

Anthrax

Infections liées à *Bacillus anthracis*

Pr C. Michelet

Maladies Infectieuses et Tropicales

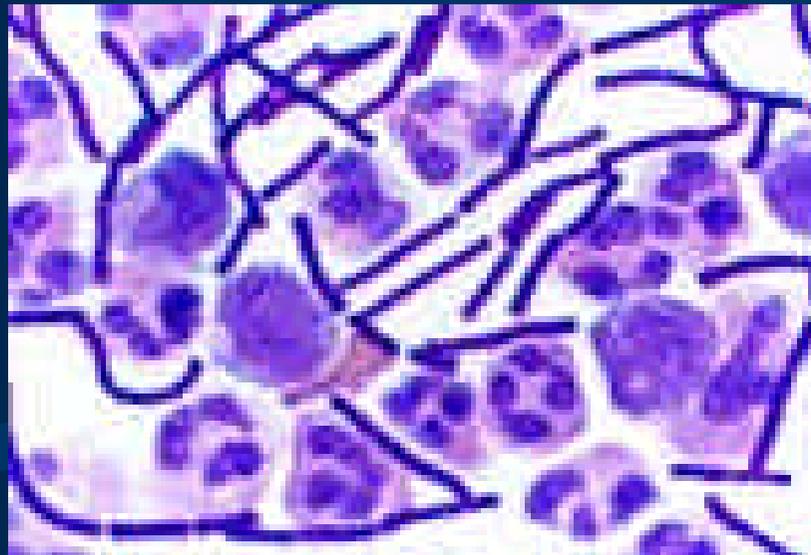
Rennes

Anthrax et Bio-terrorisme

- Accessibilité au niveau guerre biologique
 - Culture et aérosolisation de spores faciles avec des connaissances minimales en biologie
 - Facile à modifier (inclusion de caractères de résistance)
- Méthode de diffusion
 - Par voie aérienne
 - aérosol (avec dispersion importante, Sverdlovsk)
 - Poudre contaminée (contamination de surface, enveloppe)
- Potentiel épidémique
 - Nul (pas de contamination inter-humaine)
- Taux d'attaque
 - 25 à 50 %

Bacillus anthracis

- 2 formes
 - Spores :
 - 2 à 5 μ , Forme de résistance, peut survivre > 100 ans dans les sols
 - Bacille à Gram positif après germination



Charbon « Historique »

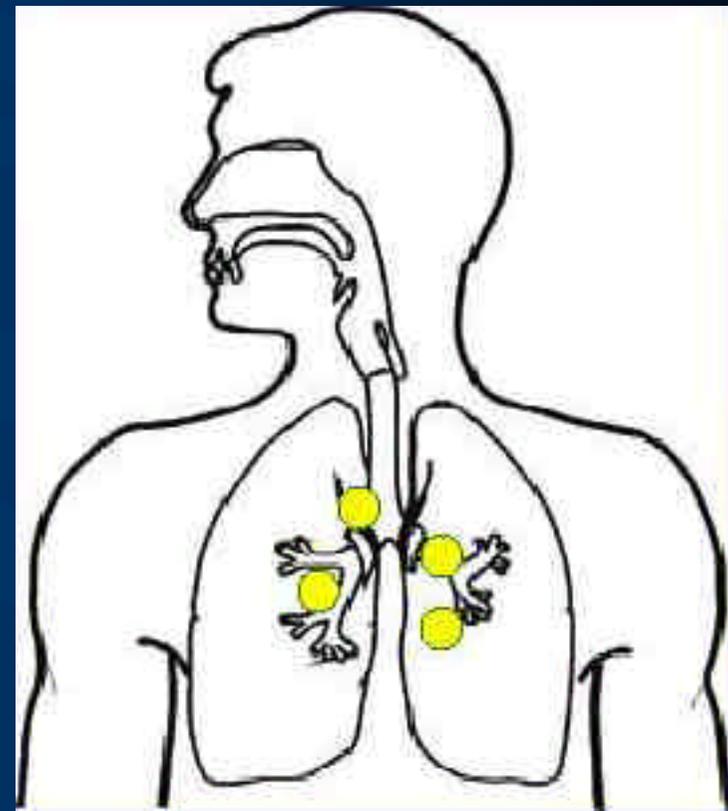
- Infection des animaux dans les champs contaminés par le charbon
- Contamination humaine :
 - à partir de produits animaux
 - Laine, poudre d'os ou de sang, peau de chèvre
 - Ingestion de viande
 - Pas de contamination inter-humaine
- Maladie professionnelle
 - Trieurs de laine, crins, matelassiers, cardeurs de laine

Formes cliniques

- Respiratoire
 - Forme historique : inhalation de spores à partir de la manipulation de la laine
 - Forme du bio-terrorisme (aérosols de spore)
- Cutanée
- Digestive

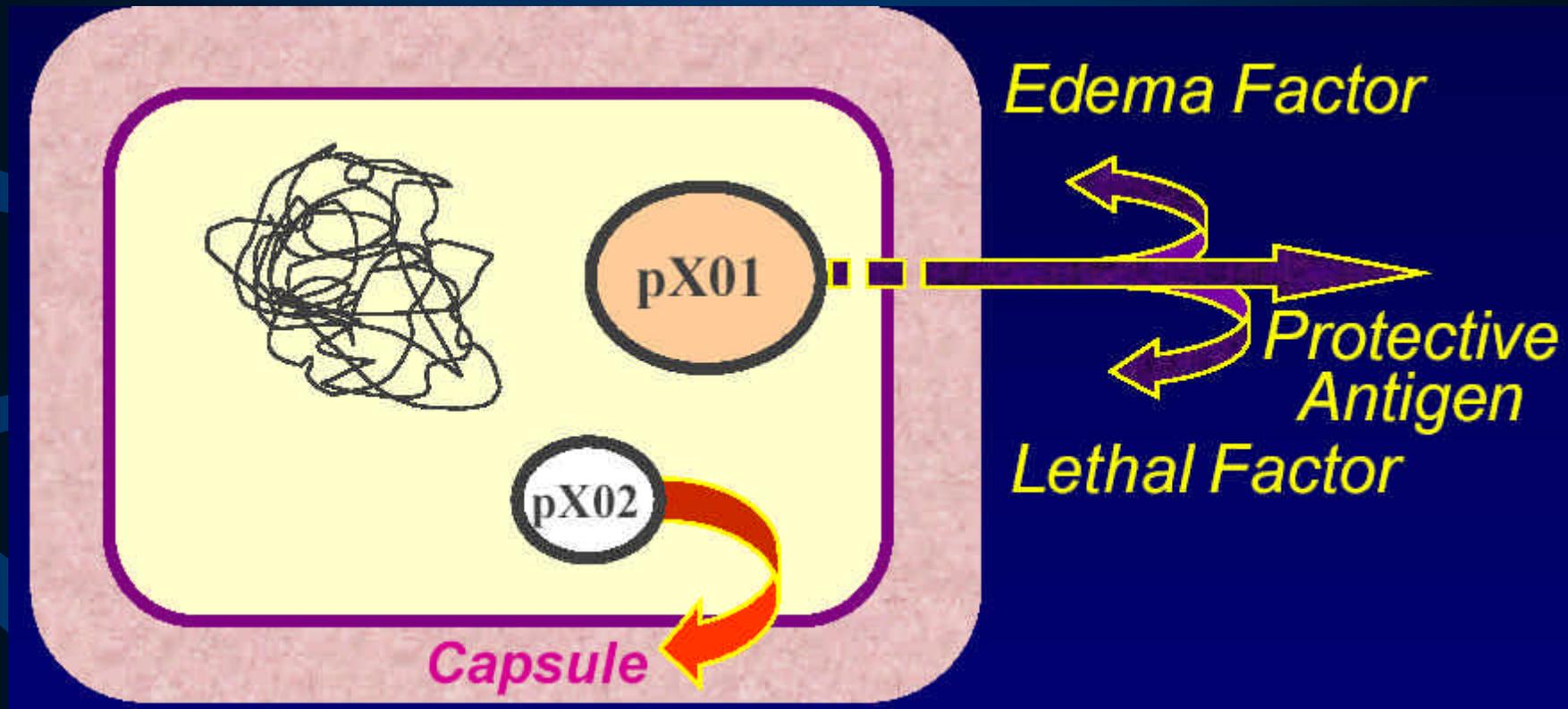
Forme respiratoire

- Inhalation de spores
- Incubation 2 -6 jours (1-60 j)
- Spores phagocytées par les macrophages et transportées dans les ganglions médiastinaux et péri-bronchique
- Les spores donnent les formes végétatives de *B. anthracis*



Physiopathologie de l'anthrax

rôle létal des toxines



Inhibe la phagocytose

N engl. J. Med 1998

Physiopathologie (2)

- A partir des ganglions
 - Dissémination des toxines dans la circulation général
 - Provoque
 - Hémorragies
 - Œdème
 - Nécrose
 - Choc septique
 - Stade irréversible et mortel

Forme respiratoire, clinique évolue en 2 phases : phase 1

- Début insidieux
 - Malaise
 - Fébricule
 - Toux non productive
 - Radiographie
 - Élargissement du médiastin
 - Épanchement pleural fréquent
 - Pas d'infiltrat pulmonaire
 - Scanner
 - adénopathies
- Rémission transitoire

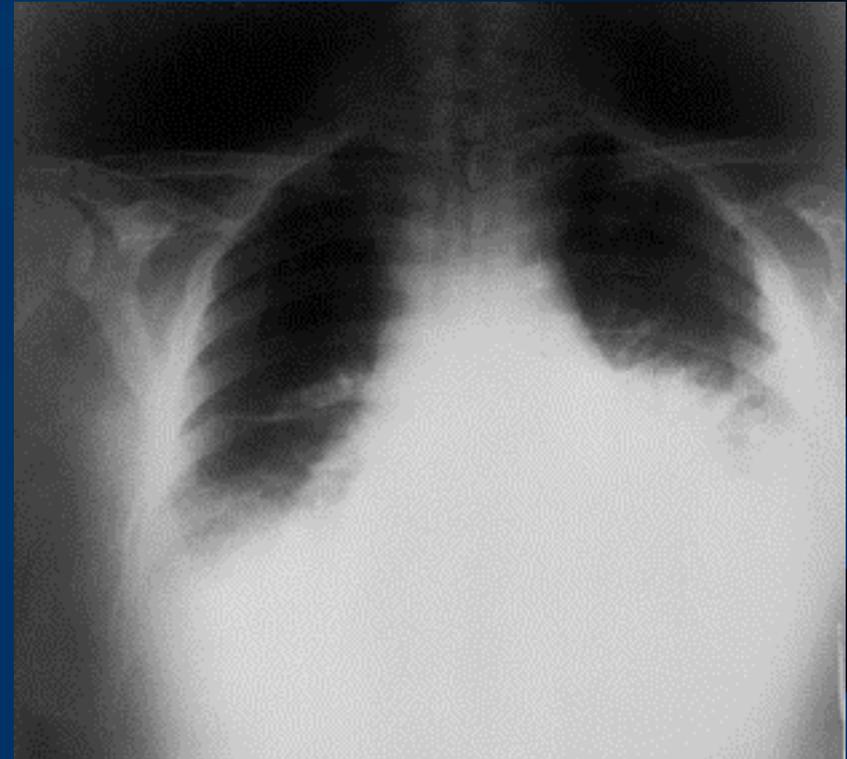


Source : Emerging Infectious Diseases 2001,7:9



Présentation radiologique

- Epanchement pleural
 - quasi constant (11/11 patients US, 2001)
 - Ponction : liquide hémorragique
- +/- élargissement médiastinal



(Emerging infect Diseases 2001,7:993)

Diagnostic différentiel, phase initiale

- 1 – Avec les virus respiratoire
 - Grippe, adénovirus, myxovirus
 - Présence habituelle de dyspnée, de vomissements au cours du charbon, absence de signe d'infection de la sphère ORL
- 2 – Infections bactérienne
 - Tuberculose
 - Pneumopathies à germe atypique
- 3 – autres affection pulmonaire
 - Lymphome, sarcoïdose
- Nécessité d'évoquer le diagnostic très rapidement

TABLE 1. Symptoms and signs of inhalational anthrax, laboratory-confirmed influenza, and influenza-like illness (ILI) from other causes

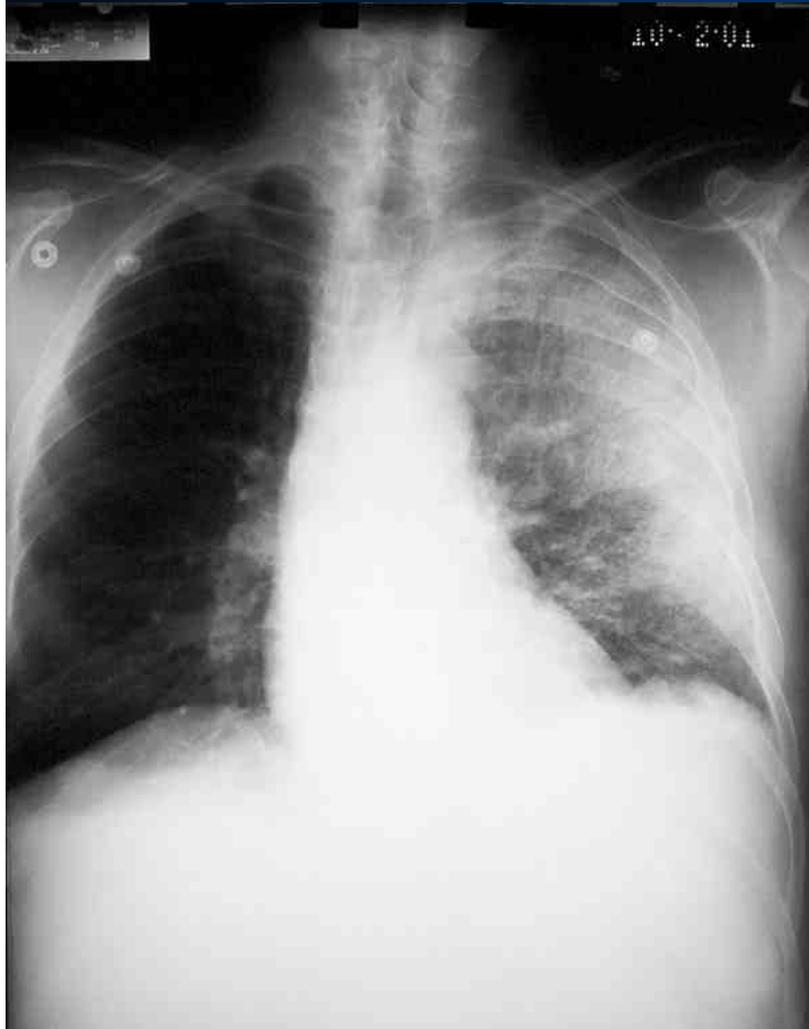
Symptom/Sign	Inhalational anthrax (n=10)	Laboratory-confirmed influenza	ILI from other causes
Elevated temperature	70%	68%–77%	40%–73%
Fever or chills	100%	83%–90%	75%–89%
Fatigue/malaise	100%	75%–94%	62%–94%
Cough (minimal or nonproductive)	90%	84%–93%	72%–80%
Shortness of breath	80%	6%	6%
Chest discomfort or pleuritic chest pain	60%	35%	23%
Headache	50%	84%–91%	74%–89%
Myalgias	50%	67%–94%	73%–94%
Sore throat	20%	64%–84%	64%–84%
Rhinorrhea	10%	79%	68%
Nausea or vomiting	80%	12%	12%
Abdominal pain	30%	22%	22%

MMWR, 2001, 50: 984-6

Anthrax respiratoire : 2ème phase

- Phase d'état (dissémination de la toxine)
 - détresse respiratoire avec
 - Hémorragies médiastinales
 - Dissémination hématogène
 - Méningite (50 %)
 - Augmentation rapide de l'épanchement pleural (hémorragique)
- Evolution
 - Mortalité
 - Sans traitement: 95 %, décès rapide en 1 à 5 jours
 - si traitement débuté après le début des symptômes : 80 % (45 % dans l'épidémie US)

Anthrax : cas N°2 : pas d'élargissement médiastinal. Diagnostic de pneumonie



Anthrax : diagnostic

- Difficile en dehors d'un contexte d'attaque bio-terroriste
 - Ecouvillonnage nasal, sécrétions bronchiques (spores)
 - Hémocultures:
 - bacilles à Gram positif (Tardif)
 - Souvent considéré comme germe de contamination
 - Liquide pleural
 - Biopsies ganglionnaires
 - Liquide céphalo-rachidien

Anthrax (diagnostic)

- 1 - Culture rapide en bouillon (étape préalable pour les prélèvements respiratoires)
 - Identification du Bacille Gram +, mobile
 - Confirmation en immunofluorescence direct ou PCR
- 2 – Mise en évidence de l'ADN *B. anthracis* par amplification génomique (PCR)
 - Surtout si antibiotique préalable (plèvre, sang, LCR)
- 3 – Mise en évidence sur un fragment de tissu d'antigène de capsule et de paroi spécifique en immuno-histochimie
- 4 – Mise en évidence d'Anticorps dirigé contre l'antigène protecteur de la toxine de l'anthrax



Définition de l'anthrax

•Cas confirmé

–Atteinte viscérale compatible (pulmonaire, cutanée, gastro-intestinale)

–Confirmation bactériologique de *B. anthracis* à partir d'un prélèvement biologique habituellement stérile

–ou mise en évidence d'arguments biologique indirects (2 types de tests)

•Cas suspect

–Clinique d'anthrax compatible sans diagnostic alternatif

–Pas d'isolement de *B. anthracis*, mais avec

•Données biologiques évoquant *B. anthracis* (sérologie)

•Ou une exposition prouvée à *B. anthracis*

Anthrax pulmonaire, US 2001

	âge	statut	Type de prélèvement Pour le diagnostic	Résultats prélèvements +
1	73	vivant	- Biopsie plèvre - Sang	- IHA - sérologie +
2	63	décédé	PL	Culture +
3	56	vivant	- Ponction pleurale - Sang	- cytologie des cellules + IHA - PCR + et sérologie +
4	43	vivant	- Ponction pleurale - Biopsie bronchique - Sang	- IHC + - IHC + - Et sérologie +
5	56	vivant	- hémoculture	positive
6	55	décédé	- hémoculture	positive
7	47	décédé	- hémoculture	positive
8	56	vivant	- hémoculture	positive
9	59	vivant	- hémoculture	positive
10	94	décédé	- hémoculture	positive
11	61	décédé	- Ponction pleurale - hémoculture	- culture positive - positive

Forme cutanée

Papule → Vésicule → Escarre noirâtre
au centre



Anthrax cutané : évolution

Vesicle
development
Day 2



Day 4



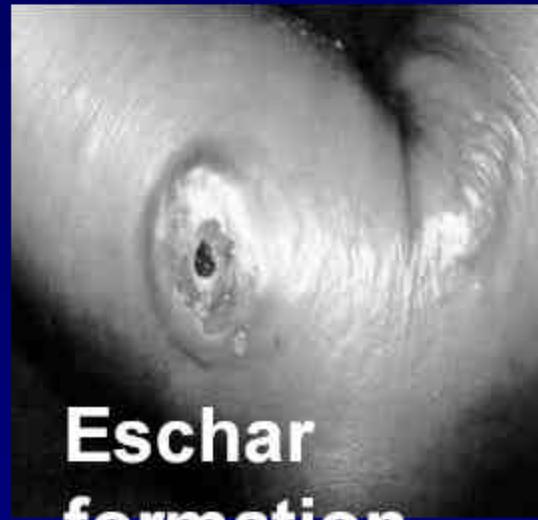
Day 6



Day 10



Eschar
formation



Selon D. Stephens, CDC

Forme Cutanée : diagnostic

- Forme cutanée
 - Culture du contenu de la vésicule ou de l'exudat
 - Hémoculture
 - Biopsie
 - PCR
 - Sérologie / IF ou immunohistochimie

Forme digestive

- Survient après ingestion de *Bacillus anthracis*
- Toxi-infection alimentaire
 - Douleurs abdominales, hémoptysie
 - Diarrhée
 - Fièvre, syndrome septicémique
- Forme oropharyngée
 - Ulcération pharyngée + adénopathies cervicales et Fièvre

Traitement

Sensibilité de *B. anthracis* aux antibiotique (US, 2001)

Antibiotique	CMI mg/l	Antibiotique	CMI mg/l
Pénicilline	$\leq 0,06 - 0,12$	chloramphenicol	4
Amoxicilline	$\leq 0,06$	Rifampicine	0,06
ciprofloxacine	$\leq 0,06$	Clarithromycine	0,25
Doxycycline	$\leq 0,03$		
Tétracycline	$\leq 0,06$	Ceftriaxone	16
Clindamycine	$\leq 0,5$	azithromycine	2
Vancomycine	1 - 2		

Possibilité d'insertion de gène de résistance et de pénicillinase inducible

Traitement curatif

- Adulte
 - Ciprofloxacinine
 - Perfusion de 60 minutes 400 mg/12h
 - Relais per os dès que possible 500 mg/12h
 - Ou ofloxacinine
 - Perfusion de 30 minutes 400 mg/12h
 - Relais per os dès que possible 400 mg/12h
 - Ou doxycycline
 - Perfusion de 60 minutes 200 mg dose de charge , 100 mg/12h
 - Relais per os dès que possible 100 mg/12h
 - Alternative
 - Amoxicilline IV 3g/24h si sensible après isolement

Traitement curatif

- Enfant < 15 ans
 - Ciprofloxacine
 - Perfusion de 60 minutes 5 à 7,5 mg/kg/12h
 - Relais per os dès que possible 2à à 30 mg/kg/j
 - Ou doxycyline
 - Perfusion de 60 minutes 4 mg/kg/J en 2 injections
 - Relais per os dès que possible 2mg/kg/12h
 - Alternative
 - Amoxicilline 80 mg/kg/J en 3 injections ou prises orales si sensible après isolement

CAT devant un colis suspect de contamination

- Immédiatement pour les personnes exposées
 - Reposer immédiatement l'enveloppe et de ne plus la manipuler.
 - Fermer les ouvertures de la pièce où l'enveloppe a été déposée (fenêtres notamment)
 - Arrêter la ventilation ou la climatisation
 - Les personnes présentes dans la pièce doivent quitter celle-ci sans délai, donner l'alerte (services de police, gendarmeries, pompiers) et se regrouper.

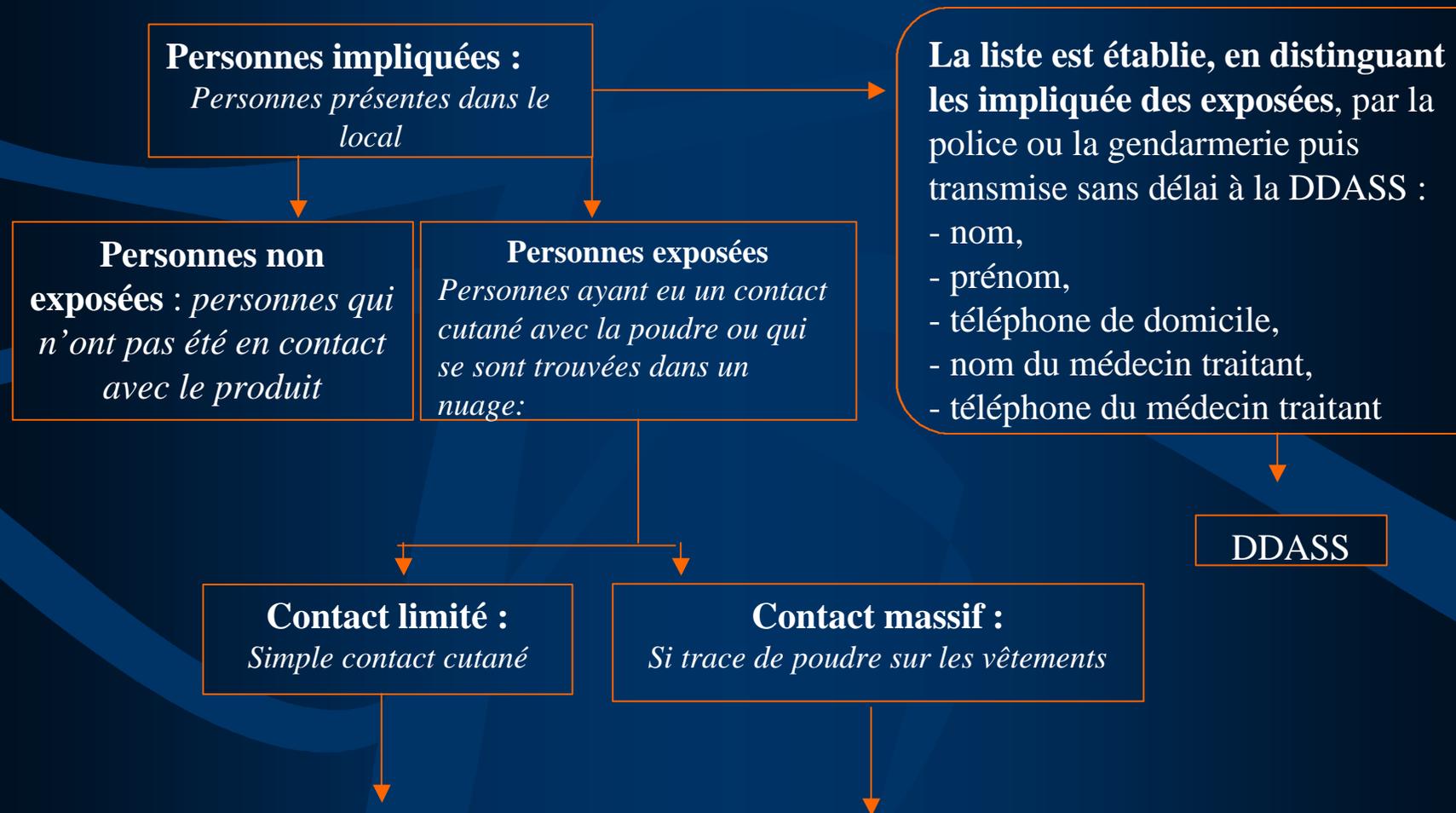
Procédure devant une enveloppe suspecte

- CAT pour l'expédition du colis suspect
 - Prendre l'enveloppe sans l'ouvrir si cela n'est pas fait avec des gants une pince
 - Insertion dans un sac étanche type congélation fermé,
 - Placement du sac dans un récipient étanche (type Tupperware ou bocal) renforcé par du ruban adhésif,
 - Installation de l'ensemble dans un emballage type glacière.

Procédure devant une enveloppe suspecte

- Les forces de police ou de gendarmerie
 - Instaure un périmètre de sécurité durant le temps de l'intervention.
 - Durant l'enlèvement du produit, les locaux devront être évacués.
 - S'assure que les prélèvements sont correctement emballés et se charge de leur transport :
 - le centre d'étude du Bouchet (CEB) (91) pour zones de défense de Paris, Rennes, Lille, Metz
 - le centre de recherche et d'études du service de santé des armées (CRSSA) (38) pour zones de défense de Lyon, Bordeaux, Marseille.

Prise en charge des personnes impliquée



Prise en charge des personnes impliquées (2)

Contact limité :

Simple contact cutané

- **Lavage** des mains, du visage et toute partie du corps directement exposée à l'eau et au savon
- **en cas de lésion cutanée visible**, laver la zone contaminée avec un antiseptique bactéricide et rincer

Contact massif :

Si trace de poudre sur les vêtements

- **déshabillage** des vêtements superficiels
- **vêtements enfermés** dans un double sac (type sac-poubelle) clos et étiqueté
(Les personnes gardent avec elles leurs papiers d'identité et leurs effets de valeurs.)
- **douche** à l'eau pas trop chaude avec savon et shampooing (ni brosse, ni détergent, ni désinfection, ni eau de javel)

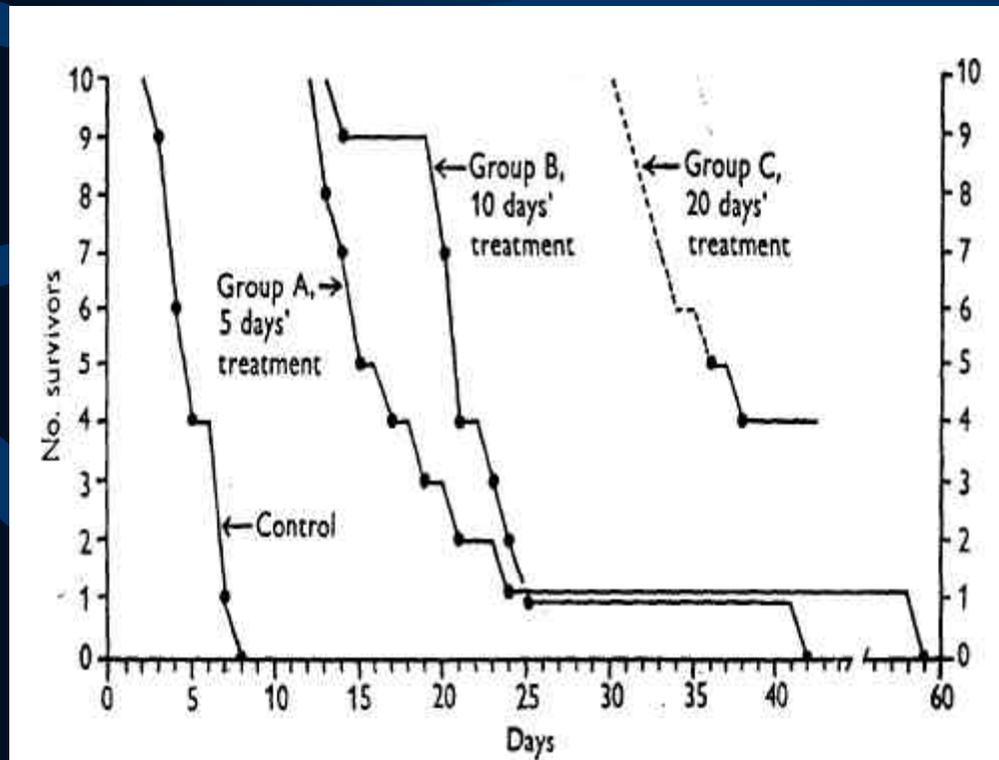
HOPITAL :

- Évaluer les facteurs d'exposition
- Recherche des contre indications aux antibiotiques
- Prélèvement naso-pharyngé à la recherche du *bacillus anthracis* ?
- Prescription éventuelle d'antibiotique si risque important
- Surveillance ultérieure (sous antibiotique, survenue d'un syndrome infectieux, résultat de l'examen de la poudre)

**DECISION
THERAPEUTIQUE**

Traitement post-exposition

Persistance de spores dans les tissus et possibilité de germination des spores à l'arrêt du traitement antibiotique précoce (Barnes JM, J Path Bact 1947, 59:113)



Henderson DW, Peacock S, Belton FC.
Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey.

J Hygiene 1956; 54: 28-36. Dose infectante 4 à 8 LD₅₀ (LD₅₀ = 50 000 spores)

Durée de traitement : 60 jours

Fiche d'évaluation type

Contact avec le produit suspect

Objet suspect : resté fermé sans échappement de poudre ☞, ouvert ☞

Cutané : (C)

- C1 - A touché au contenant (enveloppe) et non au contenu (poudre) ☞
- C2 - A touché au contenant et/ou contenu ☞
- C3 - Présence de lésions cutanées au niveau des mains ☞
- C4 - Risque de contact entre les doigts non décontaminés et le visage ☞
- C5 - Infection rhinopharyngée actuelle ☞,
- C6 - Aucun contact avec le produit ☞,

Risque d'inhalation (I)

- I1 – Le produit a été déballé avec possibilité d'aérosolisation dans la pièce
 - I1a : a reçu des particules sur vêtements, parties découvertes ☞,
 - I1b : n'a pas reçu de particules sur vêtements, parties découvertes ☞,
 - I1c : ne sait pas ☞,
- I2 - Aucun contact avec le produit ☞,
- I3 – s'est trouvé loin du produit (> 1 m) ☞,
- I4 – A pu inhaler des spores ☞, (aérosol, a touché le produit et a mis ses doigts au visage, produit suspect a été secoué avec émission de particules, de poudre..)

Conduite thérapeutique

- Instauration du traitement :

Non ☞,

Oui : ☞, (cas de figure A3, A4, I3, I4)

- Traitement reçu :

ciflox ☞, oflocet ☞,

doxycycline ☞,

Amoxicilline ☞

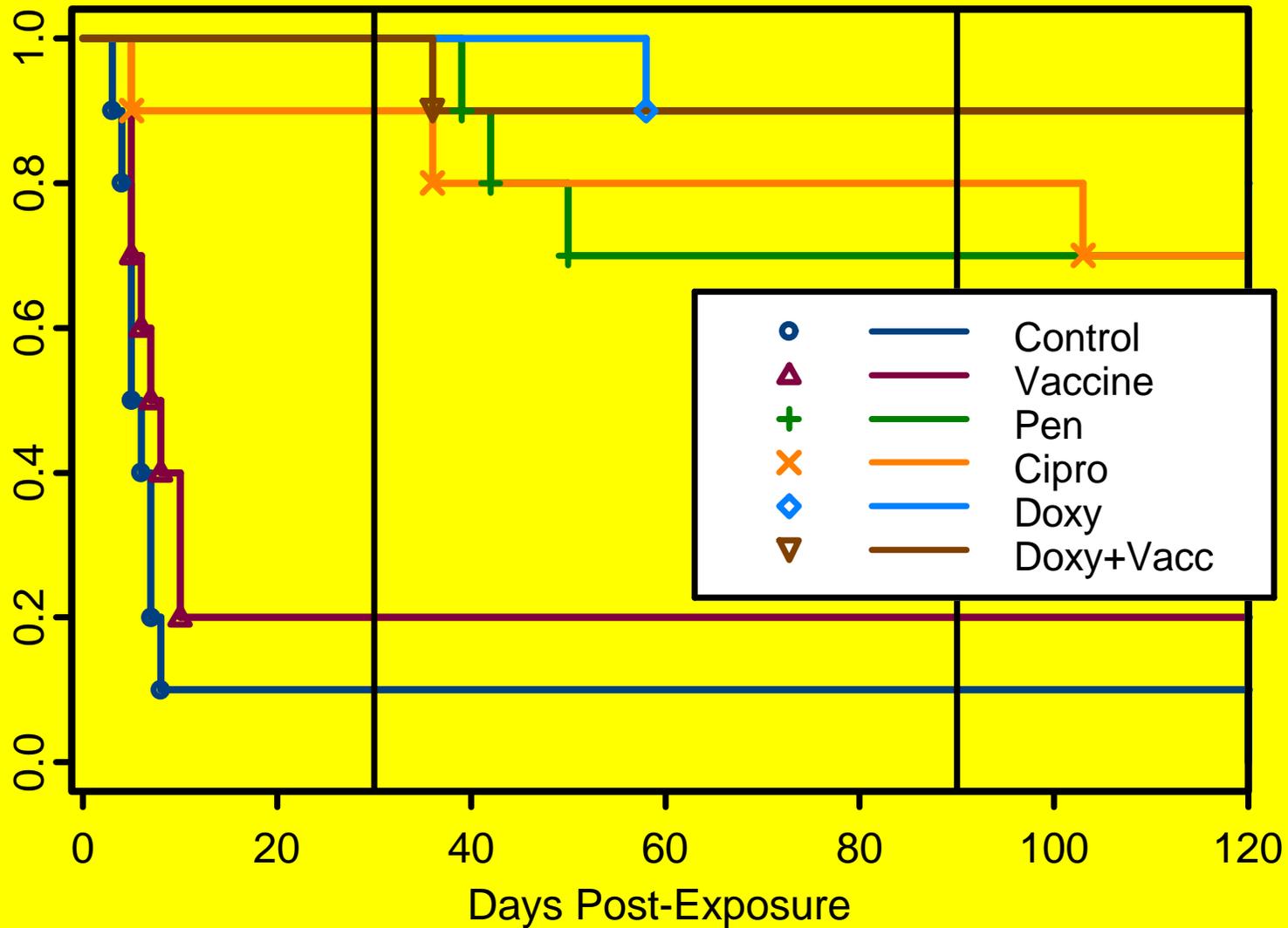
- Prélèvement nasal effectué :

Non ☞,

Oui : ☞, résultat :

Exposition avérée à *B. anthracis*

- Si exposition avérée au charbon, 8 semaines
 - Ciflox: (y compris enfant et grossesse)
 - PO: 500 mg/12h adulte, 20 à 30 mg/kg/j si < 15 ans
 - Oflocet
 - PO: 400 mg/12h
 - Tavanic
 - PO: 500 mg/24h
 - Doxycycline
 - PO: 100 mg/12h
 - Alternatives chez souches sensibles
 - Amoxicilline: 1 g/8h adulte, 80 mg/kg/j si < 15 ans



Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML, et al. Postexposure prophylaxis against experimental inhalational anthrax. *J Infect Dis* 1993;167: 1239-42. (Aérosol de 8 LD50)

Tolérance et observance d'une prophylaxie

- Exemple américains
 - Proposition d'une prophylaxie à 10 000 personnes
 - Entre 8 octobre et le 25 novembre 2001
 - 6 sites

Adhérence au traitement PE

	10-14J	30J
FL (n= 1000/1149)	70%	45%*
NJ (n= 1529/1129)	74%	67%
DC-postal (n= 2437/2510) ¹	98%	88%
DC-Capitol (n=369/1200) ²	--	88%
NY (n= 1786/3714) ³	48%	40%

* Adherence pour le groupe   haut risque = 70%

Nb   haut risque (1) 2510, (2)75, (3) 120

Pas de différence entre doxycycline et ciprofloxacine

Effets secondaires rapportés (tous les sites)

	Ciprofloxacin (n=3856)	Doxycycline (n=232)
effets gastrointestinaux importants	19%	13%
Malaise, vertiges	13%	7%
Douleurs thoracique, reflux	6%	8%
Rash prurit	6%	5%
Requière suivi clinique	2%	5%
Requière hospitalisation	0	0
Arrêt de l'antibiotique du fait de l'effet secondaire	3%	3%