera la résistance naturelle à :

- La ceftazidime (céphalosporines de troisième génération),
- Le cotrimoxazole.

Cette sensibilité est montrée sur les planches ci-après : **[80]**



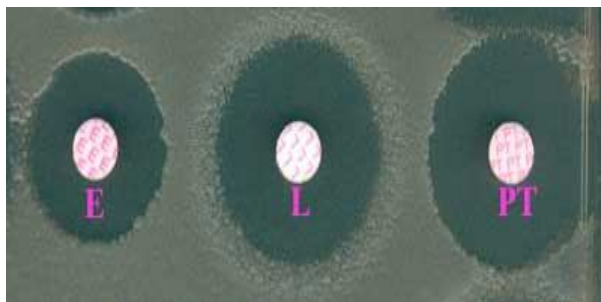
P : Pénicilline,
OX : Oxacilline,



AMX : Amoxicilline,
Tic : Ticarcilline,
Pip : Pipéracilline,
CF : Céfalotine,
AMC : Amoxicilline+Ac.Clavulanique,
CAZ : Ceftazidime,



K : Kanamycine,
GM : Gentamicine,
TM : Tobramycine,
NET : Nétilmicine,
AN : Amikacine,
PEF : Pefloxacine,
CIP : Ciprofloxacine .



E : Erythromycine,
L : Lincomycine,
PT : Pristinamycine,



VA : Vancomycine,
TEC : Teicoplanine ,
TET : Tétracycline,

Figure 17 : Sensibilité in vitro de la souche sauvage du *Bacillus anthracis* aux antibiotiques [80].

VI. Diagnostic moléculaire : « polymérase Chain reaction »

Aucun test bactériologique n'étant absolument spécifique, le diagnostic moléculaire constitue une aide précieuse à l'identification. Depuis quelques années, de nombreuses techniques par PCR conventionnelle puis PCR en temps réel ont été développées. Ces techniques sont basées sur la détection spécifique de marqueurs chromosomiques et de marqueurs plasmidiques de virulence [81,82, 83, 84, 85].

Bacillus anthracis possède deux plasmides qui sont responsables de la virulence de la bactérie : pXO1 et pXO2. La détection de *Bacillus anthracis* repose sur la mise en évidence de deux marqueurs plasmidiques comme par exemple le gène pagA (antigène protecteur) sur pXO1 et le gène capC (capsule) sur pXO2. Les souches pathogènes possèdent les deux marqueurs. Il existe des souches avirulentes auxquelles il manque un des deux plasmides [86,129].

VII. Diagnostic immunologique

A. Test de détection des antigènes bactériens : (test d'Ascoli) [7]

Lorsque les prélèvements ont subi une autolyse avancée, la mise en évidence du germe devient irréalisable, mais il est possible de mettre en évidence le polysaccharide thermostable (galactose, N-acétyl-glucosamine, N-acétyl-mannosamine) grâce à une réaction d'immunoprécipitation.

Les produits suspects sont finement broyés en présence de 4 à 5 fois leur poids d'eau physiologique ; on fait bouillir pendant 5 à 10 minutes. On filtre à froid jusqu'à ce que le liquide devienne clair. Dans un petit tube de 3 à 4 mm de diamètre, on verse 0,5 ml de sérum précipitant anticharbonneux, puis avec une pipette à effilure très fine, on ajoute dans le même tube 0,5 ml de filtrat, en prenant la précaution d'appliquer l'extrémité de la pipette contre la paroi du tube pour que les liquides restent nettement superposés.

Si les organes proviennent d'un animal mort de charbon un disque de précipité se forme à l'interface des deux liquides.

Cette réaction, connue sous le nom de test d'Ascoli, nécessite l'utilisation d'antisérums spécifiques non commercialisés, mais pouvant être produits sur lapin dans les laboratoires spécialisés.

B. Autres tests sérologiques [87]

L'application des tests sérologiques au diagnostic de l'anthrax est pratiquement sans intérêt, en raison notamment de la brièveté de l'évolution de la maladie charbonneuse qui fait que la réponse immunitaire n'a pas le temps de s'installer.

De plus, une antibiothérapie précoce empêche l'apparition des anticorps antibactériens, et les toxines ne sont pas secrétées en grande quantité pour induire une réponse immunitaire détectable.

Toutefois ces tests vont apporter une aide précieuse pour le diagnostic rétrospectif, les études épidémiologiques et constituent un outil efficace pour les évaluations vaccinales ; notamment la réponse sérologique des humains à l'antigène protecteur du charbon.

Parmi les tests sérologiques utilisés, on peut citer :

- L'immunodiffusion sur gélose,
- La fixation du complément,
- La micro-hémagglutination indirecte,
- L'ELISA Anticorps : c'est le test le plus sensible qui repose sur la recherche d'anticorps antitoxine et plus particulièrement anti-PA, que seuls les laboratoires capables de purifier l'antigène peuvent mettre en pratique : durant les attaques américaines de 2001, les centers for disease control and prevention ont mis au point ce test ; la sensibilité rapportée était de 97,8% et la spécificité était de 97,6%.

- Le Western blot (Immunotransblot électrophorétique) pour la démonstration en vue de la confirmation des anticorps anti-PA et anti-facteur létal chez les patients humains.

VIII. Diagnostic allergique précoce et rétrospectif par « anthrax skin test » [88]

Le diagnostic du charbon chez l'homme se heurte à deux obstacles :

- Précocement, en cours de la maladie, à l'extrême sensibilité à la pénicilline et aux autres antibiotiques, donc à la difficulté d'isolement de la bactérie à partir des lésions.
- Rétrospectivement, à l'incertitude d'une sérologie souvent inconstante et infidèle.

Aussi semblait-il nécessaire de mettre au point une réaction biologique indirecte, à la fois fidèle, précoce et durable. En effet, l'institution de l'antibiothérapie est toujours rapide et, d'autre part, la maladie est désormais à déclaration obligatoire.

Balteano et coll, à la suite d'une vérification des travaux de Besredka, Combiesco, Zironi, Hruska, Petrov et Kisselev, ont observé un effet inflammatoire après inoculation intradermique des produits de *Bacillus anthracis* ou de la bactérie tuée, sans en dégager toutefois une méthode générale, voire un réactif de diagnostic biologique de large emploi.

Ce n'est qu'en 1957 que Shlyakhov et coll, ont mis au point un allergène tissulaire, puis, en 1961, chimique, dénommé « Anthraxine », enfin d'utilisation courante pour le diagnostic et la recherche, depuis 1962, dans les pays de l'est (U.R.S.S et Bulgarie).

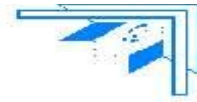
L'injection intradermique, à la face externe du bras, de 0,1 ml du réactif déclenche vers la 24^e heure, chez les sujets malades, convalescents ou guéris de longue date –jusqu'à 30ans- une réaction locale d'un diamètre minimal de 8mm, persistant jusqu'à la 48^e heure, sous forme d'un érythème inflammatoire et d'une densification dermo-épidermique (photo 27). Ce test est peu onéreux, et permet d'évaluer la protection conférée chez l'homme par un vaccin vivant atténué.



Photo 27: Diagnostic allergique du charbon chez l'homme par l' « anthraxine ». Intradermoréaction positive chez un malade, au 5^{ème} jour de l'infection [88].

IX. Etude du pouvoir pathogène expérimental [7]

Cette technique peut être employée soit pour l'étude du pouvoir pathogène expérimental d'une souche isolée en culture, soit pour l'isolement à partir d'un prélèvement. Elle se fait par inoculation par voie sous-cutanée au cobaye ou à la souris d'une culture de 24 heures. Une souche pathogène provoque la mort en 24-27 heures avec des lésions caractéristiques (œdème gélatineux, hématurie, épistaxis) et le germe peut être réisolé dans de nombreux tissu ou liquides biologiques (rate, foie, sang, liquide d'œdème). Cette inoculation expérimentale expose à des risques de contamination important et elle doit être pratiquée dans des laboratoires possédant une animalerie très bien contrôlée.



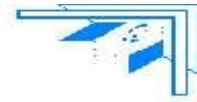
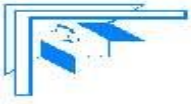
Diagnostic différentiel



Quoique la présentation clinique soit caractéristique, le diagnostic peut échapper aux médecins peu habitués. Il faut en particulier distinguer la maladie du charbon des autres infections d'inoculation responsables d'ulcérations escarrotiques ou de syndrome ulcéroganglionnaire. Le **Tableau 21** présente les principaux diagnostics différentiels selon Carucci et al **[89]**.

Tableau 21 : Liste des principaux diagnostics différentiels de la maladie du charbon [89].

<i>Stade</i>	Diagnostic différentiel
Lésion débutante	Piqûre d'insecte
Escarre ou ulcération	Aspergillose Ecthyma gangrenosum Ecthyma staphylococcique ou streptococcique Fièvre après morsure de rat (infections à <i>Streptobacillus moniliformis</i> , <i>Spirillum minus</i>) Fièvre vésiculeuse (rickettsiose varicelliforme) Leishmaniose cutanée Lèpre Morsure d'araignée Morve Mucormycose Nécrose à la coumadine Nécrose à l'héparine Orf/Nodules des trayeurs Peste Rickettsioses Streptobacillose Tuberculose cutanée Tularémie Typhus des broussailles, fièvres boutonneuses (rickettsioses) Ulcération du syndrome des anticorps antiphospholipides Ulcère tropical
Syndrome ulcéroganglionnaire	Adénite staphylococcique ou streptococcique Chancre mou Herpès Lymphogranulome vénérien Maladie des griffes du chat Mélioïdose Morve Peste Tuberculose Tularémie



Traitement



I. Chez l'homme [66]

Le traitement repose sur l'antibiothérapie instaurée en urgence dans les formes extracutanées : en effet, l'efficacité de l'antibiothérapie dépend de la précocité du diagnostic. Administrée trop tardivement, elle devient inefficace du fait de l'action des toxines. *Bacillus anthracis* est un germe sensible à de nombreux antibiotiques. La pénicilline a longtemps été l'antibiotique de choix [96]. Mais depuis la découverte d'anthrax résistants aux betalactamases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommandent en première intention le traitement par ciprofloxacine ou doxycycline [90] et d'adapter ensuite le traitement à l'antibiogramme. D'autres résistances de la bactérie à des antibiotiques sont rapportées (cotrimoxazole, céphalosporines).

La forme cutanée répond rapidement au traitement antibiotique. L'administration orale de pénicilline est très efficace rendant les lésions stériles en 24 heures (Tableau 22) [91]. La voie veineuse est privilégiée dans les formes cutanées systématisées, digestives et respiratoires. (Tableau 23) Dans la forme respiratoire, en absence de traitement, le décès survient dans tous les cas, et dans 95% des cas si le traitement débute plus de 48 heures après le début des signes cliniques [92]. La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée. Un traitement relais est recommandé par doxycycline ou amoxicilline, après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité et en fonction du sujet (enfant, femme enceinte, sujet âgé) [93]. Le traitement antibiotique de longue durée est indispensable pour éviter la résurgence de la maladie due à la germination de spores dormantes qui peuvent persister pendant plusieurs semaines dans les tissus [94].

Tableau 22 : Traitement prophylactique post-exposition et traitement des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os : [95]

	1ère intention (per os)	Alternative (per os)
Adultes	<p>Ciprofloxacine : 1g/jour en 2 prises OU ofloxacine : 800mg/jour en 2 prises OU lévofloxacine : 500mg/jour en 1 prise OU doxycycline : 200mg/j en 2 prises.</p>	<p>Amoxicilline : 3g/j en 3 prises; n envisager l amoxicilline qu après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité OU péfloxacin : 800mg/j en 2 prises.</p>
Enfants <15 ans	<p>Ciprofloxacine : 10 à 15 mg/kg, 2 fois/jour (sans dépasser la posologie adulte : 1g/j) OU doxycycline : 4mg/kg/j en 2 prises(sans dépasser la posologie adulte : 200mg/j) ➤ Pour la doxycycline : recommandations de l'AFSSAPS* hors champ du RCP (contre indication des cyclines chez les < 8 ans).</p>	<p>Amoxicilline : 80mg/kg/j en 3 prises (sans dépasser la posologie adulte : 3g/j) ; n envisager l'amoxicilline qu'après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité.</p>

Durée du traitement :

8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Un traitement relais par doxycycline ou par amoxicilline est recommandé, après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité, et en fonction du sujet.

AFSSAPS* : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Tableau 23 : Traitement des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral : [95]

	1ère intention	alternative
Adultes	<p>Ciprofloxacine : 400 mg toutes les 12 h par perfusion IV OU ofloxacine : 400 mg toutes les 12 h par perfusion IV OU lévofloxacine : 500 mg/j par perfusion IV OU doxycycline : 200mg les premières 24h, puis 100mg toutes les 12h. Relais par voie orale selon l'état du patient.</p>	<p>Amoxicilline : 3g/j en 3prises en IV; n envisager l amoxicilline qu après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité OU péfloxacine : 800mg/j en 2 administrations. Relais par voie orale selon l'état du patient.</p>
Enfants <15 ans	<p>Ciprofloxacine : 7.5mg/kg, 2 à 3 fois/jour par perfusion IV (400mg par prise au maximum,sans dépasser la posologie adulte : 800mg/j) OU doxycycline : 4mg/kg/j en 2 perfusion IV lente Relais par voie orale selon l'état du patient.</p>	<p>Amoxicilline : 80mg/kg/j en 3 prises; n envisager l amoxicilline qu'après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité. Relais par voie orale selon l'état du patient.</p>

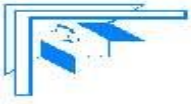
Durée du traitement :

8 semaines.

Un traitement relais par doxycycline ou par amoxicilline est recommandé, après isolement de la souche et évaluation de sa sensibilité, et en fonction du sujet.

II. Chez l'animal [36]

Bacillus anthracis est un germe sensible aux bêtalactamines. Le traitement par pénicilline pendant 3 semaines est recommandé chez l'animal après la réalisation d'un antibiogramme car il existe des formes résistantes. En cas de suspicion, une injection intraveineuse de pénicilline peut être faite suivie, 6 à 8 heures plus tard, d'une injection intramusculaire de pénicilline retard ou amoxicilline. La streptomycine peut aussi être utilisée en synergie avec la pénicilline. D'autres antibiotiques peuvent être utilisés et sont à conseiller pour éviter l'apparition de souches résistantes aux bêtalactamines (premières antibiorésistances apparues en France en 1997) comme les tétracyclines, l'érythromycine, la gentamicine. Un traitement symptomatique d'accompagnement peut être mis en œuvre [94].



Prophylaxie



La prévention du charbon chez l'homme et chez l'animal repose sur :

- Des mesures de lutte contre la maladie appliquées au bétail dans des régions d'endémie et des mesures prophylactiques rigoureuses dans les élevages et dans l'industrie,
- La vaccination,
- La chimioprophylaxie,

I. Mesures d'hygiène et précautions [94]

Devant la persistance des zones contaminées par les spores, il est nécessaire de maintenir une veille sanitaire. Cette prophylaxie sanitaire ne permet pas cependant l'éradication de ce germe tellurique et sporulé. Elle a simplement pour but :

- La reprise de la vaccination animale dans certaines régions.
- La déclaration obligatoire de la maladie.
- La bonne connaissance de la maladie par les jeunes vétérinaires et les jeunes éleveurs, ce qui permet de prévenir la contamination de l'homme par l'information des professionnels exposés et par le traitement préventif des sous-produits animaux tels que la laine, le cuir.
- La non extension des zones de charbon par la surveillance et un contrôle très strict aux frontières notamment l'interdiction d'importation d'animaux ou de produits dérivés d'animaux provenant de régions enzootiques.
- L'élimination, le traitement des animaux malades et l'isolement des troupeaux atteints pendant au moins deux semaines après la découverte du dernier cas.
- La recherche de manière systématique des causes de la mort des animaux lorsqu'elle est sporadique.

- L'interdiction d'autopsier en « plein champ » les animaux suspects afin de prévenir l'écoulement des produits pathologiques contaminés et la sporulation des germes en présence d'oxygène.
- L'enlèvement des carcasses des animaux en cas de mort d'origine non définie ou destruction des cadavres par incinération ou enfouissement dans une fosse d'au moins 2 mètres de profondeur avec de la chaux vive, des animaux morts.
- L'interdiction de transporter les cadavres ouverts ou les cadavres dont les orifices naturels n'ont pas été obturés par des tampons d'ouate.
- L'interdiction de procéder à des enfouissements clandestins.
- L'interdiction de procéder à des abattages clandestins destinés à la consommation de viande familiale ou entre amis et voisins.

Dans le domaine industriel, des mesures de prévention et de dépistage existent. Elles portent sur l'hygiène et les conditions de travail et touchent tous les établissements où des produits animaux sont transformés car les agents de la fièvre charbonneuse sont des germes qui appartiennent au groupe des bactéries les plus dangereuses.

Le risque de contracter la maladie existe tout particulièrement lorsqu'on manipule des souches virulentes et des animaux infectés artificiellement. Cependant, de simples précautions peuvent éviter aux travailleurs de laboratoires d'être contaminés par le charbon. Aussi, il est extrêmement important de respecter dans tout laboratoire les précautions suivantes :

- Les cultures du bacille doivent être manipulées par du personnel formé aux techniques bactériologiques.

- Les personnels qui manipulent des cultures et du matériel infectés, doivent porter des vêtements de protection et des masques. Les vêtements et les objets doivent être stérilisés une fois le travail effectué.
- Toutes les cultures et le matériel infectés doivent être manipulés dans des boîtes isolés.
- Les instruments de travail, à savoir le matériel infecté, les boîtes de pétri, les tubes à essai, les pipettes et les autres matériaux contaminés doivent être placés dans des conteneurs étanches, jetables et incinérés ou être stérilisés à l'autoclave.
- La verrerie réutilisable doit être plongée dans une solution de désinfectant avant lavage.
- Il est interdit de boire, de manger et de fumer dans l'enceinte du laboratoire.
- L'utilisation des pipettes par la bouche est interdite.

II. La vaccination

A. L'Homme : [36]

Les vaccins de la première génération sont anciens (US Food and Drug Administration (FDA) a approuvé ce vaccin en 1970) et acellulaires. Des études fournissent la preuve de leurs efficacités dans la prévention de l'anthrax cutané [98]. Mais leurs tolérances sont inégales et le schéma vaccinal repose sur un protocole de six injections par voie sous cutanée (0, 2 et 4 semaines, puis 6, 12 et 18 mois), suivies par des rappels annuels tant que perdure le risque d'exposition. Les contre-indications vaccinales sont les pathologies infectieuses évolutives, l'immunodépression (prise de corticoïdes) et la grossesse.

Tableau 24 : Calendrier de vaccination, précautions et contre-indications du vaccin adsorbé contre le charbon [62].

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

Devant la peur d'une attaque bioterroriste et de la nécessité d'une vaccination de grande ampleur, les scientifiques se sont préoccupés à diminuer la toxicité des vaccins de première génération.

Cela a conduit à développer des vaccins de deuxième génération, vaccins à agent protecteur recombinant (APr) [99]. Plusieurs rapports indiquent que la protection immunitaire serait plus importante si on associait des spores inactivées par le formaldéhyde à l'antigène protecteur lors de l'élaboration du vaccin. Actuellement, cette hypothèse est confirmée contre l'anthrax d'inhalation expérimentale [100].

Les vaccins de troisième génération sont donc en développement [128]. Ils utilisent des antigènes, des adjuvants, des agents immunostimulants et permettraient d'augmenter la protection 18 immunitaire. Certains démontrent que le vaccin à agent

protecteur recombinant associé à un adjuvant est efficace en une seule dose et immunise l'individu jusqu'à trois après une exposition à l'anthrax [101]. Le traitement post-exposition optimal des individus immunologiquement naïfs devrait inclure une combinaison de ce vaccin et du traitement antibiotique [102].

En exemple, citons SparVaxTM vaccin de deuxième génération élaboré par PharmAthene pouvant être administré par injection intramusculaire dont les essais cliniques de phase I et phase II impliquant 770 sujets humains en bonne santé ont été complétés et ont démontré sa bonne tolérance et une bonne réponse immunitaire. Ces études démontrent que trois doses du SparVaxTM, administrées à plusieurs semaines d'intervalle, devraient être suffisantes pour assurer une immunité. Lors des études pré cliniques, SparVaxTM a aussi démontré la capacité de protéger les lapins et les primates non humains contre une provocation par des spores en aérosol létal de la souche d'Ames de la maladie du charbon.

Malgré ces avancées, seuls les vaccins de première génération sont disponibles dans certains pays comme les Etats-Unis (filtrat de culture adsorbé sur hydroxyde d'alumine d'une souche non capsulée dérivée de la souche V770 produisant l'antigène protecteur mais peu de facteur létal et œdémateux) et le Royaume Uni (filtrat de culture précipité à l'alun d'une souche 34F2 cultivée dans des conditions favorisant la production de l'antigène protecteur). Ils peuvent entraîner des réactions défavorables. Les effets secondaires les plus communs rapportés sont : rougeur, gonflement au point d'injection qui peuvent persister quelques semaines pour disparaître ensuite. A part les réactions locales, on a noté aussi d'autres effets secondaires tels la fièvre, des nausées, des maux de tête et une perte d'appétit. Il n'existe toujours pas de nouveaux vaccins contre la maladie du charbon ayant une licence de mise sur le marché. Leurs spectres de protection ne sont pas aussi larges que le vaccin acellulaire [103].

Les groupes susceptibles de bénéficier du vaccin sont :

- les personnels de laboratoire travaillant sur la bactérie.
 - les personnes qui manipulent des produits animaux pouvant être infectés dans des zones à risque.
 - les vétérinaires pratiquant dans les régions où la maladie est endémique.
 - les militaires dans des régions où le risque d'utilisation d'armes biologiques est important.
- Dans les pays de l'ancienne URSS, un vaccin humain inactivé est utilisé. On dispose de peu de données sur l'efficacité, l'innocuité et sur les capacités de production de ce vaccin.
 - En France et au Maroc il n'existe qu'un vaccin animal. Il n'est pas utilisé chez l'homme.

L'antibioprophylaxie peut être utilisée chez l'homme et l'animal non vacciné, lorsque les risques de contamination sont réels [104].

B. Le cheptel [105]

Les vaccins contre la fièvre charbonneuse étaient à leur début fabriqués à partir de souches Pasteur capsulées (le vaccin Delpy). Ils ont été obtenus en chauffant une souche virulente à 24 °C ce qui favorise la perte du plasmide pXO₁ (codant pour les toxines). Ils provoquaient de sévères réactions et n'étaient pas inoffensifs pour tous les animaux. Les souches capsulées ont donc été remplacées par des souches atténuées acapsulogènes obtenues à partir d'une souche virulente.

Dans la plupart des pays, le vaccin est préparé à partir de la souche avirulente acapsulogène 34 F2 Sterne (ayant perdu le plasmide pX₀₂) de *Bacillus anthracis*. Cette souche a été isolée à l'origine par Sterne (1937) à partir d'une souche virulente.

Le vaccin Sterne, adjuvé à la saponine, est mondialement utilisé chez l'animal. La germination des spores contenues dans le vaccin engendre des bacilles non capsulés, facilement phagocytés mais pouvant produire de petites quantités de toxines suscitant l'apparition d'anticorps neutralisants.

Au Maroc, il est commercialisé sous le nom « d'ANTRAVAC* ».

➤ **Nombre de spores vivantes :**

Le vaccin contre la fièvre charbonneuse est un vaccin vivant atténué et ne doit pas contenir :

- Moins de 10 millions de spores vivantes par dose de vaccin pour les bovins, les chevaux et les buffles.
- Et pas moins de 5 millions de spores vivantes par dose de vaccin pour les moutons, les chèvres et les porcs.

Conformément à la pharmacopée Britannique Vétérinaire (1985), le nombre de spores vivantes ne doit pas différer de plus de 20 % des normes prévues pour chaque espèce animale.

➤ **Le pH :**

Il doit être de 7,0 +/- 0,3.

➤ **L'humidité :**

Le taux d'humidité doit être inférieur à 2 %

➤ **La description :**

Le vaccin est constitué d'une suspension de spores vivantes préparé à partir d'une souche acapsulogène (34 F2) de *Bacillus*, diluée à 50% dans une solution saline glycérolisée agissant comme conservateur.

➤ **L'emploi :**

Le vaccin doit être inoculé par voie sous-cutanée : chez les bovins, les buffles et les chevaux, le point d'injection se situe au milieu du cou. Chez les moutons, les chèvres et les porcs, ce point se trouve sur la face interne de la cuisse.

➤ **Le dosage :**

Pour les bovins, les buffles et les chevaux, la dose à injecter est de 1 ml.

Pour les moutons, les chèvres et les porcs, la dose est ramenée à 0,5 ml.

➤ **Les réactions secondaires :**

Les animaux vaccinés peuvent manifester, au point d'inoculation, un léger œdème localisé et présenter une réaction fébrile qui dure habituellement 2 à 3 jours. Chez les femelles en lactation, une baisse de la production de lait peut avoir lieu pendant 2 à 3 jours.

➤ **L'immunité :**

L'immunité s'établit dans les 10 jours suivant l'inoculation du vaccin. Les animaux sont protégés contre l'infection naturelle pendant 1 an environ.

➤ **L'entreposage :**

Le vaccin, entreposé à l'abri de la lumière dans un endroit sec à 4 °C, conserve son activité pendant 6 mois.

➤ **Le conditionnement :**

Le vaccin est délivré en flacons de 10 à 20 millilitres.

Au Maroc, les campagnes de vaccination anti-charbonneuses, ont été effectuées dans différentes régions jusqu'à 1999 selon les chiffres suivants : **[106]**

Tableau 25 : Taux de couverture de la vaccination anticharbonneuse en fonction des zones au Maroc [106].

Province	Effectif estimé des animaux		Effectif vacciné	Taux de couverture
	Toute la province	Zone charbonneuse		
Khénifra	946 367	28 000	17 827	64%
Figuig	653 535	10 000	8 100	81%
Taza	995 610	80 000	28 186	35%
Béni Mellal	531 836	120 000	92 876	77%
Safi	866 100	17 800	4 497	25%
Meknès	258 205	4 070	3 867	95%
Khouribga	644 710	85 000	99 882	94%
Tétouan	366 959	7 300	5 499	75%
Azilal	848 490	102 390	69 220	68%
Sidi Kacem	330 067	9 860	8 179	83%
Errachidia	1 049 570	107 840	85 871	80%
Agadir	1 153 551	5 000	4 615	92%
Total	8 645 000	577 260	408 619	71%

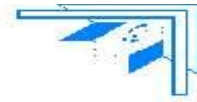
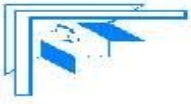
Ce tableau indique que les vaccinations jusqu'à 1999 ont concerné le bétail élevé dans les zones charbonneuses.

Le taux de couverture diffère cependant selon les différentes zones considérées probablement en fonction de l'élément risque (Plus la zone comprend de bêtes contaminées plus le taux de couverture devient important).

Depuis 1999, les autorités concernées n'effectuent plus de campagnes annuelles de vaccination et ne vaccinent que les troupeaux où des cas de charbon ont été déclarés.

III. Chimio prophylaxie [107]

La prophylaxie humaine fait appel à l'antibioprophylaxie post-exposition. Celle-ci est particulièrement indiquée lors d'infection par inhalation. Elle peut être proposée à l'entourage d'un malade malgré l'absence de contamination inter humaine. Elle dure 60 jours puisque l'incubation de la maladie varie de 2 à 60 jours. C'est le seul type d'antibiothérapie préventive qui soit justifiée et doit débiter dès que possible après l'exposition avérée. Elle repose sur le même traitement et la même posologie que les personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement par voie orale (tableau 22). L'antibiothérapie de pré-exposition par autoprescription n'est pas conseillée.



*Bioterrorisme :
Evaluation de la menace*



I. Le charbon comme arme biologique : [62]

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 ;
- ❖ Etre formé de petites particules, d'un diamètre uniforme ;
- ❖ Contenir une concentration élevée de spores ;
- ❖ Etre traité pour réduire l'agrégation 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 :

- Etre formé d'une souche résistante aux antibiotiques ;
- Etre formé d'une souche manipulée génétiquement dont l'effet serait d'augmenter sa pathogénicité chez l'humain ;
- Etre formé d'une souche manipulée génétiquement dont l'effet serait d'échapper à la protection offerte par le vaccin **[114]**.

Le charbon, sous forme d'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 environnement (ex, pollution) ou climatique (ex. : rayon 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 pulmonaire au moment de l'inhalation et causer la maladie. De plus le charbon respiratoire a une létalité élevée **[115]**.

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 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 ; la capacité technique de disperser un aérosol de particules microscopiques à grande échelle dans de 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 *Bacillus 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 Etats-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 de *Bacillus 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 réfuté ces avis. Cependant, des données récentes, (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.

II. Données théoriques, estimations et extrapolations

A. 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 6×10^{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 [115].

B. 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 [22].

C. 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 [116].

Les données présentées dans le tableau sont des projections fondées sur le modèle établi par les CDC à la lumière de données canadiennes [117].

Tableau 26 : Nombre total de cas, de décès et de journées d'hospitalisation et couts totaux associés à un attentat aux spores de charbon (100 000 personnes exposées)* [117]

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.

D. 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 efficace du système de santé (qui comporterait une prophylaxie antibiotique post exposition aux personnes asymptomatiques et un traitement 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.

III. Survol des données historiques

Le *Bacillus anthracis* aurait été utilisé comme arme biologique durant la première et la seconde guerre mondiale. Par exemple, durant la deuxième guerre mondiale [118], 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 [119]. Les Etats-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 [120]. Par exemple, durant la deuxième guerre mondiale, l'île Gruinard, située près de la côte ouest de l'Ecosse, était l'endroit choisi par les Anglais pour les essais scientifiques de *Bacillus anthracis* comme arme biologique potentiel. Durant 1943 et 1944, il a été estimé que 4×10^{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 Ecosse 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 [121].

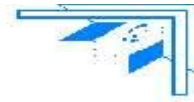
La révélation de la production d'armes biologiques utilisant le charbon par l'ex-URSS et par l'Iraq ainsi que la tentative de mise au point de telles armes par des groupes extrémistes comme le *Aum Shinrikyo* au Japon-avec plusieurs attaques infructueuses entre 1990 et 1995 au Japon- ont concrétisé la menace du terrorisme biologique [122]. 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 [123].

Aux Etats-Unis, 22 cas de charbon ont été répertoriés en 2001 lors d'une attaque terroriste dont 5 décès causés par le charbon respiratoire. (Tableau 27)

Tableau 27 : Attaques au charbon, Etats-Unis 2001 : nombre de cas de charbon, lettre et bâtiment contaminés par des spores de charbon dans les six épicentres [62].

Epicentre	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			

Note : * 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.



*Conduite à tenir devant
une suspicion
de maladie du charbon :*



I. Définitions [36]

A. Cas certain : charbon quelle que soit sa forme clinique et isolement de *Bacillus anthracis* à partir d'un échantillon clinique.

B. Cas probable : signes cliniques évocateurs :

- Tout charbon cutané ou
- Toute forme clinique dans un contexte de cas animaux ou humains confirmés
- Sans confirmation bactériologique.

C. Cas possible: chez un sujet préalablement bien portant :

- Tout syndrome septicémique avec défaillance respiratoire et radiographie thoracique évocatrice de médiastinite ou
- Tout syndrome septicémique avec *Bacillus spp* isolé d'un site normalement stérile (hémoculture, LCR) si le bacille isolé est non hémolytique et/ou s'il est associé à un syndrome clinique suggestif de charbon.

D. Exposition potentielle : toute annonce ou découverte d'une contamination potentielle par le bacille du charbon (lettre, contamination de l'air par un aérosol, d'un aliment ou du réseau d'eau) en l'absence de confirmation microbiologique environnementale ou de cas de charbon parmi la population exposée.

E. Exposition avérée : toute annonce ou découverte d'une source potentielle de contamination par le bacille du charbon suspect, contamination de l'air par un aérosol, d'un aliment ou du réseau d'eau, avec confirmation microbiologique positif et/ou au moins d'un cas de charbon parmi la population exposée.

II. Quand et comment signaler ?

Le charbon fait partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). Le diagnostic d'un seul cas, qu'il soit certain ou possible, doit donner lieu à un signalement immédiat par téléphone à la Direction Départementale des Affaires Sociales (DDASS). En parallèle, une fiche de notification doit être transmise à la DDASS (annexe 4).

Toute exposition avérée au *Bacillus* du charbon doit donner lieu à un signalement immédiat à la DDASS [108].

III. Investigation épidémiologique

A. Investigation d'un cas de charbon

Face au signalement d'un cas de charbon, une investigation doit être mise en œuvre immédiatement par la DDASS en collaboration avec la Direction des Services Vétérinaires (DSV). L'assistance de la Cellule interRégionale d'épidémiologie d'intervention (CIRE) et de l'InVS doit être requise.

Cette investigation a pour but de confirmer la maladie, d'identifier d'autres cas liés au signalement, d'identifier le mode de transmission, la source d'exposition (en particulier d'apporter des arguments en faveur d'une origine naturelle ou malveillante) et de définir la population exposée afin de guider les mesures préventives à instituer : [108]

❖ **Confirmation du diagnostic** : La confirmation des cas nécessite un interrogatoire du patient et/ou de sa famille, une revue minutieuse des dossiers cliniques et des examens complémentaires déjà réalisés. Il faut documenter précisément les symptômes et la date de leur survenue et faire réaliser si nécessaire les prélèvements utiles qui seront traités par le laboratoire compétent (hospitalier ou

autre). Si *Bacillus anthracis* est suspecté, la souche est transmise immédiatement au laboratoire de référence pour confirmation.

❖ **Recherche active d'autres cas dans l'entourage du cas identifié** : Cette recherche doit cibler l'entourage familial, professionnel ou géographique du patient, ou tout groupe de personnes ayant une exposition commune à un danger de charbon naturel ou criminel. Elle concerne tout cas de charbon certain, probable ou suspect. Elle tient compte de la période d'incubation de la maladie et des informations disponibles sur le type d'exposition (source commune ponctuelle ou persistante). Elle peut faire appel aux cliniciens et laboratoires hospitaliers de la zone concernée, au laboratoire de référence (demande de test biologique), ou à la population exposée si celle-ci peut être définie.

❖ **Recherche d'une origine naturelle** : Elle nécessite l'interrogatoire minutieux du patient, de sa famille et de son entourage professionnel à la recherche 1) d'un contact récent avec des animaux malades ou des produits animaux venant d'abattages non contrôlés, 2) de l'ingestion de ces mêmes produits, 3) de la possibilité d'inhalation de spores provenant de produits artisanaux importés de zone d'endémie. La recherche d'une exposition doit inclure les 8 semaines précédant le début des signes en cas de charbon par inhalation, les 2 semaines précédentes en cas de charbon digestif, et la semaine précédente en cas de charbon cutané. La date et le lieu précis de cette exposition doivent être documentés. Si une origine " naturelle " est envisagée, une enquête conjointe entre la DDASS et la DSV doit être conduite.

❖ **Recherche d'une origine malveillante** : Si aucune origine naturelle n'est retrouvée, il faut approfondir l'enquête à la recherche de toute autre exposition suspecte pendant la même période. On s'attachera à reconstituer en détail les déplacements du patient, à documenter son lieu de résidence, sa profession et son lieu de travail, et à rechercher tout événement notoire survenu récemment (lettre ou colis suspect, etc.). L'hypothèse d'une dissémination par aérosol est à envisager devant la

survenue de cas de charbon regroupés dans le temps et l'espace pour lesquels aucune cause " naturelle " n'a été mise en évidence, a fortiori s'il s'agit de forme d'inhalation.

L'investigation initialement descriptive est à compléter par une étude analytique (cas-témoins, cohorte).

B. Investigation d'une exposition avérée

L'investigation épidémiologique a pour but d'identifier les groupes de population exposée à un risque avéré afin de mettre en place les mesures de prévention adéquates et d'assurer un suivi de la population exposée [108].

❖ Scénarios possibles :

- réception d'une lettre ou paquet suspect
- annonce délibérée de la contamination d'un bâtiment (système de climatisation par exemple)
- annonce délibérée de la diffusion d'un aérosol à ciel ouvert
- annonce délibérée de la contamination d'un aliment ou d'un réseau d'eau.

❖ Définition de la zone d'exposition :

- pour une lettre ou un colis suspect : pièce(s) où l'objet a été découvert et/ou manipulé
- pour la contamination d'un bâtiment : ensemble du bâtiment
- pour une aérosolisation à ciel ouvert : les caractéristiques de diffusion d'un aérosol sont peu connues. Un aérosol de spores du charbon peut rester en suspension pendant au maximum 24 heures, et l'influence des conditions météorologiques (vents dominants) est importante. La zone d'exposition sera définie a posteriori par le regroupement spatial des cas, et/ou par l'enquête environnementale et/ou de police.

❖ **Conduite à tenir face à une exposition avérée :**

- Identification de la population exposée : toutes les personnes présentes dans la zone d'exposition doivent être identifiées. La liste des personnes exposées et toujours présentes au moment de la prise en charge initiale de l'incident doit être établie. Éventuellement, il faut s'attacher dans un second temps à identifier les personnes exposées mais ayant quitté la zone avant cette prise en charge initiale. La zone d'exposition peut être réévaluée en fonction des caractéristiques des cas déclarés secondairement (voir entrée : investigation d'un cas).

- Suivi des personnes exposées : les informations initiales à recueillir comprenant l'identification complète des personnes (nom, prénom, adresse, téléphone), âge, sexe, grossesse en cours (peut orienter le choix du traitement prophylactique), circonstances précises de l'exposition (type, lieu, durée), type de prélèvements réalisés, et type de prise en charge. Les informations ultérieures documenteront l'apparition éventuelle de signes cliniques évocateurs de la maladie du charbon.

C. Traitement préemptif : [66]

L'objectif de ce traitement est de prévenir l'évolution vers la maladie après une exposition potentiellement contaminante [109,110]. Il peut comprendre l'administration d'un antibiotique seul ou en combinaison avec la vaccination lorsque le vaccin est disponible [111]. Les cas humains de charbon après contact avec un animal charbonneux sont rares. Les indications du traitement préemptif doivent donc être précises et restreintes [112], elles sont notées dans la figure 17.

Les modalités du traitement ont été précisées dans le tableau 22.

Récemment, l'Advisory Committee Immunization Practices (ACIP) appuyait les recommandations des CDC d'offrir le vaccin contre le charbon en combinaison avec un antibiotique pour la prophylaxie post exposition pour les personnes non vaccinées à risque surtout de charbon respiratoire [113].(tableau 28)

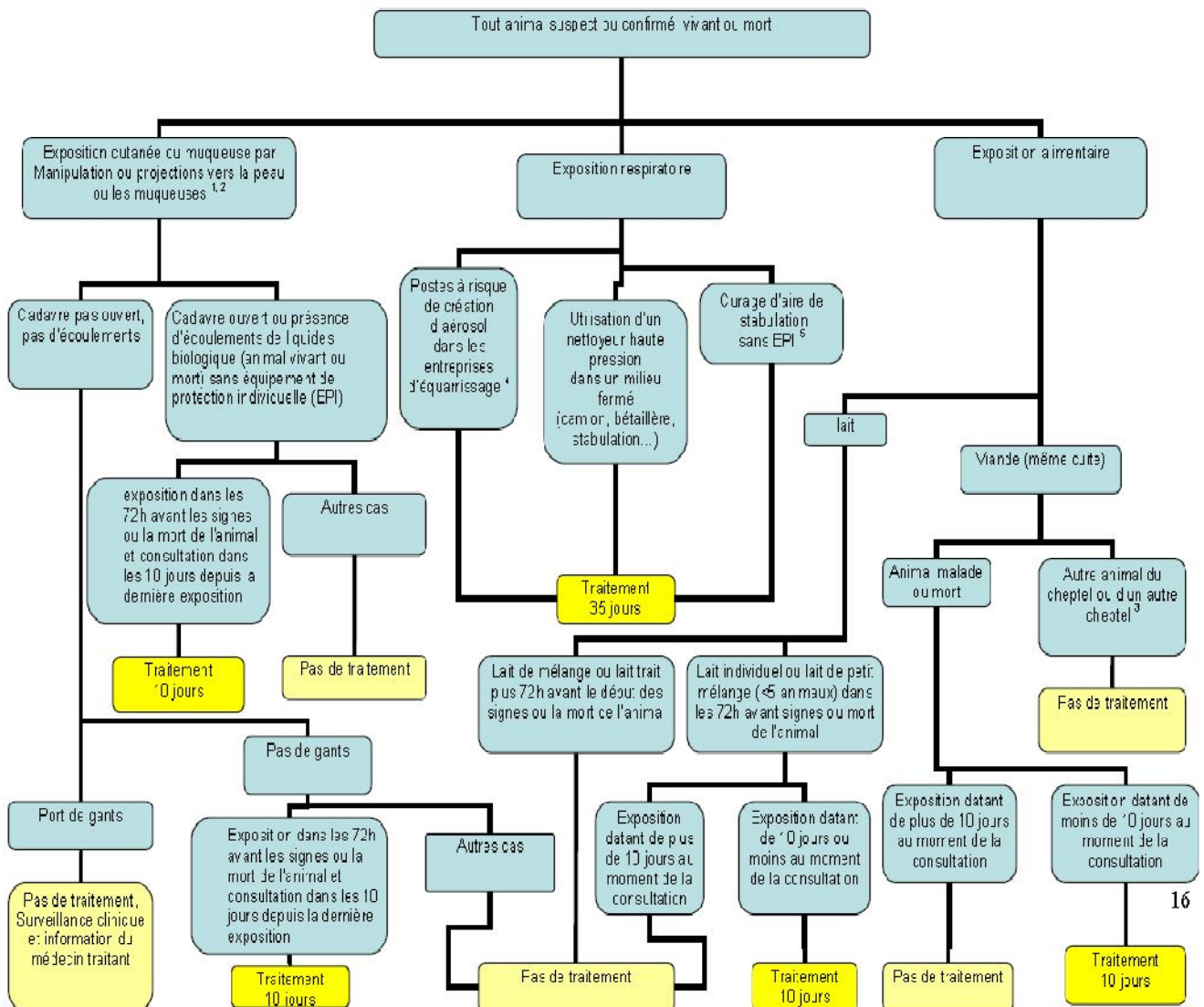


Figure 18 : Conduite à tenir lors d'exposition après contact animal suspect ou confirmé de charbon [66].

Les situations listées dans l'organigramme ont été considérées par les membres des groupes de travail comme les seules présentant un risque de contamination humaine. Les situations et/ou activités non décrites ici sont donc considérées comme n'étant pas à risque.

En cas d'infirmité de diagnostic du charbon sur un ou les animaux suspects, le traitement mis en œuvre doit être interrompu.

Tableau 28 : 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 [113].

Statut vaccinal contre le charbon des personnes ayant une Exposition à un aérosol de spores De charbon*	Recommandation à suivre pour le traitement post exposition (prophylaxie antibiotique combinée au vaccin contre le charbon)
Personnes non vaccinées contre le charbon	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Administrer une prophylaxie antibiotique**, *** Et ❖ Vacciner contre le charbon selon un calendrier à trois doses (0, 2 et 4 semaines) **** Et ❖ Poursuivre les antibiotiques jusqu'à 7 à 14 jours après la troisième dose de vaccin
Personnes dont la vaccination contre le charbon est complète ou incomplète	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Administrer une prophylaxie antibiotique d'au moins 30 jours** Et ❖ 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 de 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 voir tableau).

***Si une prophylaxie antibiotique seule est administrée à des personnes non vaccinées contre le charbon est 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.

****Au Etats-Unis, l'administration du vaccin contre le charbon (BioThrax^R) n'a pas été homologuée par La Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement post exposition à trois doses. De plus, l'usage de 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.**



Perspectives futures



Face au défi émergent du bio terrorisme [126], il est importance de définir des stratégies de lutte contre *Bacillus anthracis*, prophylaxie de type post-exposition. Afin d'élaborer de nouvelles molécules effectrices pharmacologiques, les chercheurs doivent tirer avantage de l'élucidation des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués lors des étapes précoces de l'infection et ainsi entreprendre la quête du "Talon d'Achille" de *Bacillus anthracis*. Nous verrons ici comment la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires de la virulence impliqués lors du processus d'invasion et de dissémination de *Bacillus anthracis* permet l'identification de cibles moléculaires pour des thérapies de la maladie du charbon ou "anthrax".

I. Internalisation de toxines : une cible pour des nouvelles thérapies

A. Processus d'intoxication par les toxines [127]

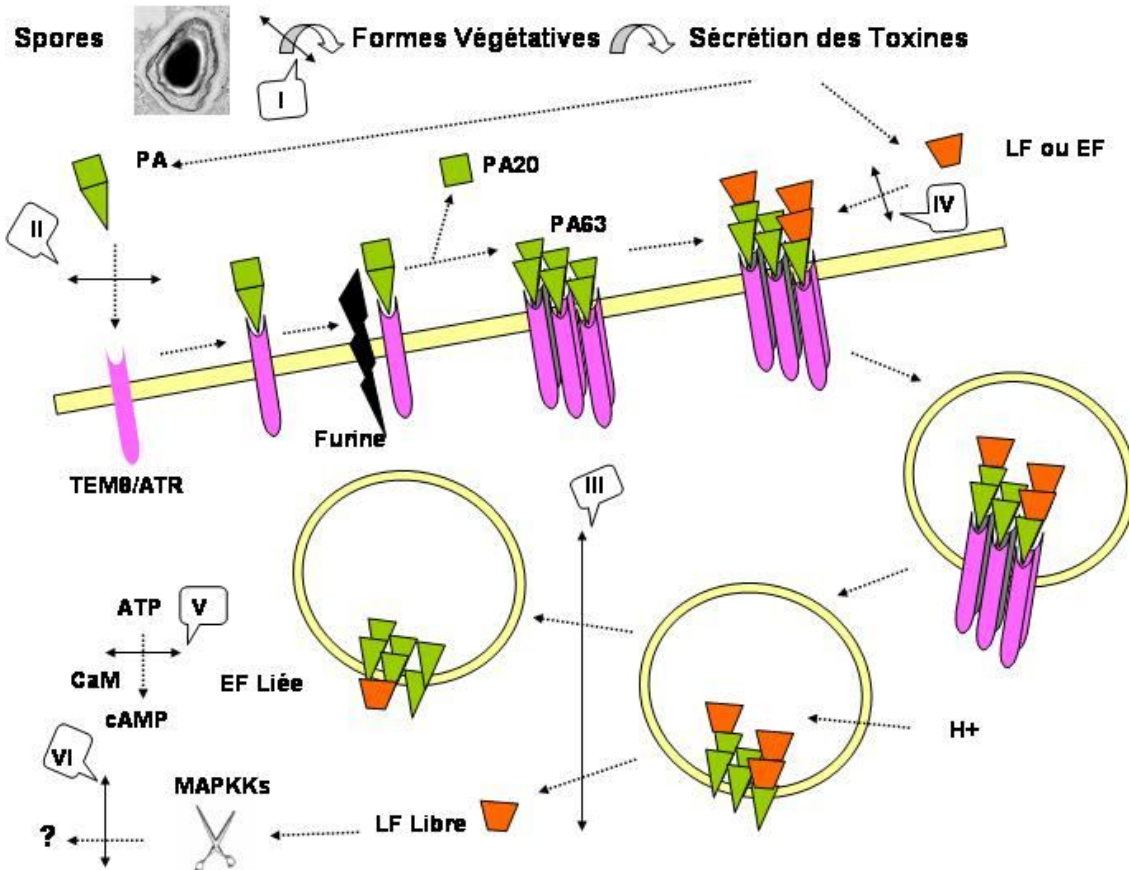


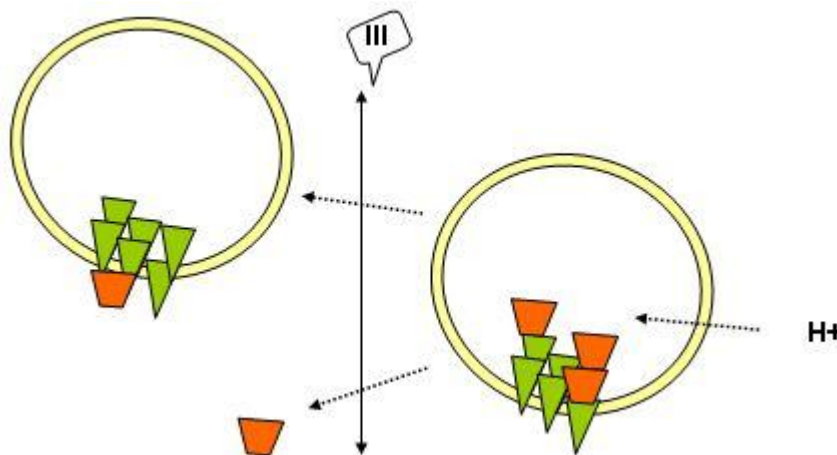
Figure 19 : Schéma général du processus d'intoxication par la toxine létale et la toxine oedémogène de *Bacillus anthracis*

Après fixation sur le récepteur "tumor endothelium marker 8" (TEM8)/ATR (en violet) de la membrane cellulaire (en jaune), la molécule native PA (en vert) subit une protéolyse limitée par la furine, au site consensus R¹⁶⁴KKR, en deux polypeptides de 20 kDa (PA20) et 63 kDa (PA63). Les fragments PA63 peuvent alors s'associer spontanément pour former un heptamère et interagir avec EF ou LF (en orange). Trois molécules de LF et/ou EF peuvent se fixer par heptamère de PA63. L'internalisation de ces complexes, permettant de délivrer le facteur létal LF et le facteur oedémogène EF au sein du cytosol des macrophages à partir des vésicules de l'endosome précoce, est réalisée via un processus "clathrin-dépendant". LF et EF adoptent des stratégies différentes afin d'exposer leur site catalytique au sein du cytosol : LF est totalement libéré dans le cytosol; EF reste associé à la membrane endosomiale. Les flèches numérotées avec les bulles de I à VI indiquent les étapes moléculaires correspondant à une cible thérapeutique potentielle (explications dans le texte).

B. Les cibles thérapeutiques potentielles

Une approche thérapeutique attractive est de bloquer spécifiquement la translocation de LF et de EF au sein du cytosol. En effet, nous savons combien le secret de l'extraordinaire létalité de la plupart des toxines ne réside pas autant dans l'efficacité enzymatique de leur domaine catalytique que dans les mécanismes de reconnaissance et d'internalisation au sein des cellules cibles. Afin d'atteindre ce but, différentes stratégies sont proposées.

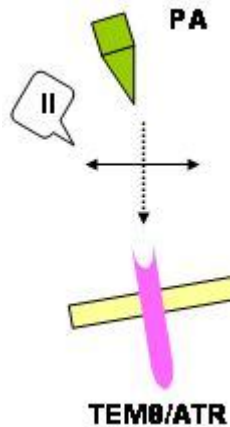
o Mutations de l'antigène protecteur



L'inhibition spécifique de la translocation de LF et EF peut être réalisée en créant des mutations de PA telles que des mutants dominants négatifs (Fig. 19, bulle III).

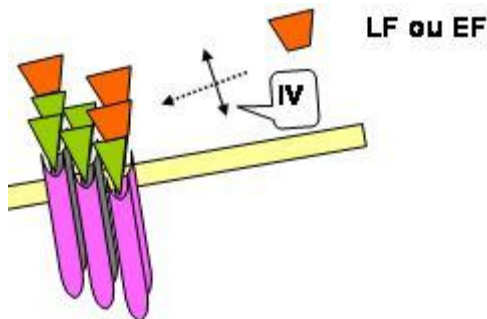
De tels mutants de PA sont capables de co-oligomériser avec les molécules de PA natives mais ne permettent plus l'association avec LF ou EF et de ce fait bloquent toute entrée de LF ou de EF au sein du cytosol.

○ **Inhibition de la fixation de l'antigène protecteur sur son récepteur**



Une seconde approche intéressante est d'inhiber spécifiquement la fixation de PA sur son récepteur cellulaire via des techniques d'ingénierie d'anticorps monoclonal anti-PA (Fig. 19, bulle II). Une immunothérapie basée sur ces anticorps, possédant une haute spécificité, a été proposée pour une prophylaxie à moyen terme de l'infection.

○ **Inhibition de l'interaction facteur protecteur - facteurs létal et oedématogène**



Enfin, le groupe de John Collier (Harvard Medical School, Department of Microbiology and Molecular Genetics) a démontré que l'interaction entre la protéine PA et les protéines LF/EF peut être inhibée par un inhibiteur synthétique polymérique polyvalent. La sélection de peptides, à partir d'une librairie, a permis d'identifier des candidats capables de se fixer sur la sous unité de l'heptamère, formé par PA63, responsable de la fixation de LF ou de EF et ainsi prévenir l'interaction de PA63 avec LF ou EF (Fig. 19, bulle IV).

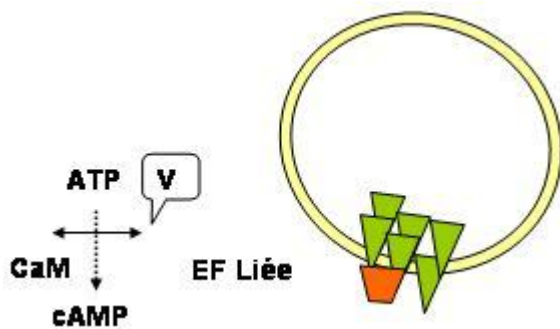
Ces découvertes fournissent des outils moléculaires afin de perfectionner notre compréhension de la pathogénèse de l'anthrax et donnent de nouvelles clés pour la définition de nouvelles thérapies.

II. Autres stratégies thérapeutiques

A. Inhiber les activités enzymatiques des toxines

La structure tridimensionnelle de chacune des protéines composant les toxines, obtenues récemment, fournit un excellent point de départ afin de développer des inhibiteurs spécifiques des activités enzymatiques des toxines.

La découverte de l'activité enzymatique de la toxine létale, une métalloprotéase à zinc, est une piste à suivre lors de la recherche de nouvelles approches pharmacologiques. Toutefois, malgré la mise au point de méthodes sensibles testant la sensibilité aux inhibiteurs des protéases, l'identification d'inhibiteurs spécifiques de LF n'a pu aboutir.



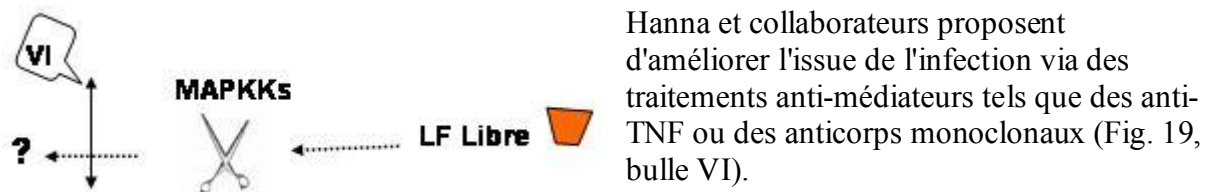
Par l'étude de la structure tridimensionnelle du site catalytique de EF, Soelaiman et collaborateurs (Université de Chicago, Ban-May Institute for Cancer Research) ont pu identifier des inhibiteurs spécifiques de l'activité adénylate cyclase de EF : dérivés appartenant à la classe chimique de la quinazoline, ethyl 5-aminopyrazolo [1, 5-a]quinazoline-3-carboxylate (Fig. 19, bulle V).

B. Cibler les cytokines pro-inflammatoires

Le facteur létal LF, essentiel dans la maladie du charbon, est le facteur responsable de la létalité. Malgré de nombreux progrès concernant, d'une part la relation entre la structure et les fonctions de la protéine LF, et d'autre part l'identification de cibles cellulaires potentielles, **le mécanisme intime de la cytotoxicité due à la toxine létale reste non résolu**. LF, une métalloprotéase à zinc, déclenche une cascade de remaniements physiologiques et biochimiques. Comme décrit précédemment, la cascade des MAP kinase (MAPK) est la première cible.

Hanna et collaborateurs ont démontré la **surproduction des cytokines pro-inflammatoires** : interleukine 1 (IL1), le "tumor necrosis factor" (TNF α), et l'interleukine 6 (IL6) par les macrophages *in vitro*. Il est à noter que la voie de signalisation impliquant les MAP kinase kinases (MAPKKs) est directement responsable de la production des cytokines (par exemple la biosynthèse du TNF α , de l'IL1 et de l'IL6 par le macrophage). Hanna et collaborateurs ont reporté la protection des souris de la toxicité létale par (1) une immunisation passive contre IL-1 et TNF α ou (2) une injection d'un antagoniste du récepteur de l'IL-1.

Ces résultats impliquent que le choc septique, observé dans la maladie et responsable de la mort de l'hôte, pourrait résulter essentiellement de la stimulation des cellules de l'inflammation par la toxine létale via la libération des cytokines (IL-1 et TNF α ...)



C. Antioxydants, une voie à suivre

Lors d'une seconde étude, Hanna et collaborateurs ont proposé que le stress oxydant (mécanisme de défense cellulaire) pourrait représenter une composante essentielle dans la maladie du charbon. Les résultats obtenus dévoilent une augmentation du métabolisme oxydant, à savoir des radicaux libres, par le macrophage après intoxication par la toxine létale en présence d'agents anti-oxydants exogènes tels que le β -mercaptoethanol (BME) ou le dithiothreitol (DTT), de solvants organiques

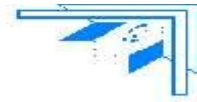
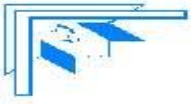
qui piègent les radicaux libres (éthanol, DMSO) ou des "dévoreurs d'oxygène" (mépacrine), la cytotoxicité résultant de l'action de la toxine létale est antagonisée; les macrophages issus de patients atteints de granulomatose septique chronique ou CGD, macrophages dont l'activité du complexe de la NADH oxydase est abolie et donc incapable de produire des anions superoxy des (O_2^-) sont complètement résistants à la toxine létale.

Il est à noter que les radicaux libres, "reactive oxygen intermediate" (ROIs) et "reactive nitres intermediates" (RNIs), sont toxiques pour la cellule qui les produit si ceux-ci atteignent le cytosol de la cellule. Leur production doit donc être, d'une part restreinte aux compartiments oxydants tel que le phagosome, et d'autre part finement régulée afin d'éviter une surproduction et une diffusion vers le cytosol de la cellule. Les antioxydants sont donc de sérieux candidats pour une thérapeutique de l'anthrax due à leur capacité à antagoniser LF (Fig. 19 bulleVI).

III. Bilan

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires qui composent le scénario de la toxicité de *B. anthracis* a permis d'identifier de nouvelles **cibles moléculaires**. Ces découvertes devraient permettre d'optimiser une **thérapeutique de l'anthrax**.

L'issue finale sera de comprendre comment *Bacillus anthracis* interagit avec les cellules sentinelles, telles que les cellules dendritiques, afin de briser les défenses de l'hôte, et mener à terme son scénario de toxicité.



Discussion et recommandations



Le Dahir portant loi n° 1-75-292 du 5 choual 1397(19 septembre 1977) édictant des mesures propres à garantir les animaux domestiques contre les maladies contagieuses (voir annexe 5), stipule dans son article 3 que tout propriétaire ou toute personne responsable d'un animal atteint ou soupçonné d'être atteint d'une des maladies énumérées à l'article 1 dont le charbon bactérien doit déclarer le cas aux autorités. L'article 7 du même dahir prévoit l'octroi d'indemnité pour abattage d'une bête malade. Malheureusement, et faute de texte prévoyant des montants précis d'indemnisation et qui serait de nature à permettre aux propriétaires de sauvegarder leurs activités et leurs intérêts matériels, la tendance générale parmi les éleveurs voir même, parmi les distributeurs est de ne pas déclarer les cas de maladie du charbon. Cette situation fait qu'il est difficile d'éradiquer cette maladie et c'est en définitive, le consommateur qui pâtit de cette situation sans compter que les intérêts économiques du pays peuvent être gravement atteints [130].

Un facteur peut expliquer l'absence d'un texte fixant les indemnités nécessaires à savoir que la transmission de la maladie entre humains est exceptionnelle.

Il conviendrait pour les organisations de protection des consommateurs de se mobiliser tant auprès des pouvoirs publics que des éleveurs pour les sensibiliser sur les dangers que présentent cette maladie pour l'homme et pour l'élaboration en accord entre toutes les parties concernées d'un texte sur les indemnités.

Aussi, faut-il considérer avec beaucoup de circonspection le nombre de cas de foyers déclarés au Maroc, compte tenu de défaillance de la réglementation en matière d'indemnisation.

D'une façon plus générale, le charbon continue de poser de graves problèmes dans de nombreux pays sur le plan médical, sanitaire, hygiénique et économique. Aussi, a-t-il été jugé utile de reprendre certaines recommandations de base, à savoir :

- La reprise de la vaccination dans les pays où celle-ci a été abandonnée. (A titre d'exemple : le Maroc depuis 1999 a abandonné les programmes de campagnes de vaccination et ne procède à des vaccinations que lorsque des cas de maladie du charbon sont signalés).
- La déclaration de la fièvre charbonneuse doit être rendue obligatoire et doit être comprise par les éleveurs comme étant une mesure de salut public.
- Le dépistage précoce des foyers et la mise en interdiction des lieux atteints (« champs maudits ») doit constituer un souci permanent des professionnels concernés.
- La recherche des causes de la mort des animaux doit être effectuée de manière systématique.

D'autres mesures sont à préconiser comme :

- La destruction, l'isolement et le traitement des animaux malades.
- La destruction ou la stérilisation du matériel contaminé.
- L'interdiction des abattages clandestins.
- L'interdiction des enfouissements clandestins et l'enlèvement des carcasses d'animaux.
- La décontamination des aires infectées. Divers essais ont été effectués : traitements thermiques capables de chauffer le sol sur une profondeur de 10 cm à 300°C, traitements de points d'eau dans le Kruger National Park avec 0,1 % de bromure dodécylméthyl ammonium, traitement avec une solution à 40% de formaldéhyde des sols de Gruinard contaminés à la suite des essais effectués en 1940 (pour traiter les 4 hectares contaminés, il a fallu injecter 280 tonnes de formaldéhyde à 40%, en réalisant des injections tous les 20 centimètres).

- La mise en œuvre de procédures sanitaires appropriées dans les abattoirs et les usines laitières.
- L'interdiction d'importation d'animaux provenant de régions endémiques ou enzootiques.
- L'interdiction de transporter illégalement des animaux ou des produits d'animaux.

Il est important par ailleurs de souligner que la fièvre charbonneuse peut être transmise par les animaux avant la manifestation des premiers signes cliniques et anatomo-pathologiques. Aussi, pour faire face à cette difficulté, un certain nombre de règles ont été édictées par l'OIE et la FAO à savoir que les administrations vétérinaires doivent exiger un « certificat international vétérinaire » attestant que :

✓ Pour les ruminants, les équidés et les porcs :

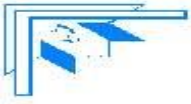
- Les animaux n'ont présenté aucun signe clinique de fièvre charbonneuse le jour de leur chargement,
- Les animaux ont séjourné durant les 20 jours ayant précédé leur chargement, dans une exploitation dans laquelle aucun cas de fièvre charbonneuse n'a été déclaré officiellement pendant cette période.
- Les animaux ont été vaccinés depuis plus de 20 jours et moins de 6 mois avant leur chargement.

✓ Pour les produits d'origine animale (de ruminants, d'équidés et de porcs) :

Les produits sont issus d'animaux n'ayant présenté aucun signe clinique de fièvre charbonneuse.

Les produits ont été traités par un procédé assurant la destruction de la forme végétative et des spores de *Bacillus anthracis*.

- ✓ Pour les viandes fraîches et les produits à base destinés à la consommation humaine :
 - Les produits sont issus d'animaux n'ayant présenté aucun signe clinique de fièvre charbonneuse à l'inspection « ante mortem et post mortem ».
 - Les animaux proviennent d'exploitations non mises en interdit pour cause de fièvre charbonneuse et dans lesquelles :
 1. Aucun cas de fièvre charbonneuse n'est apparu durant les 20 jours ayant précédé l'abattage.
 2. Aucune vaccination contre la fièvre charbonneuse n'a été pratiquée durant les 42 jours ayant précédé l'abattage.
- ✓ Pour les cuirs, les peaux et poils (de ruminants, d'équidés, et de porcs) :
 - Les produits proviennent d'animaux n'ayant présenté aucun signe à l'inspection « ante mortem et post mortem ».
 - Ils proviennent d'exploitations d'animaux non mises en interdit pour cause de fièvre charbonneuse.
- ✓ Pour la laine :
 - Elle est issue d'animaux qui ne présentaient au moment de la tonte aucun signe de fièvre charbonneuse.
 - Elle provient d'animaux élevés dans des exploitations où aucun cas de fièvre charbonneuse n'a été signalé depuis la tonte précédente de tous les animaux.
- ✓ Pour le lait et les produits laitiers destinés à la consommation humaine :
 - Ils sont issus d'animaux qui ne présentaient au moment de la traite aucun signe clinique de fièvre charbonneuse.
 - Ils ont été soumis à un traitement thermique au moins équivalent à la Pasteurisation.



Conclusion



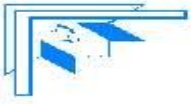
La présente étude a permis d'approfondir l'examen de la maladie du charbon. Elle s'est attachée à passer en revue et à commenter les points suivants :

- La nature et la définition de la maladie qui s'avère bactérienne et virulente. Elle évolue en général, sous un monde sporadique, les formes pseudo-épizootiques étant due à une contamination de plusieurs animaux par les mêmes aliments.
- Les modalités de sa transmission à savoir :
 - L'ingestion de spores pour animal.
 - La consommation de viandes d'animaux morts ou atteints de fièvre charbonneuse pour l'homme sans oublier les autres modes de contamination c'est-à-dire la voie respiratoire (en inhalant des spores de *Bacillus anthracis*), la voie cutanée (qui intervient lors de la manipulation d'animaux malades ou morts de charbon ou des sous-produits de ces mêmes animaux) et enfin la voie neurologique.
- Les mesures de prophylaxie à savoir, la vaccination pour les animaux, les militaires (USA et Grande Bretagne notamment) et les professionnels qui sont en contact avec les animaux (éleveurs, vétérinaires, tanneurs, lainiers...). La prévention fait appel au traitement à l'amoxicilline, la ciprofloxacine, la doxycycline. La chimioprophylaxie est particulièrement indiquée lors de l'infection par inhalation.
- Le traitement de la maladie qui se fait aussi par l'amoxicilline car le *Bacillus anthracis* est très sensible à la pénicilline du fait qu'il ne produit pas de pénicillinase.
- La répartition de la maladie qui s'avère pratiquement mondiale. L'Afrique reste un continent endémique, suivi de l'Asie et de l'Amérique latine et de l'Europe. L'Amérique du Nord et l'Océanie ne sont pas non plus épargnées par la maladie. Autre fait marquant : la maladie entraîne encore une mortalité

chez l'homme notamment sous sa forme intestinale. En effet, dans les pays en développement la vaccination des animaux et les mesures de traitement humain de la maladie sont faibles.

La présente étude confirme donc la gravité de la maladie autant pour l'homme que pour le cheptel qui constitue la source de nutrition et de ressources pour l'homme. Il est vrai que des stratégies de lutte contre la maladie ont été mises en place par les gouvernements avec l'aide des organisations internationales concernées comme l'Organisation Mondiale pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Office International des Epizooties (OIE). Il reste cependant que les exploitants, les consommateurs et les pouvoirs publics et d'une manière générale la communauté internationale devraient prendre davantage conscience du degré de gravité de la maladie (Annexes 6, 7).

Mais les difficultés inhérentes à la lutte contre cette zoonose restent grandes et se situent à plusieurs niveaux diagnostic, dépistage des cas humains et déclaration des animaux malades. L'éradication de la maladie chez les animaux, s'avère impossible du fait du caractère « tellurique » du germe qui en est responsable et de la nature sporadique de la maladie.



Résumés



RESUME

Titre : La maladie du charbon : aspects cliniques, thérapeutiques, évolutifs, et actualités épidémiologiques dans le monde et au Maroc.

Auteur : Zakariae Lahlafi

Mots clés : *Bacillus anthracis* – zoo-anthroponose – champs maudits– vaccination – bioterrorisme.

La maladie du charbon est une zoo-anthroponose touchant les troupeaux et parfois l'homme en contact avec les produits animaux dans un contexte de maladies professionnelles, industrielles ou de toxi-infections alimentaires. La maladie est de répartition cosmopolite touchant la quasi-totalité des pays y compris les pays industrialisés, malgré les stratégies de lutte mises en place par les gouvernements. Elle se présente sous formes cutanée, digestive et respiratoire. *Bacillus anthracis* est l'agent responsable de la maladie du charbon. C'est un bacille à Gram positif, immobile, capsulé, non hémolytique formant des spores. Alors qu'il est facile de traiter le charbon cutané par les antibiotiques, le charbon digestif, le charbon méningé et le charbon pulmonaire (ou d'inhalation) sont redoutables.

Le traitement préventif de la maladie repose sur la vaccination (cheptel, militaires et professionnels à risque). Le cycle du charbon met en jeu une forme sporulée tellurique et une forme végétative capsulée produisant les toxines charbonneuses chez l'hôte. Toujours présente dans l'environnement hydrotellurique des zones d'enzootie (champs maudits), la maladie réémerge périodiquement en fonction des évolutions climatiques et écologiques ou des activités humaines. La grande résistance des spores dans l'environnement et la virulence du bacille du charbon en font un agent potentiel de guerre bactériologique et de bioterrorisme de premier plan. Il est donc important de savoir faire le diagnostic biologique de cette maladie qui s'appuie sur des techniques de bactériologie classique, de biologie moléculaire et d'immunologie.

SUMMARY

Title: Bacillus anthracis: clinical, therapeutic, evolving aspects and epidemiological news around the world and Morocco.

Author: Zakariae Lahlafi

Keywords: Bacillus anthracis - zoonotic - fields curse-vaccination - bioterrorism.

Anthrax is a zoonotic disease affecting primarily herbivores and occasionally humans in contact with animal products or infected animals, or after occupational exposure. The disease is cosmopolitan distribution affecting almost all countries including industrialized countries, despite the control strategies implemented by governments. Human anthrax includes cutaneous, gastrointestinal, septicaemic, meningal or inhalational forms. Bacillus anthracis, is responsible for anthrax disease. It is a Gram positive, non-motile, capsulated, non-haemolytic rod-shaped bacterium forming spores. Cutaneous anthrax is easily treated with antibiotics. In contrary, digestive, meningal or inhalational forms are potentially fatal if not treated. Preventive treatment of disease based on vaccination (livestock, military and professional risk).

Within the infected host the spores germinate to produce vegetative forms which multiply and produce toxins, eventually killing the host. Then the bacilli sporulate and spores are released in the environment where they survive for years. The disease remains present in the enzootic areas and emerges periodically depending on climate or ecological conditions and human activities. The high spore resistance in the environment and the virulence of the anthrax bacilli are criteria for high potential biological warfare and bioterrorism agents. It is important to know how to diagnose this disease by bacteriological, molecular biological and immunological methods.

خلاصة

العنوان : مرض الجمرة الخبيثة : الجوانب السريرية, العلاجية, التطورية, وأخر المستجدات الوبائية لهذا المرض في العالم و المغرب

الكاتب : زكرياء لحلافي.

كلمات البحث: عصابات الجمرة الخبيثة - حيواني المصدر - الحقول اللعينة - التطعيم - الإرهاب البيولوجي.

يعتبر داء الجمرة الخبيثة مرضا حيواني المصدر إذ أنه يصيب الحيوانات العاشبة أساسا والإنسان أحيانا في حالة اتصاله مباشرة بالمنتجات الحيوانية أو الحيوانات المصابة في سياق الأمراض المهنية.

يشمل هذا المرض معظم بلدان العالم بما فيها البلدان الصناعية على الرغم من الاستراتيجيات التي تتهجها حكومات هذه البلدان لمكافحة هذا الوباء.

تظهر أعراض هذا المرض على مستوى الجلد أو الجهاز الهضمي أو الجهاز التنفسي. وتتسبب فيه العصوية الجرمية وهو نوع غرام ايجابي, ثابت, محفظي, غير انحلالي ومبوغ, ويتمثل على شكلين:

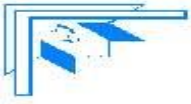
- عصية ذات شكل مقاوم في الوسط الخارجي,

- وعصية ذات شكل نباتي منتج للسموم.

تعتبر إصابات الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي شديدة الخطورة وقاتلة أحيانا, على عكس الإصابات الجلدية, التي يمكن علاجها بالمضادات الحيوية.

ويبقى العلاج الوقائي وسيلة ناجعة وخطوة استباقية لمحاربة هذا الداء, الموجود بصفة دائمة في المناطق التي تتوطنها الحيوانات, إذ تحفز إعادة ظهوره مجموعة من العوامل المناخية والبيئية وبعض الأنشطة البشرية بشكل دوري.

تستخدم جراثيم الجمرة الخبيثة المركزة في أعمال الإرهاب البيولوجي و ذلك اعتمادا على ضراوتها وشدة مقاومتها في الوسط الخارجي, لذا فمن المهم التعرف على كيفية تشخيصها مخبريا استنادا إلى التقنيات البكتريولوجية, الجزيئية والمناعية.



Annexes



Annexe 1 :

Coloration de Moeller

1° But :

Permet la mise en évidence des spores dans les bactéries.

2° Technique :

- Faire un frottis des bactéries sur une lame propre et sèche ;
- Sécher le frottis ;
- Fixer à l'alcool puis rincer à l'eau, ou à la flamme en passant trois fois dans la flamme (ou au-dessus du bec) ;
- Colorer avec une solution de trioxyde de chrome à 5% pendant 5 à 10 minutes ;
- Rincer à l'eau distillée ;
- Ajouter quelques gouttes de solution aqueuse de chlorhydrate d'aniline à 2%, puis rapidement, ajouter de l'éthanol. Mélanger en laissant agir quelques secondes ;
- Rincer à l'eau distillée ;
- Colorer au Bleu de Méthylène phénolée pendant 1 minute ;
- Rincer à l'eau distillée ;
- Sécher.

3° Observation de la préparation :

Observer le frottis à l'immersion (objectif $\times 100$).

4° Résultat :

Les spores apparaissent roses dans des corps bactériens bleus.

Noter la position de la spore :

- Centrale non déformante ;
- Sub-terminale non déformante ;
- Terminale non déformante ;
- Centrale déformante ;
- Terminale déformante.

Annexe 2 :

Coloration des spores par le Vert malachite de Benito Trujillo

Principe :

La spore bactérienne est un organe facultatif. On la rencontre seulement chez certaines espèces bactériennes. Elle représente une forme de résistance de la bactérie aux conditions défavorables de vie.

La spore bactérienne apparaît réfringente à l'état frais et ne se colore pas par les méthodes classiques. Pour mieux la mettre en évidence, on peut la colorer par la méthode au Vert malachite de Benito Trujillo.

Mode opératoire :

- Réaliser et fixer le frottis.
- Recouvrir d'une solution aqueuse de Vert de malachite à 5%.
- Chauffer jusqu'à émission de vapeurs.
- Laisser refroidir et chauffer de nouveau. L'opération doit durer 10 minutes. Rajouter du colorant si nécessaire : le frottis doit toujours être recouvert.
- Laver soigneusement à l'eau.
- Colorer dans une solution aqueuse de Fuchsine basique à 0,5% pendant 1 minute.
- Laver, sécher et observer à l'immersion.

Résultats :

Les spores apparaissent **vertes** dans des corps bactériens **roses**.

La position dans le bacille, la déformation du bacille et la forme de la spore sont des renseignements taxonomiques intéressants et importants.

Annexe 3 :

TRANSPORT D'ECHANTILLONS. INSTRUCTIONS D'EMBALLAGE, DE MARQUAGE ET D'ETIQUETAGE ET DOCUMENTS EXIGES

1. CLASSIFICATION DES MATIERES INFECTIEUSES AUX FINS DE TRANSPORT

Dans la Réglementation des Nations Unies (2003), les matières infectieuses sont réparties dans deux catégories de transport selon le risque, évalué au cas par cas de façon détaillée, que peuvent présenter les microorganismes reconnus pathogènes. Ces nouvelles catégories de transport sont les suivantes :

Catégorie A :

Matière infectieuse transportée sous une forme pouvant provoquer chez l'homme, en cas d'exposition, une invalidité permanente ou une maladie mortelle ou potentiellement mortelle. Ces matières portent la désignation officielle de "matière infectieuse pour l'homme" et sont affectées du numéro ONU : UN 2814. Les matières entrant dans la catégorie A doivent être emballées conformément à l'instruction IATA (Association du Transport aérien international) 602 relative à l'emballage des matières dangereuses.

Catégorie B :

Toute matière infectieuse n'entrant pas dans la catégorie A. Les échantillons cliniques ou de diagnostic prélevés sur des patients dans le cadre d'un dépistage de la polio, de la rougeole ou de la rubéole, entrent dans la catégorie B selon la Réglementation des Nations Unies. Les matières de catégorie B doivent être emballées conformément à l'instruction IATA 650 relative à l'emballage des matières dangereuses.

Les matières entrant dans la catégorie B portent la désignation officielle "Echantillons de diagnostic", "Echantillons cliniques" ou "Matière biologique de catégorie B" et sont affectées du numéro ONU : UN 3373. [Il convient de noter qu'au 1er janvier 2007, les désignations "Echantillons de diagnostic" et "Echantillons cliniques" ne seront plus autorisées.]

Noter que pour les Territoires dépendants des Etats-Unis, des instructions d'emballage plus strictes peuvent être appliquées. Les pays concernés devront suivre les recommandations du coordinateur régional des laboratoires.

2. REDUCTION DES RISQUES – EMBALLAGE APPROPRIE

Un emballage approprié peut réduire les risques pour les personnes intervenant dans le transport des matières infectieuses dans la mesure où il offre les barrières nécessaires et suffisantes pour éviter les fuites de matières à l'extérieur. Pour les matières de catégorie A ou B, un triple emballage est obligatoire, à savoir récipient primaire, récipient secondaire et emballage extérieur rigide. Au fil des ans, le triple emballage s'est révélé un moyen de confinement des matières infectieuses efficace.

L'OMS a fourni des récipients de transport à tous les sites hospitaliers de notification situés dans le Pacifique. Les récipients les plus petits (HazPak) sont conformes à l'instruction IATA 650 et ne peuvent être utilisés que pour le transport des matières de catégorie B. Les plus grands récipients (Bio-Bottle) sont conformes à l'instruction IATA 602 et peuvent être utilisés pour le transport des matières de catégorie A ou B. L'OMS recommande l'utilisation de ces récipients pour tous les envois à des laboratoires lorsque des pays doivent expédier à la fois des échantillons de selles et des échantillons de sang pour un diagnostic de polio, de rougeole ou de rubéole.

3. INSTRUCTIONS D'EMBALLAGE

Instruction 650 – Matières de catégorie B Pour expédier des matières de catégorie B [sauf dans le cas où des compagnies aériennes locales exigent que tous les échantillons soient envoyés suivant l'instruction 602] veuillez utiliser les

réipients de transport HazPak (ou similaires) fournis par l'OMS. Les matières de catégorie B doivent être expédiées conformément aux instructions d'emballage ci-dessous et l'expéditeur doit veiller à préparer l'envoi de telle sorte qu'il parvienne à destination en bon état et qu'il ne présente aucun danger pour les personnes intervenant tout au long de la chaîne d'expédition. Ces instructions d'emballage sont les suivantes :

(a) Matières liquides (par exemple échantillons de sang ou de sérum pour diagnostic de rougeole ou de rubéole)

_ Le récipient primaire doit être étanche et ne doit pas contenir plus d'un litre de matière;

_ Le récipient secondaire doit être étanche ;

_ Si plusieurs récipients primaires sont disposés à l'intérieur d'un même récipient secondaire, ils doivent être soit enveloppés individuellement soit séparés pour ne jamais se trouver en contact ;

_ Un matériau absorbent doit être placé entre le récipient primaire et le récipient secondaire. Ce matériau absorbent, du coton par exemple, doit être prévu en quantité suffisante pour absorber le contenu entier du (ou des) récipient(s) primaire(s).

(b) Matières solides (par exemple échantillons de selles pour diagnostic de PFA)

_ Le récipient primaire doit être étanche, pour retenir l'échantillon en toute circonstance;

_ Le récipient secondaire doit être étanche, pour retenir l'échantillon en toute circonstance;

_ Si plusieurs récipients primaires sont disposés à l'intérieur d'un même récipient secondaire, ils doivent être soit enveloppés individuellement soit séparés pour ne jamais se trouver en contact ;

_ En cas de doute sur la présence éventuelle d'un résidu de liquide dans le récipient primaire pendant le transport, alors un emballage spécial pour liquides, avec matériaux absorbants, devra être utilisé.

La liste détaillée du contenu doit être insérée entre le récipient secondaire et l'emballage extérieur pour tous les envois répondant à l'instruction 650. Glisser la liste dans un sachet plastique scellé pour éviter que le papier ne soit mouillé sous l'effet de la condensation.

La glace fondue ou les sachets précongelés utilisés éventuellement lors d'une expédition doivent être placés à l'extérieur du récipient secondaire ou dans un suremballage constitué d'un ou de plusieurs emballages marqués conformément aux instructions relatives à ce type d'expédition. Si de la glace fondue est utilisée, elle doit être placée dans un récipient étanche et l'emballage extérieur doit également être étanche.

4. MARQUAGE ET ETIQUETAGE

Les étiquettes et le marquage sur l'emballage sont une source d'information primordiale pour faire connaître le contenu du récipient, la nature du danger et les normes d'emballage qui ont été appliquées à quiconque intervient dans la chaîne d'expédition. La plupart des récipients de transport homologués (Bio-bottle par exemple) portent déjà les étiquettes et les marquages nécessaires.

Tous les marquages doivent être placés à l'extérieur de l'emballage de telle sorte qu'ils ne soient pas couverts ni cachés par un élément ou un accessoire du colis ou par une autre étiquette ou inscription. Tous les marquages doivent être :

- (a) résistants et imprimés (ou autre), ou apposés sur la surface externe de l'emballage extérieur ou du suremballage
- (b) visibles immédiatement et lisibles
- (c) capables de résister aux intempéries sans perdre leur netteté
- (d) réalisés sur un fond de couleur contrastante

4.1 Catégorie B – Instruction 650

Chaque emballage contenant des échantillons de diagnostic (ou cliniques) doit porter sur sa face extérieure un marquage résistant et lisible comprenant :

(a) L'étiquette portant le numéro UN 3373 apposée sur la face externe de l'emballage extérieur.

Cette étiquette doit être un carré d'au moins 50 mm de côté, incliné à 45° (ce qui donne un losange). La ligne doit s'étendre sur au moins 2 mm de largeur et les lettres et chiffres doivent avoir au moins 6 mm de hauteur.

(b) La mention proprement dite "Echantillon de diagnostic" ou "Echantillon clinique", en lettres d'au moins 6 mm de haut, doit être apposée sur l'emballage extérieur, à côté de l'étiquette losange.

(c) Les étiquettes indiquant le sens de la manutention ne sont pas obligatoires pour le transport des échantillons de diagnostic ou cliniques. Toutefois, leur usage est recommandé.

(d) Le NOM et l'ADRESSE complète de l'expéditeur et du destinataire.

(e) De plus, les récipients de transport doivent porter la mention "Conserver si possible à 4°C" ou une mention similaire indiquant que le récipient de transport doit être en permanence conservé au frais.

5. DOCUMENTATION

L'expéditeur n'est PAS obligé de fournir une "Déclaration d'expédition de marchandises dangereuses" lorsqu'il s'agit de matières de catégorie B emballées conformément à l'instruction 650.

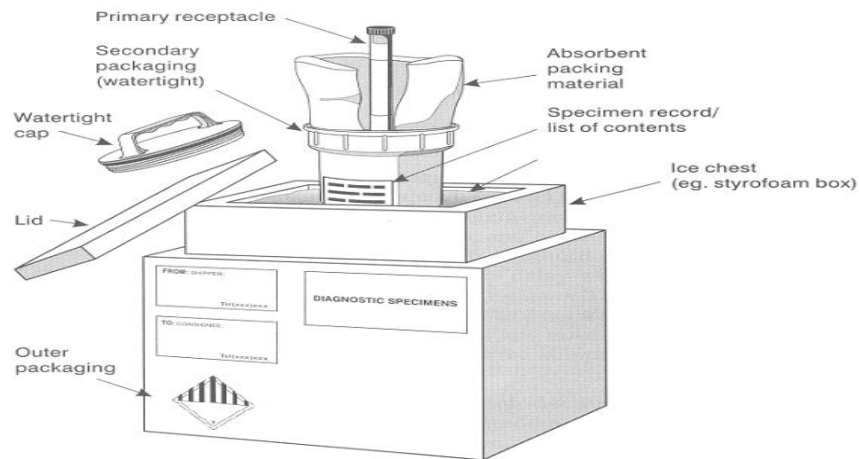
D'autres documents sont exigés pour le transport d'échantillons, notamment s'ils sont envoyés au VIDRL, à Melbourne, Australie. Il s'agit de :

(a) Permis d'importation (selon le cas)

(b) Déclaration douanière (si obligatoire)

6. EXEMPLES D'EMBALLAGE ET D'ETIQUETAGE

Instruction 650 - Matières de catégorie B



Primary receptacle = Récipient primaire

Secondary packaging (watertight) = Récipient secondaire (étanche)

Watertight cap = Couvercle fileté étanche

Lid = Couvercle

Outer packaging = Emballage extérieur

Absorbent packing material = Matériau de rembourrage absorbent

Specimen record/list of contents = Fiche descriptive de l'échantillon/Liste du contenu

Ice chest (eg. Styrofoam box) = Glacière (boîte de polystyrène par ex.)

Ice packs = Sachets de glace

UN Marking = Numéro ONU

Annexe 4 : Fiche de notification du charbon

Questionnaire à retourner à la DDASS de

CHARBON

- Maladie à notification obligatoire (Art D. 11-1 et 11-2 du Code de la santé publique)
- Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978)
- Centralisation des informations à l'Institut de Veille Sanitaire

Important : cette maladie, justifiant une intervention urgente locale, nationale ou internationale, doit être signalée par tout moyen approprié (téléphone, télécopie, ...) à la DDASS sans attendre l'envoi de la fiche ou confirmation du laboratoire de référence.

Critères de notification :
Cas certain : cas de charbon quelle que soit la forme clinique et isolement de *Bacillus anthracis* à partir d'un échantillon clinique.
Cas probable : (sans confirmation microbiologique)
 - cas de charbon cutané
 - ou autre forme clinique dans un contexte de cas animaux ou humains confirmés.

Caractéristiques du malade :

Initiale du nom : Prénom : Date de naissance : / /
 Sexe : M F Code postal du domicile :
 Profession :

Date des 1^{ers} signes cliniques : / /

Forme clinique :

Cutanée (escarre noirâtre) :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Digestive :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Méningée :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Pulmonaire :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Septicémique :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	Rhinopharyngée :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Hospitalisation : oui non

Si oui, date de l'hospitalisation : / / Lieu de l'hospitalisation :

Evolution (à la date de la notification) :

Guérison Encore malade Décès Si décès, date : / /

Confirmation du diagnostic :

Isolément de *Bacillus anthracis* dans :

Vésicule <input type="checkbox"/>	Date / /	Sous une escarre <input type="checkbox"/>	Date / /
Sang <input type="checkbox"/>	Date / /	Selles <input type="checkbox"/>	Date / /
LCR <input type="checkbox"/>	Date / /	Expectorations <input type="checkbox"/>	Date / /
Adénopathies <input type="checkbox"/>	Date / /	Rhinopharynx <input type="checkbox"/>	Date / /

Amplification génique faite : Oui Non

Si oui : Date / / Résultat : Positive Négative

La souche a-t-elle été transmise au CNR : Oui Non

Origine suspectée de la contamination (au cours des deux mois précédant la date de début des signes) :

(Plusieurs réponses possibles)

- Voyage dans un pays d'endémie (Afrique, Moyen Orient, Asie du sud, ...); nom du (des) pays :
- Contact avec un animal malade atteint ou suspect de charbon :
 Lequel / / Date / / Lieu
- Confirmation bactériologique Oui Non
- Consommation de viandes ou autres produits d'origine animale en provenance de zone d'endémie
- Consommation de viandes ou autres produits d'origine animale issus d'animaux abattus dans un cadre familial ou rituel
- Manipulations de produits importés de zone d'endémie (laines ou cuirs artisanaux, autres sous-produits animaux...)
- Autre. Détailler :

Existence d'autres cas dans l'entourage : Oui Non

Si oui :

1. Date du diagnostic / /	certain <input type="checkbox"/>	probable <input type="checkbox"/>	Origine suspectée :
2. Date du diagnostic / /	certain <input type="checkbox"/>	probable <input type="checkbox"/>	Origine suspectée :
3. Date du diagnostic / /	certain <input type="checkbox"/>	probable <input type="checkbox"/>	Origine suspectée :

Médecin ou biologiste notifiant :

(Signature et tampon)

Nom :
 Adresse :
 Téléphone :

Si notification par un biologiste

Nom du médecin prescripteur,
 Adresse :
 Téléphone :

Date de la notification : / /

Partie à remplir par la DDASS :

Semaine de notification sur Minitel

| SS | A A A A |

Annexe 5 :

MOROCCO

19 septembre 1977

DAHIR portant loi n. 1-75-292 (5 chaoual 1397) édictant des mesures propres à garantir les animaux domestiques contre les maladies contagieuses (B.O. 5 oct. 1977, p. 1079)

Vu constitutions, notamment son article 102,

ART. 1^{er} - Les maladies contagieuses, ou réputées telles, donnant lieu à déclaration et application des mesures de police sanitaire vétérinaire, sont:

- *la rage* dans toutes les espèces;
- *la morve, la dourine, la lymphangite épizootique, la peste équine, l'anémie infectieuse* dans les espèces chevaline, asinienne et leurs croisements;
- *les trypanosomiasés* chez les équidés et les camélins;
- *les gales* chez les équidés, les ovins, caprins et bovins;
- *la péripneumonie contagieuse et le charbon symptomatique* dans l'espèce bovine;
- *la fièvre charbonneuse* chez les équidés et dans les espèces bovine, ovine, caprine, porcine et cameline;
- *la peste bovine, et la fièvre aphteuse* dans les espèces bovine, ovine, caprine, porcine et cameline;
- *la clavelée et la fièvre catarrhale* dans l'espèce ovine;
- *la rhinotracheite infectieuse* dans l'espèce bovine;
- *la brucellose* dans les espèces bovine, caprine et ovine;

- *le rouget, la peste classique, la peste africaine, la pasteurellose, la salmonellose, l'encéphalomyélite enzootique et la maladie vésiculeuse* dans l'espèce porcine;
- *la tuberculose* dans les espèces bovine, porcine, canine et chez les oiseaux;
- *les piroplasmoses* dans les espèces bovine, ovine et caprine;
- *la tularémie, la myxomatose* dans toutes les espèces de rongeurs domestiques et sauvages;
- *la psittacose* chez toutes les espèces d'oiseaux;
- *les pestes aviaires;*
- *la salmonellose aviaire à salmonella pullorum;*
- *la loque américaine, la loque européenne l'acariose et la noséose* des abeilles;
- *l'hypodermose bovine;*
- *la leptospirose* chez les canidés domestiques et sauvages, chez les félidés, chez les espèces bovine, ovine, caprine, chez les équidés, chez les porcins, chez les rongeurs;
- *la toxoplasmose* chez toutes les espèces animales;
- *la leishmaniose* chez les carnivores domestiques et sauvages.

ART. 2 - Les vétérinaires inspecteurs, chefs des services provinciaux ou préfectoraux de l'élevage, les vétérinaires inspecteurs des abattoirs municipaux sont chargés de la police sanitaire vétérinaire, notamment: inspection des aliments du bétail, inspection des animaux et débris d'animaux dans les fermes, les agglomérations, les foires, les marchés, les abattoirs, les locaux de vente de viande et de produits animaux ou d'origine animale, les ports et aéroports, les postes de douanes ouverts à l'importation et à l'exportation, les clos d'équarrissage.

ART. 3 - Tout propriétaire, toute personne ayant, à quelque titre que ce soit, la charge des soins ou la garde d'un animal atteint ou soupçonné d'être atteint d'une des maladies énumérées à l'article premier est tenu d'en faire immédiatement la déclaration à l'autorité administrative de la localité où se trouve l'animal.

Sont également tenus de faire cette déclaration tous vétérinaires appelés à visiter l'animal, vivant ou mort.

ART. 4 - L'autorité à laquelle la déclaration aura été faite prend sans aucun retard et obligatoirement, de concert avec le vétérinaire inspecteur, chef des services provinciaux ou préfectoraux de l'élevage, les mesures d'urgence reconnues nécessaires, telles les opérations d'isolement et de séquestration des animaux atteints ou suspects, le marquage de la totalité ou d'une parties des animaux, l'enfouissement des cadavres, la désinfection des locaux et du matériel; éventuellement, les traitements ou les vaccinations intéressant, soit uniquement l'exploitation atteinte, soit toutes les exploitations incluses dans un périmètre déterminé autour du foyer, peuvent être prescrits et pratiqués à l'aide de produits dont l'usage est autorisé par le ministère chargé de l'agriculture ou la personne déléguée par lui à cet effet.

ART. 5 - Des mesures complémentaires et spéciales à chacune des maladies énumées à l'article premier peuvent être prises par arrêté du ministre chargé de l'agriculture sur proposition du directeur de l'élevage.

ART. 6 - L'arrêté visé à l'article précédent peut prescrire des opérations d'abattage portant soit sur les animaux atteints, suspects ou contaminés, soit sur tous les animaux de l'exploitation appartenant à certaines espèces, soit même sur des animaux d'exploitations environnantes, ainsi que des opérations de destruction de matériel, fumiers, objets divers.

ART. 7 - Des indemnités pour abattage d'animaux ou pour sinistre épizootique peuvent être accordées par le ministre chargé de l'agriculture.

ART. 8 Les infractions aux dispositions du présent dahir sont constatées par les vétérinaires inspecteurs ainsi que par tout officier de police judiciaire, par les adjoints techniques et les agents techniques de l'élevage, qui seront assermentés à cet effet.

ART. 9 - Ces infractions seront punies d'un emprisonnement de 6 jours à 2 mois et d'une amende de 200 à 6 000 dirhams ou de l'une de ces deux peines seulement.

ART. 10 - Sont punis d'un emprisonnement de deux mois à six mois et d'une amende de 200 à 6 000 dirhams:

-ceux qui, sans permission de l'autorité, auront déterré ou sciemment acheté des cadavres ou débris d'animaux morts de maladies contagieuses, quelles qu'elles soient, ou abattus comme atteints de peste bovine, charbon bactérien ou symptomatique, morve, rage, fièvre aphteuse, peste porcine, ainsi que de toutes maladies dont la liste sera déterminée par arrêté du ministre chargé de l'agriculture;

-ceux qui auront importé, vendu, ou mis en vente des animaux qu'ils savaient atteints d'une des maladies contagieuses stipulée à l'article premier.

ART. 11 - Est abrogé;


Le dahir du 19 chaabane 1332 (13 juillet 1914) édictant des mesures pour garantir les animaux domestiques contre les maladies contagieuses, tel qu'il a été modifié ou complété.

Demeurent en vigueur les textes pris pour l'application du dahir précité du 19 chaabane 1332 (13 juillet 1914), à l'exception de:

- l'arrêté viziriel du 28 kaada 1349 (17 avril 1931) édictant des mesures pour la protection de l'espèce ovine contre l'oesophagostomose;
- l'arrêté viziriel du 18 joumada II 1360 (14 juillet 1941) prescrivant les mesures à prendre contre la pneumo-entérite du porc;
- le décret n. 2-57-61 du 18 rejeb 1376 (18 février 1957) donnant délégation au ministre de l'agriculture pour édicter les mesures propres à garantir les animaux domestiques contre les maladies contagieuses.

ART. 12 - Le présent dahir portant loi sera publié au *Bulletin officiel*.

Annexe 6 :

 Direction départementale des services vétérinaires de l'Isère	Plan de lutte contre le charbon bactérien	<i>Rédacteur : DDSV 73 E. DA SILVA</i> Version du 28-07-07 Indice de révision : 1
	Consignes destinées au responsable d'une exploitation suspecte de charbon bactérien	

Source :

Polycopié des maladies contagieuses des écoles nationales vétérinaires françaises de juillet 2004 www.vet-alfort.fr

Recommandations pour la surveillance

Votre exploitation fait l'objet d'une suspicion de "charbon bactérien". Des prélèvements sont envoyés au laboratoire pour qu'il détermine s'il s'agit effectivement de cette maladie.

Le charbon bactérien atteint **tous les mammifères, quelques oiseaux et est transmissible à l'HOMME**. Selon le mode de contamination, le charbon peut être interne (ingestion ou inhalation de spores) ou externe (inoculations de spores au travers de la peau). **Le charbon interne est une maladie redoutable et d'évolution rapide**. Le sol contaminé par les spores de la bactérie constitue le véritable réservoir de la maladie. La forme végétative (non sporulée) est très fragile, mais la résistance des spores assure la transmission de la maladie sur certains sites, les « champs maudits » connus depuis très longtemps.

En attendant les premiers résultats du laboratoire, qui vous parviendront dans un délai maximum de 48 heures, toutes les précautions doivent être prises pour éviter la contamination **d'humains** et de nouveaux animaux de votre exploitation..

1 Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter une contamination humaine. En particulier, ne manipulez les animaux morts ou malades suspects d'avoir été atteints ou d'être atteints du charbon bactérien que muni **d'un vêtement protecteur si possible jetable et au minimum désinfectable, de gants jetables** (une paire de gants de « fouille » à usage unique recouverts 'une paire de petits gants également à usage unique et si possible d'un masque recouvrant la bouche et le nez de type FFP2. La consultation médicale des personnes s'occupant des animaux est vivement conseillée. Il serait souhaitable que vous informiez le service de santé de la MSA afin que le médecin du travail du travail soit informé de cette suspicion.

2 Tous les matériaux contaminés jetables devront être stockés en attente du résultat des analyses dans des emballages étanches (sacs poubelles résistants). Les autres devront être nettoyés et désinfectés avec des désinfectants adéquats. Tous les matériaux contaminés ne devront en aucun cas être brûlés par vos soins pour éviter la création d'un aérosol de bacilles du charbon et des contaminations humaines et animales. Si la suspicion est confirmée, les matériaux contaminés devront être détruits par une filière appropriée que vous indiquera la DDSV ou/et la DDASS.

3 Tous les animaux de l'exploitation sensibles à la maladie doivent être isolés, séquestrés et recensés, y compris les jeunes animaux. Il ne peuvent être commercialisés ni à destination d'autres élevages, ni à destination d'un abattoir jusqu'à la levée du présent arrêté.

4 Les animaux malades doivent être traités. (antibiotiques). Les autres animaux doivent être vaccinés dans les plus brefs délais y compris les bovins sortis de l'exploitation (transhumance) qui devront être protégés par le vaccin avant leur retour sur l'exploitation. Les animaux traités aux antibiotiques et guéris seront vaccinés 15 jours après l'arrêt du traitement.

5 Les vaches fébricitantes doivent faire l'objet des mesures suivantes :

- prélèvement de sang pour dépistage de la maladie,
- traitement aux antibiotiques.

- interdiction de livrer le lait à la consommation humaine et animale,
Ce lait ne pourra être remis à la consommation qu'après contrôle bactériologique négatif sur un prélèvement de lait réalisé 15 jours au moins après l'arrêt du traitement.

6 La machine à traire devra être désinfectée avec de l'eau de javel . Le lait des vaches non malades pourra alors être livré à la consommation humaine. Le lait et le produits laitiers issus du cheptel suspect d'avoir été contaminé et collecté avant la désinfection du matériel de traite doit subir des analyses libératoires.

7 Les cadavres des animaux doivent être livrés à l'équarrisseur et détruits avec toutes les précautions destinées à éviter une contagion humaine, après en avoir informé la direction des services vétérinaires.

8 Les bâtiments, bétailières et les objets utilisés au contact des animaux malades ou souillés par eux doivent être désinfectés par le service de désinfection agréé du groupement de défense sanitaire.

9 Une enquête épidémiologique conjointement avec le vétérinaire sanitaire sera réalisée.

Compte tenu du danger que représente cette maladie, les personnes qui ne respecteront pas ces mesures, seront poursuivies devant les tribunaux, conformément à la réglementation sur les maladies légalement contagieuses.

La direction départementale des services vétérinaires vous apportera toute l'aide et les conseils dont vous pourrez avoir besoin. Par la suite, n'hésitez pas à faire appel à elle.

Date :	Heure :	Lieu :
Signature de l'éleveur :	Signature du directeur départemental des services vétérinaires ou de son représentant :	

Annexe 7 :

Fiche de santé publique Maladie du charbon (anthrax)

Qu'est-ce que la maladie du charbon ?

La maladie du charbon (parfois appelée anthrax) est une maladie aiguë causée par *Bacillus anthracis*, une bactérie qui forme des spores. Une bactérie est un organisme unicellulaire de très petite taille. Une spore est une cellule latente (inactive) susceptible de se manifester lorsque les conditions redeviennent favorables.

Comment la maladie du charbon se propage-t-elle ?

En l'état actuel de nos connaissances, la maladie du charbon ne se transmet pas d'une personne à une autre. Elle peut se transmettre par des animaux infectés et s'utiliser comme une arme.

- **Charbon transmis par les animaux.** Les humains peuvent contracter la maladie du charbon en manipulant des produits animaux contaminés ou en inhalant les spores de charbon présents dans des produits dérivés d'animaux infectés (laine, peaux d'animaux, etc.). Certaines personnes peuvent également contracter la forme gastro-intestinale de la maladie en ingérant la viande insuffisamment cuite d'un animal infecté.

- **Utilisation du charbon comme arme.** Le charbon peut également s'employer comme une arme. C'est ce qui survint aux États-Unis en l'année 2001. Le charbon se propagea délibérément à travers le système postal par le biais d'enveloppes renfermant une poussière de charbon. Ceci provoqua 22 cas d'infection dus au charbon.

Quelles sont les personnes à risque ?

Les cas de maladie du charbon sont très rares aux États-Unis. On a signalé des cas d'animaux infectés au Texas, en Louisiane, au Mississippi, en Oklahoma et au Dakota du Sud, mais les personnes exposées aux cadavres d'animaux et aux produits animaux provenant de pays où le charbon est plus fréquent sont les plus susceptibles de contracter la maladie. Parmi les zones à risque, on compte notamment certains pays d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud, d'Europe du Sud et de l'Est, d'Asie, d'Afrique, des Caraïbes et du Moyen-Orient. Toutefois, toute personne en contact avec la laine, le cuir, la peau ou le poil d'animaux infectés ou ayant ingéré la viande insuffisamment cuite d'un animal infecté est susceptible de contracter la maladie du charbon.

Quels sont les symptômes ?

Les symptômes (signes d'alerte) de la maladie du charbon varient en fonction du type d'infection :

- Cutanée : le premier symptôme se caractérise par l'apparition d'une macule de petite taille, puis d'une vésicule. La vésicule évolue par la suite sous forme d'une escarre noire au milieu. La macule, la vésicule et l'escarre ne sont pas douloureuses.
- Gastro-intestinale : l'infection débute par des nausées, une perte de l'appétit, des diarrhées sanglantes et de la fièvre, puis par une forte douleur au niveau de l'estomac.
- Inhalation : les signes initiaux associés à l'inhalation de charbon ressemblent à ceux d'un rhume ou d'une grippe. Parmi ces symptômes, on compte notamment un mal de gorge, une fièvre modérée et des douleurs musculaires. La maladie se manifeste ensuite par d'autres symptômes (toux, inconfort au niveau de la poitrine, essoufflement, fatigue, douleurs musculaires, etc.). (Attention : le fait qu'une personne manifeste des symptômes de rhume ou de grippe ne veut pas forcément dire qu'elle a inhalé du charbon.)

Quelle est la durée d'incubation de la maladie ?

Dans les trois types de charbon, les symptômes peuvent apparaître dans les 7 jours suivant le contact initial avec la bactérie. Les symptômes associés au charbon contracté par inhalation peuvent aussi bien se manifester dans les 7 jours que 42 jours (maximum) après le contact initial.

Comment la maladie est-elle dépistée ?

La maladie du charbon est diagnostiquée en isolant la bactérie *B. anthracis* du sang, des lésions cutanées ou des sécrétions respiratoires ou en mesurant le taux d'anticorps spécifiques présent dans le sang des cas suspects.

Quels sont les traitements disponibles ?

L'utilisation d'antibiotiques est le traitement de référence pour les trois types de charbon. La personne affectée est généralement traitée à l'aide d'antibiotiques pendant une période de 60 jours. Les chances de succès dépendent du type de charbon et de la précocité du traitement.

Y a-t-il un moyen de prévenir la maladie ?

Bien qu'un vaccin ait été développé pour prévenir la maladie du charbon, il n'est pas encore disponible au grand public. Toute personne susceptible d'entrer en contact avec la bactérie, notamment certains membres des forces armées américaines, le personnel travaillant en laboratoire et les employés susceptibles d'entrer dans des zones contaminées ou d'y accéder à plusieurs reprises, peut bénéficier du vaccin. En outre, le vaccin serait mis à disposition des personnes à risque dans l'éventualité d'une attaque bactériologique.

En vue de prévenir une infection due au charbon, une personne non affectée mais susceptible de contracter la maladie serait traitée à l'aide d'antibiotiques (ciprofloxacine, lévofloxacine, doxycycline ou pénicilline) administrés conjointement avec le vaccin contre le charbon.

Que dois-je faire si je crois avoir contracté la maladie ?

Si vous présentez des symptômes d'une infection de charbon, prenez immédiatement contact avec votre fournisseur de soins de santé

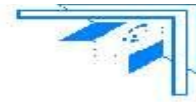
Que dois-je faire si je pense avoir été exposé(e) au bacille du charbon ?

Si vous pensez avoir été exposé(e) au bacille du charbon, prenez immédiatement contact avec les services de police de votre localité. Faites de même dans l'éventualité d'une exposition à une enveloppe ou un colis suspect contenant de la poudre.

Où pouvez-vous obtenir de plus amples renseignements ?

- Auprès du service de santé de votre région
- Auprès du Service épidémiologique du Département de la santé et de l'environnement du Kansas (Kansas Department of Health and Environment, KDHE) : 001 (877) 427 7317
- <http://www.cdc.gov/health/default.htm>
- Auprès de votre médecin, de votre infirmier ou d'un centre de soins proche de votre domicile

La présente fiche est exclusivement fournie à titre informatif et n'est pas destinée à favoriser un autodiagnostic ou à remplacer une consultation médicale. Si vous avez la moindre question concernant la maladie décrite ci-dessus ou si vous pensez être atteint(e) d'une infection, veuillez vous adresser à votre fournisseur de soins de santé. La présente fiche se base sur les fiches descriptives élaborées par les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Version 02/2010



Références et bibliographie



- [1] **Martet G, Ramisse F, Morillon M et Touze JE.**Charbon. Encycl Mèd Chir,Maladies infectieuses, 8-035-A10, **2000**,6p.
- [2] **Farrar WE.** Anthrax: from Mesopotamia to molecular biology. *Pharos* **1995**; 58: 35-38.
- [3] **HANSEN W., FRENEY J.** - Le charbon : maladie d’hier, arme biologique d’aujourd’hui. *Pour la Science*, **2001**, 290, pp. 8-15.
- [4] **PHILIBERT A.** - Bactéridie de Davaine, bacille du charbon. In : Précis de bactériologie médicale. Paris, Masson, 2e éd., **1931**, pp. 286-296.
- [5] **Burnett JC, Henchal EA, Schmaljohn AL, Bavari S.** The evolving field of biodefence: therapeutic developments and diagnostics. *Nat Rev Drug Discov* **2005**;4:281-97.
- [6] **Fassi –Fihri M.** Maladie infectieuse du mouton. Editions Actes. **1988** ; 64-85.
- [7] **Toma B.** Bacillus ; in Le Minor L et **Veron M.** Bactériologie médicale. Flammarion Médecine Sciences. **1982** ; 578-585.
- [8] **Fasquelle R.** Eléments de bactériologie médicale. Editions Médicales Flammarion. **1974** ; 17-26.
- [9] **Acha P N et Szyfres B.** Zoonoses et maladies transmissibles à l’homme et aux animaux.Deuxième édition, Office International des Epizooties. **1989** ; 66-72.
- [10] **Bourdon JL , Marchal M , Toma M, Balbastre A.** Bactériologie médicale et vétérinaire : Systématique Bactérienne. Biologie appliquée, Doin editeurs. **1979** ; 233-239.

- [11] **Van Ert MN, Easterday WR, Huynh LY, Okinaka RT, Hugh-Jones ME, Ravel J**, et al. Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. PLoS ONE **2007**;23;2(5):e461.
- [12] **Berrada J**. Charbon bactérien. Espace Vétérinaire ; n° 36, **Oct. 2001** ; 10-11.
- [13] **Bohm R** . Résistance, survival, stérilization and disinfection of spores of *Bacillus anthracis*. Salisbury Med. Bull. **1990**; 68:99-101.
- [14] **Bonnet H, Nénot A & P**. Travaux pratiques de bactériologie médicale Masson & Cie. **1964** ; 151-155.
- [15] **Teyssou R, Hance P, Buisson Y**. Les infections à *Bacillus cereus* : bactériologie clinique et traitement. La lettre de l'infectiologue. **1998** ; XIII ; 99-104.
- [16] **SCHOENAERS and KAECKENBEECK**, Précis de microbiologie vétérinaire, Ed. Derouaux.**1998**; 30-38.
- [17] **HULL**, Diseases transmitted from animals to man, **5th edition**, Ed. Thomas, 82-125.
- [18] **SHLYAKHOV, BLANCOU, SEGEV, RUBINSTEIN**, Cent ans de recherches sur la réponse immune à la fièvre charbonneuse : les acquis, les paradoxes, les problèmes. Ann. Méd. Vét, **1998**, 142,101-110.
- [19] **Berkeley RCW, Logan NA, Shute LA and Capey AG**. Identification of *Bacillus* species, in methods in Microbiology, T. Bergan ed. **1984**; vol. 16, Academic Press, London, 292-328;

- [20] **Hanna PC et collaborateurs.** University of Michigan Medical School, 5641 Med Sci II, Ann Arbor, MI 48109-0620.
- [21] **Marié JL.** Le charbon: une maladie professionnelle « oubliée » devenue menace bioterroriste. Document pour le Médecin du travail **4^e trimestre 2001**; 375-387.
- [22] **INGLESBY ET COLL.** - Anthrax as a biological weapon, medical and public health management, *JAMA, The Journal of the American Medical Association*, **1999**, 281 (18), pp. 1735-1745.
- [23] **Vassaire J.** Le charbon bactérien: Accident professionnel d’hier, et toujours présent. Bull. Acad. Vet. De France. **1997** ; 70 : 93-100.
- [24] **Centers for disease control and prevention.** Use of anthrax vaccine in the United states – Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Morbidity and mortality weekly report*, 49, RR-15, **2000**, 39 p.
- [25] **Sirol J, Delpy P.** Une épidémie de charbon humain : à propos de 25 cas observés à l’hôpital Fort-Lamy (Tchad). Presse Méd. **1971**. 79 : 1635-1638.
- [26] **Baxter RG.** Anthrax in the dairy herd. Journal of the South African veterinary Association. **1997**; 48(4):293-5.
- [27] **Mock M, Fouet A.** Anthrax. Annu Rev Microbiol **2001**;55:647-671.
- [28] **Turnbull PCB.** Anthrax history, disease and ecology. In: Khoeler TM, editor. Anthrax, Berlin: Springer-Verlag; **2002**, p. 1-19.

- [29] **Turnbull PCB, Bohm R, Cosivi O, Doganay M, Hugh-Jones ME, Joshi DD**, et al. Guidelines for the surveillance and control of Anthrax in human and animals. WHO/EMC/ZDI./98-6, 3rd ed., Geneva: Word Health Organization; **1998**.
- [30] **Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A**, et al. The Svlerdlovsk anthrax outbreak of **1979**. Science 1994; 266:1202-8.
- [31] **Manchee RJ, Broster MG, Stagg AJ, Hibbs SE**. Formaldehyde solution effectively inactivates spores of *Bacillus anthracis* on the Scottish island of Gruinard. Appl Environ Microbiol **1994**; 60:4167-71.
- [32] **Sylvestre P, Fouet A, Mock M**. Le charbon. In : de Revel T, Gourmelon P, Vidal D, Renaudeau C, Menace terroriste. Approche medicale. Nucleaire, radiologique, biologique, chimique. John Libbey Eurotext Edition, Montrouge; **2005**, p.175-183.
- [33] **Office International des Epizooties**: [http:// www.OIE.int](http://www.OIE.int)
- [34] **Louisiana State University 2010**: [http:// www.vetmed.lsu.edu](http://www.vetmed.lsu.edu)
- [35] **Institut de Veille Sanitaire**. Département International et Tropical. Charbon : Aspects notables de la situation mondiale.**30 Nov. 2007**.
- [36] **Audrey DJ**. La maladie du charbon : Zoonose d'actualité en milieu agricole, Mémoire pour l'obtention du Diplôme de médecine agricole. Institut National De Médecine Agricole, **5 Jan 2010**. 40p.
- [37] **Agence Française de Sécurité des Aliments.Bulletin Epidémiologique** N°32/**juin 2009** : 1-7

- [38] **Vaissaire J, Mock M, Le Doujet C, and Levy M.** Le charbon bactérien. *Epidémiologie de la maladie en France Méd.Mal.Infect.*, **2001**;31 suppl 2:257-271.
- [39] Institut Pasteur : [http:// www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)
- [40] **Cherkaoui abdelaziz.** La fièvre charbonneuse au Maroc : Epidémiologie, Prophylaxie. Thèse pour le doctorat de médecine vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.**1972** ; 30-32.
- [41] **Labortoire National d'Epidémiologie et des Zoonoses(LNEZ),** Direction de l'Élevage, Rabat.
- [42] Ministère de santé. Délégation d'Epidémiologie, Direction de Rabat, service de maladies à déclaration obligatoire. Dr. MOUMNI.H.
- [43] **Sirard JC, Malville M, Fouet A, Mock M.** Physiopathologie moléculaire de la maladie de charbon. *Rev. Méd. Vét.* **1996** ; 147 :653-670.
- [44] Rao VP, Chaoudhuri PC. Immunological characterization of protective antigen (PA) of *Bacillus anthracis*. *Indian vetj.* 1993; 70 : 691-694.
- [45] **Tournier JN, Quesnel-Hellmann A, Cleret A, Vidal DR.** Contribution of toxins to the pathogenesis of inhalational anthrax. *Cell Microbiol* **2007**;9:555-65.
- [46] **Cromartie WJ, Bloom WL, Watson DW.** Studies on infection with *Bacillus anthracis*. I. A histopathological study of skin lesions produced by *Bacillus anthracis* in susceptible and resistant animal species. *J Infect Dis.***1946**; 80:1-13.

- [47] **Roth IL, Williams RP.** Nature of the cytopathic area surrounding virulent cells of *Bacillus anthracis* in mouse spleen. *J Bacterio.* **1964**; 88:523-30.
- [48] **Terry C. Dixon, B.S., Matthew Meselson, Ph.D., Jeanne Guillemin, Ph.D., and Philip C. Hanna, Ph.D.** N Engl J Med **1999**; 341:815-826.
- [49] **Young JA, Collier RJ.** Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. *Annu Rev Biochem* **2007**; 76:243-65.
- [50] **Dahlgren et Col.** - *Bacillus anthracis* aerosols in goat hair processing mills, *American Journal of Hygiene*, **1960**, 72, pp. 24-31
- [51] <http://www.atlas.dermato.org>
- [52] <http://www.uvp5.univ-paris5.fr>
- [53] **Doganay M.** Erciyes Universitesi, Tip Fakultesi, Infeksiyon hastaliklari klinigi, Kayseri, Turkey.
- [54] **Josse R, Anagonou S, Comlanvi E, Akadiri I, Martet G, Zohoun T.** Quel est votre diagnostic: charbonneux. *Concours Méd.* **1993** ; 115 : 3795-3796.
- [55] **Kobuch WE.** 07-Gynécologie Obstétrique, Toulouse, France.
- [56] **Ozkurt Z.** EID. Dec **2005**.
- [57] **Chraibi H, Haouach K, Idrissi Azouzi A, Gaamouche K, Kaidi A, El Khalidi T, Alifadl A, Bjan L, Mountasser A.** Maladie du charbon cutanée : sept cas. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* **2009** ; 136, 9-14.
- [58] [http:// www.bt.cdc.gov/ agent / anthrax.](http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax)

- [59] **JA. JERNIGAN** et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax : the first 10 cases reported in the United States *Emerg Infect Dis.* **2001 Nov-Dec**; 7(6):933-44.
- [60] **Paulet R, Caussin C, Coudray JM, Selcer D, De Rohan Chabot P.** Forme visérale de charbon importée d’Afrique. *Presse Med.* **1994** ; 23 : 477-478.
- [61] **Favarel-Garrigues JC.** Formes méningées de la maladie charbonneuse. *Concours Méd.* **1975** ; 97 : 4809-4815.
- [62] **Secteur Vigie et protection,** Direction de santé publique de Montréal. Le charbon comme arme biologique « collection bioterrorisme» Volume 1 Etat de la situation et orientations. **Juin 2006** ; 85p.
- [63] **Meselson M** et autres. The Sverdlovesk anthrax outbreak of 1979. *Science,* **18 Nov 1994**; vol. 266, p. 1202-1208;
- [64] **Freedman A** et autres. Cutaneous anthrax associated with microangiopathic hemolytic anemia and coagulopathy in a 7 –month-old infant. *Journal of de American Medical association.* **2002**; Vol.287, n°7 p.869-874
- [65] **Kanadali A** et autres. Anthrax during pregnancy: case reports and review. *Clinical Infectious Diseases .* **2003** Vol.36, n° 10, p.1343-1346.
- [66] **Piroth L, Leroy J, Rogeaux O, Stahl JP, Mock M, Garin-Bastu B, Madan N, Brezillon C, Mailles A, May Th,** Recommandations therapeutiques pour la prise en charge des patients exposes a bacillus anthracis dans des circonstances naturelles **9 décembre 2010.** 25p.
- [67] **WHO/OIE/FAO.** Anthrax in humans and animals. 4^{ème} édition. OMS, Genève, Suisse. **2008**; 208 p.

- [68] **Vidal DR, Thibaul FM, Valade E, Morillon M.** Le diagnostic biologique au laboratoire de la maladie du charbon. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2009 - N°415, p.41-47.
- [69] **Cherkassiy BL.** A national register of historic and contemporary anthrax foci. *Journal of Applied Microbiology*. 1999;87:192-195.
- [70] **Le site de l’OMS :** <http://www.oms.com>
- [71] **Keim P, Price LB, Klevytska AM, Smith KL, Schupp JM, Okinka R, et al.** Multiple-Locus Variable-Number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. *J Bacteriol* 2000 ; 182 : 2928-36.
- [72] <http://www.bact.wisc.edu/bact330/lectureanthrax>.
- [73] <http://www.ens-lyon.fr>
- [74] **Klee SR, Ozel M, Appel B, Boesch C, Ellerbrok H, Jacob D, et al.** Characterization of *Bacillus anthracis*-like bacteria isolated from wild great apes from Cote d’Ivoire and Cameroon. *J Bacteriol* 2006;188:5333-44.
- [75] **Hoffmaster AR, Hill KK, Gee JE, Marston CK, De BK, Popovic T, et al.** Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B. anthracis* virulence genes. *J Clin Microbiol* 2006;44:3352-60.
- [76] **Hoffmaster AR, Ravel J, Rasko DA, Chapman GD, Chute MD, Marston CK, et al.** Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8449-54.
- [77] **OMS,** Manual for laboratory diagnosis of anthrax. 2003,60 p.

- [78] **Merens A., Vaissaire J, Cavallo JD, Le Doujet C, Gros C, Bigaillon C, et al.** E-testR for antibiotic susceptibility testing of *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis*: evaluation of a French collection. Intern J Antimicrob Agent **2008**;31:490-2.
- [79] **Bell DM, Kozarsky PE, Stephens DS.** Clinical issues in the prophylaxis, diagnosis, and treatment of anthrax. Emerg Infect Dis **2002**;8:222-5.
- [80] <http://www.microb-edu.org>
- [81] **Patra G, Sylvestre P, Ramisse V, Therasse J, Guesdon JL.** Isolation of a specific chromosomal DNA sequence of *Bacillus anthracis* and its possible use in diagnosis. FEMS Immunol Med Microbiol **1996**;15:223-31.
- [82] **Ramisse V, Patra G, Garrigue H, Guesdon JL, Mock M.** Identification and characterization of *Bacillus anthracis* by multiplex PCR analysis of sequences on plasmids pXO1 and pXO2 and chromosomal DNA. FEMS Microbiol Lett **1996**;145:9-16.
- [83] **Daffonchio D, Borin S, Frova G, Gallo R, Mori E, Fani R, et al.** A randomly amplified polymorphic DNA marker specific for the *Bacillus cereus* group is diagnostic for *Bacillus anthracis*. Appl Environ Microbiol **1999**;65:1298-303.
- [84] **Drago L, Lombardi A, Vecchi ED, Gismondo MR.** Real-time PCR assay for rapid detection of *Bacillus anthracis* spores in clinical samples. J Clin Microbiol **2002**;40:4399.

- [85] **Qi Y, Patra G, Liang X, Williams LE, Rose S, Redkar RJ, et al.** Utilization of the *rpoB* gene as a specific chromosomal marker for real-time PCR detection of *Bacillus anthracis*. *Appl Environ Microbiol* **2001**;67:3720-7.
- [86] **Vassaire J, Mock M, Patra G, Valognes A, Grenouillat D, Pion I, Gauthier D et Ricart J.** Cas de charbon bactérien en France en 1997 chez différentes espèces animales et chez l'homme. Application de nouvelles méthodes de diagnostic. *Bull. Acad. Vet. De France.* **1997** ; 70 : 445-456.
- [87] **Centers for Disease Control and Prevention et Immunetics.** CDC collaboration yields new test for anthrax. Adresse URL: www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r040607.htm. Page consultée le : **2004/08/19**.
- [88] **Shlyakhov EN et Joubert L.** Le diagnostic allergique précoce et rétrospectif du charbon bactérien chez l'homme par l'Anthraxine. *Méd. Et Mal Inf.* **1971** ;T1,3, p :163-171.
- [89] **Carucci JA, McGovern TW, Norton SA, Daniel CR, Elewski BE, Fallon-Friedlander S, et al.** Cutaneous anthrax management algorithm. *J Am Acad Dermatol* **2002**;47:766—9.
- [90] **CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION Update :** investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy, October 2001 *MMWR Morb. Mortal Wkly.Rep.***2001** ;50 :909-919.
- [91] **KOLBE A, YUEN MG, DOYLE BK.** A case of human cutaneous anthrax *MJA.***2006**; 185(5):281-282.

- [92] **HANSMANN Y et al.** Le charbon, Anthrax Médecine et maladies infectieuses 34.**2004**; S127-S129
- [93] **Fiche Afssaps** : Charbon Version **24/10/2008**. 6p.
- [94] **Recommandations pour la surveillance et la lutte contre le charbon animal et humain.** Guide méthodologique.Avis favorable du Conseil supérieur d'hygiène publique de France- section maladies transmissibles le **18 juin 2004**.
- [95] **Stern EJ, Uhde KB, Shadomy SV, Messonier N.** Conference report on public health and clinical guidelines for anthrax. Emerg. Inf. Dis. **2008**;14(4), pii: 07-0969.
- [96] **World Health Organization.**Guidelines for the surveillance and control of anthrax in humans and animals.Third Edition.**1998**.
- [97] **World Health Organization.** Anthrax control and research, with special reference to national program development in Africa: memorandum from a World Health Organization meeting. Bull. WHO. **1994**; 72.
- [98] **DONEGAN S,BELLAMY R, GAMBLE CL.**Vaccines for preventing anthrax Cochrane Database Syst.Rev. **2009** Apr 15 ;(2) :CD006403.
- [99] **ROBERT J, CYBULSKI JR, SANZ P, O'BRIEN AD.** Anthrax vaccination strategies Molecular Aspects of Medicine 30.**2009**; 490–502.
- [100] **GAUTHIER YP, TOURNIER JN, PAUCOD JC, CORRE JP, MOCK M, GOOSSENS PL, VIDAL DR.** Efficacy of a vaccine based on protective antigen and killed spores against experimental inhalation anthrax Infect. Immun.**2009** March, 77(3):1197-1207

- [102] **KLINMAN DM, YAMAMOTO M, TROSS D, TOMARU K.** Anthrax prevention and treatment : utility of therapy combining antibiotic and vaccine. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, **2009 Sep 22**
- [103] **BAILLIE LW.** Is new always better than old ? The development of human anthrax vaccines. *Hum Vaccin.* **2009** ;5(12)
- [104] **Shlyakhov EN, Rubinstein E.** Human live anthrax vaccine in the former USSR. *Vaccine.* **1994**; 12 :727-730.
- [105] **FAO.** Production de vaccins contre la fièvre charbonneuse et le charbon symptomatique. **1992** ; 4-5 et 47-48.
- [106] **Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et des Eaux et Forêts,** (Direction de l'Elevage, service des actions prophylactiques) Maroc.
- [107] **Jones MN, Beedham RJ, Turnbull PC, Manchee RJ.** Antibiotic prophylaxis for inhalation anthrax. *Salisbury Med. Bull.* **1996**; 87: 127-128.
- [108] <http://www.invs.santé.fr/surveillance/charbon>.
- [109] **Brook I.** The prophylaxis and treatment of anthrax. *Intern J Antimicrob Agents* **2002**;20:320-5.
- [110] **Kyriacou DN, Adamski A, Khardori N.** Anthrax: from antiquity and obscurity to a front-runner in bioterrorism. *Infect Dis Clin N Am* **2006**;20:227-51.
- [111] **Schmid G, Kaufmann A.** Anthrax in Europe: its epidemiology, clinical characteristics, and role in bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* **2002**;8(8):479-488.

- [112] **Spencer RC.** *Bacillus anthracis*. J Clin Pathol **2003**; 56: 182-7.
- [113] **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. **15 Nov 2002**; vol .51, n°45, p.1024-1026.
- [114] **Levin DB** et **DE Amorim GV**. Potential for aerosol dissemination of biological weapons : lessons from biological control of insects, biosecurity and bioterrorism : biodefence strategy, practice, and science. **2003**; vol.1,n°1, p. 37-42.
- [115] **Cieslak TJ** et **Eitzen EM**. Clinical and epidemiologic principles of anthrax. Emerging Infectious Diseases. **1999**; vol.5, n°4, p. 552-555.
- [116] **Kaufman AF, Meltzer MI** et **Schmid GP**. The economic impact of a bioterrorist attack: are prevention and post attack intervention programs justifiable?. Emerging Infectious Diseases. **1997**; vol.3, n°2, p. 83-94.
- [117] **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.
- [118] **Friedlander AM**. Anthrax : clinical features, pathogenesis, and potential biological warfare threat. Current Clinical Topics in Infectious Diseases **2000**; vol.20,p.335-349;
- [119] **Sirisanthana T** et **Brown AE**. Anthrax of the gastrointestinal tract. Emerging Infectious Diseases. **2002**; vol.288, n°5, p. 581-588.

- [120] **Guillemin J.** Anthrax : The investigation of a deadly outbreak, Berkeley, University of California Press. **1999**;321p.
- [121] **Center for Infectious Disease Research et Policy/** Infectious Diseases Society of America(CIDRAP/IDSA 2003).Anthrax: current, comprehensive information on pathogenesis, microbiology, epidemiology,diagnosis,treatment,and prophylaxis. **07 Oct 2003**.
- [122] **Atlas RM.** Bioterrorism: from threat to reality. Annual review in microbiology. **2002**; vol.56, p.167-185.
- [123] **Nass M.** Anthrax vaccine: model of a response to the biologic warfare threat. Infectious Disease clinics of North America. **1999**; vol.13, n° 1, p.187-208.
- [124] **Van Ness GB.** Ecology of anthrax. Science **1971**;171: 1303-1307.
- [125] **Pfisterer RM.** An anthrax epidemic in Switzerland.Clinical, diagnostic and epidemiological aspects in a mostly forgotten disease. **1991**; 121: 813-825.
- [126] **Soelaiman S, Wei BQ, Bergson P, Lee YS, Shen Y, Mrksich M, Shoichet BK and Tang WJ** "Structure-based inhibitor discovery against adenylyl cyclase toxins from pathogenic bacteria that cause anthrax and whooping cough". J. Biol. Chem. **2003**; 278(28):25990-25997.
- [127] **Young JA, Collier RJ.** Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. Annu Rev Biochem **2007**; 76:243-65.
- [128] **Gauthier Y., Tournier JN, Paucod JC, Corre JP, Mock M, Goossens PL** et al. Efficacy of a vaccine based on protective antigen and killed spores against experimental inhalational anthrax. Infect Immun **2009**;77:1197-1207.

- [129] **Lista F, Faggioni G, Valjevac S, Ciammaruconi A, Vaissaire J, le Doujet C**, et al. Genotyping of *Bacillus anthracis* strains based on automated capillary 25-loci multiple locus variable-number tandem repeats analysis. *BMC Microbiol* **2006**; 6:33.
- [130] **Sbihi N**. La maladie du charbon. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. Université Mohammed V. **2002** ; N° 89. 122p.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**مرض الجمرة الخبيثة:
الجوانب السريرية، العلاجية، التطورية
وأخر المستجدات الوبائية لهذا المرض في العالم والمغرب**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: زكرياء لحلافي

المزاد في: 25 يناير 1987 بوزان

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: عصيات الجمرة الخبيثة - حيواني المصدر - الحقول اللعينة -
التطعيم - الإرهاب البيولوجي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيننة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: محمد شمسي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: محمد بويبي

أستاذ في الأمراض الجلدية

السيد: ياسر عفيفي

أستاذ في الأمراض الجلدية

السيد: إسماعيل عبد الرحمان غربي

أستاذ في أمراض الصدر والسل