

INTRODUCTION

De nombreuses bactéries, virus et toxines ont été mentionnés dans la littérature comme pouvant être utilisés en tant qu'armes biologiques.

Des protocoles de prise en charge thérapeutique en cas d'attaque bioterroriste liée à un agent biologique ont été proposés au niveau national dès 2001, prenant en compte les agents biologiques appartenant à la catégorie A des « Centers for Disease Control » (CDC) d'Atlanta, catégorie prioritaire dans cette classification. De plus, un agent de la catégorie B (*Brucella*) avait été ajouté en raison de certaines spécificités épidémiologiques nationales.

La Commission Européenne de Bruxelles a demandé à l'Agence Européenne du médicament (EMA) que des recommandations soient élaborées au plan communautaire pour des agents biologiques répertoriés dans les catégories A, B et C des CDC (cf. annexe). Celles-ci ont été finalisées en 2002.

Par conséquent, les fiches thérapeutiques établies initialement au plan français ont été actualisées, compte-tenu du contexte européen, pour les pathogènes préalablement listés par la France. De même une mise à jour des traitements a été effectuée tenant compte des connaissances actuelles.

Parmi l'ensemble des agents biologiques considérés, certains présentent des caractéristiques communes. Ils peuvent être dispersés par aérosols de particules de 1 à 5 μ , qui peuvent rester en suspension dans l'air plusieurs heures, et après inhalation, pénétrer jusqu'aux bronchioles et alvéoles pulmonaires. C'est le mode privilégié d'utilisation des agents biologiques même si d'autres voies sont possibles : contamination orale par pollution intentionnelle d'eau et d'aliments, voie percutanée.

La contamination par voie respiratoire, avec une dose inhalée importante a pour conséquences:

- une incubation très brève
- un tableau clinique différent de la maladie naturelle avec une prédominance de symptômes pulmonaires non spécifiques.
- une évolution rapide avec mortalité élevée.

Les durées d'incubation, même brèves, peuvent permettre une dispersion dans l'espace des sujets contaminés, la maladie se déclarant très à distance du lieu de contamination, avec plusieurs cas pouvant paraître isolés. La difficulté est alors de relier ces cas à une même source de contamination. C'est dire l'importance et l'intérêt de la détection clinique initiale, de l'alerte épidémiologique.

Certains agents ont un potentiel élevé de transmission inter-humaine (peste pulmonaire, variole, fièvres hémorragiques), nécessitant des mesures d'isolement.

La maladie pourrait également être amplifiée si les vecteurs habituels de certaines bactéries ou virus sont présents dans l'environnement (puce pour *Yersinia pestis*, certains moustiques pour l'encéphalite équine du Venezuela).

La réponse médicale doit être très rapide. Les traitements spécifiques, antibiotiques notamment, n'ont de chance de succès que s'ils sont mis en œuvre dans les heures qui suivent la contamination, au mieux avant la survenue de symptômes. Dans l'attente de l'identification précise du germe, dans la mesure où les seuls traitements rapidement et largement disponibles, ayant une chance d'efficacité sont les antibiotiques, il est licite de débiter une antibiothérapie probabiliste active sur le plus grand nombre de bactéries potentiellement utilisables. Dans ce contexte, la ciprofloxacine semble l'antibiotique de choix pour la majorité des agents bactériens impliqués. Secondairement, selon le germe identifié, sa sensibilité aux antibiotiques, des modifications thérapeutiques sont possibles. Au traitement curatif du malade s'associe pour certaines maladies une prophylaxie post-exposition.

Dans certaines formes graves ou certaines localisations (exemple : localisation méningée au cours du charbon ou de la peste) chez des malades hospitalisés, le traitement curatif peut ne pas suivre le schéma général et peut nécessiter des associations d'antibiotiques, des doses plus élevées ou des durées de traitement plus longues que celles généralement préconisées.

Les antibiotiques recommandés dans les protocoles suivants sont prescrits dans des situations particulières d'exposition potentielle ou avérée à un agent biologique. Le cadre de leur Autorisation de Mise sur le Marché peut ainsi ne pas être toujours respecté dans ce contexte de maladie grave, potentiellement mortelle. En l'absence d'alternative thérapeutique d'efficacité équivalente et validée, la balance bénéfice/risque considérée comme favorable justifie leur prescription.

Critères de choix utilisés aux niveaux européen et français

Les critères choisis au niveau européen comportent des similitudes avec ceux utilisés au plan français ; cependant, certains points doivent être précisés :

- critères de disponibilité de produits ainsi que considérations logistiques pris en compte lors de l'élaboration des recommandations nationales alors que ces éléments n'ont pas été retenus dans le processus décisionnel européen des choix thérapeutiques ;
- Autorisations de Mise sur le Marché de certains médicaments différant entre états, rendant le texte européen non semblable à quelques Résumés des Caractéristiques des Produits nationaux.

Ces différences expliquent des divergences d'information entre les fiches nationales de protocole thérapeutique et les recommandations européennes.

L'introduction du document communautaire évoque la co-existence de recommandations nationales et européennes en expliquant les motifs de leurs disparités et incite le lecteur à se référer aux recommandations nationales.

Les recommandations européennes sont disponibles sur les sites internet de la Commission Européenne de Bruxelles et de l'EMA, respectivement aux adresses suivantes : http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/index_en.htm et www.emea.eu.

ANNEXE

Les « Centers for Disease Control » (CDC) d'Atlanta ont réparti les agents biologiques en trois catégories A, B et C. Cette classification hiérarchisée prend en compte la facilité de dissémination, la transmission inter-humaine, la mortalité, les conséquences en terme de santé publique et de perturbation sociale, les exigences en termes de diagnostic et de surveillance. La classe A correspond à la catégorie prioritaire en fonction des critères pré-cités. Par définition, la liste des agents inscrits en classe A est exhaustive, celle des autres classes n'est qu'indicative.

Cette classification est actualisée selon l'évolution des connaissances.

D'après une publication de Février 2002, le CDC propose la classification suivante :

| Agents biologiques | Maladie |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie A | |
| <i>Variola major</i> | Variole |
| <i>Bacillus anthracis</i> | Charbon |
| <i>Yersinia pestis</i> | Peste |
| <i>Clostridium botulinum</i> (toxines botuliques) | Botulisme |
| <i>Francisella tularensis</i> | Tularémie |
| Filovirus et Arenavirus (par exemple, virus Ebola, virus Lassa) | Fièvres hémorragiques virales |
| Catégorie B | |
| <i>Coxiella burnetii</i> | Fièvre Q |
| <i>Brucella</i> spp. | Brucellose |
| <i>Burkholderia mallei</i> | Morve |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i> | Mélioïdose |
| alphavirus (virus de l'encéphalite équine du Venezuela, virus de l'encéphalite équine de l'est et de l'ouest) | Encéphalite |
| <i>Rickettsia prowazekii</i> | Typhus |
| Toxines (par exemple, ricine, entérotoxine B staphylococcique, toxine epsilon de <i>Clostridium perfringens</i>) | Syndromes toxiques |
| <i>Chlamydia psittaci</i> | Psittacose |
| Agents biologiques d'origine alimentaire (par exemple, <i>Salmonella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> spp.) | |
| Agents biologiques transmis par l'eau (par exemple, <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>) | |
| Catégorie C | |
| Par exemple, virus Nipah, Hantavirus | |