

Charbon (Anthrax)

Actualisation : Décembre 2001

Pierre Moine
CHU de Lariboisière

Depuis le 4 Octobre 2001, 22 cas confirmés de maladie du charbon (selon les définitions publiées par le CDC) sont rapportés aux Etats Unis d'Amérique : 11 formes inhalées respiratoires et 11 formes cutanées. La majorité des cas sont survenus dans des sites postaux ou des bureaux de presse où des lettres contaminées ou présumées contaminées ont été ouvertes, transportées ou manipulées. Les investigations sur 2 cas (deux formes respiratoires à New-York et dans le Connecticut) n'ont pas cependant permis jusqu'à présent de retrouver d'évidence de contamination par les spores de *Bacillus anthracis* à domicile, sur le site de travail des patients ou ailleurs. La source d'exposition n'est donc pas connue dans ces deux cas. Cinq patients sont décédés. Les souches *B. anthracis* sont identiques dans tous les cas (caractéristiques génétiques et antibiogramme).

Considérations cliniques

La forme inhalée respiratoire est caractérisée par une évolution biphasique. La symptomatologie initiale est de type grippal non spécifique. Les diagnostics différentiels (*rhinovirus*, VRS, *adenovirus*, *virus parainfluenza* et *influenza*, *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, voire *Streptococcus pneumoniae*) sont multiples. Des éléments cliniques ou radiographiques pourraient-ils permettre une orientation diagnostique plus rapide ? Les rhinorrhées et la congestion nasale sont deux symptômes très fréquents du syndrome grippal. Sur 11 patients atteints d'une forme inhalée respiratoire de la maladie du charbon, 1 seul présentait une rhinorrhée. A l'inverse, les nausées et vomissements, rares dans la symptomatologie du syndrome grippal (évalué à 12%), étaient présents chez 8 des patients atteints d'une forme inhalée respiratoire de la maladie du charbon. 10 patients présentaient par ailleurs des anomalies radiographiques à l'admission: 7 un aspect élargi du médiastin, 7 un infiltrat parenchymateux et 8 un épanchement pleural. La très grande majorité des syndromes grippaux ne présentent pas de symptomatologie radiographique.

Lorsque les patients n'avaient pas eu d'antibiothérapie préalable, les hémocultures étaient systématiquement positives y compris pendant la phase non spécifique de type grippale. Des modèles animaux chez le primate avaient déjà observé des bactériémies très précoces bien avant la phase fulminante de la maladie. A l'inverse, sous traitement antibiotique efficace, les hémocultures se négativent très rapidement.

L'âge médian des 11 patients atteints d'une forme inhalée respiratoire de la maladie du charbon est 56 ans (range: 43 - 94 ans) ; 7 patients sont de sexe masculin. La période d'incubation (lorsqu'elle peut être déterminée) est de 7 jours (intervalle: 5-11 jours). A l'heure actuelle, six des 11 patients ont survécu. Pour ces six patients, le diagnostic a été évoqué et donc diagnostiqué très précocement.

Sensibilités aux agents antimicrobiens des souches de *Bacillus anthracis* isolées

Ces résultats concernent 11 souches de *B. anthracis* isolées en Floride, dans la ville de New-York et le district de Columbia. Les seuils de sensibilité pour l'interprétation des CMI pour *Bacillus anthracis* ne sont pas déterminées par le NCCLS « National Committee for Clinical Laboratory Standards ». Les seuils utilisés pour *Staphylococcus* species ont été alors utilisés. Les sensibilités aux différents agents antimicrobiens sont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1. Sensibilités des souches de *Bacillus anthracis* isolées

	CMI (mg/L)	Sensibilités
ciprofloxacine	≤0.06	S
doxycycline	≤0.03	S
chloramphenicol	4	S
clindamycine	≤0.5	S
tétracyclines	0,06	S
rifampicine	≤0.5	S
vancomycine	1-2	S
pénicilline	≤0.06-0.12	S
amoxicilline	≤0.06	S
imipenem/meropenem	≤0.12	S
clarythromycine	0.25	S
azithromycine	2	± S
ceftriaxone	16	I
érythromycine	1	I

Le NCCLS n'ayant pas défini pour la ceftriaxone de seuil de sensibilité interprétatif pour *Staphylococcus* species, les seuils définis pour les bacilles à gram négatif ont été utilisés. Les CMI obtenues pour la ceftriaxone montrent l'existence d'une céphalosporinase. Des travaux additionnels ont confirmé l'existence de cette céphalosporinase classe B et suggéré aussi l'existence d'une pénicillinase inductible, deux bêtalactamases fréquemment retrouvées chez les souches « sauvages » de *Bacillus anthracis*. Ces bêtalactamases peuvent potentiellement diminuer l'efficacité des pénicillines, ce d'autant que l'inoculum bactérien est important. Les faibles concentrations intracellulaires atteintes sont un autre élément de potentielle moindre efficacité des pénicillines sur *Bacillus anthracis*. Les pénicillines, y compris l'amoxicilline, ne sont donc dans ces conditions pas recommandées en traitement initial de la maladie du charbon. Par contre, l'amoxicilline à fortes doses reste un élément important de l'arsenal prophylactique après exposition, notamment chez l'enfant du fait des potentiels effets secondaires de la cirprofloxacine et de la doxycycline.

Traitement de la maladie du charbon

La ciprofloxacine ou la doxycycline restent les antibiotiques de choix du traitement de la maladie du charbon. La voie intraveineuse (i.v.) est préconisée dans les formes inhalées respiratoires, intestinales et oropharyngées, et cutanées avec signes systémiques, œdème extensif ou lésions craniofaciocervicales (ce d'autant qu'il s'agit d'un jeune enfant ; la voie i.v. est recommandée même pour une forme cutanée simple chez l'enfant < 2 ans). En cas de méningite associée, la ciprofloxacine doit être préférée à la doxycycline pour une meilleure diffusion neuroméningée. Une bi- voire tri-thérapie antibiotique est actuellement utilisée. Cette approche thérapeutique est totalement empirique. Les antibiotiques associés sont choisis selon les résultats de l'antibiogramme. Sur les souches actuelles, la rifampicine, la vancomycine, le chloramphénicol, la clindamycine, la clarythromycine, voire l'imipenem et l'amoxicilline peuvent être utilisés associés à la ciprofloxacine et/ou la doxycycline. Les triples associations les plus utilisées ont été : ciprofloxacine, rifampicine et vancomycine ou ciprofloxacine, rifampicine et clindamycine.

Après amélioration clinique, la voie orale pourra relayer la voie i.v. ; ce relais ne paraît pas conseillé pour les formes intestinales. Une mono- ou bithérapie sera utilisée, incluant la ciprofloxacine ou la doxycycline. Ce relais est plutôt préconisé après 14 à 21 jours de traitement i.v. pour les formes inhalées respiratoires et après 7 à 10 jours pour les formes cutanées non compliquées. Le traitement antibiotique optimal par voie orale n'est pas connu. Certains des patients des événements récents ont bénéficié de l'association ciprofloxacine-rifampicine. Dans tous les cas, la durée du traitement d'une maladie du charbon sera de 60 jours afin de systématiquement protéger contre le risque de germination de spores résidentes dans l'appareil respiratoire.

Antibioprofylaxie

Soixante (60) jours de traitement prophylactique ont été préconisés afin de prévenir la forme respiratoire inhalée chez toute personne potentiellement exposée à un aérosol de *Bacillus anthracis* : 1) présence d'un cas confirmé de forme inhalée respiratoire sur un site (la prophylaxie est recommandée pour les employés sur le site mais aussi pour tous les visiteurs ayant passé au moins 1 heure sur le site sur une période de 60 jours précédant le diagnostic du premier cas local); 2) prélèvements d'environnement positifs à *Bacillus anthracis* sur un ou plusieurs sites où une aérosolisation aurait pu survenir (sites successifs, trajets des lettres contaminées); 3) exposition sur un site contaminé connu par un aérosol de *Bacillus anthracis* (par l'ouverture d'une lettre par exemple) ; 4) Autres types d'exposition (personnel de santé amené à des investigations sur site par exemple).

Le choix de l'agent antimicrobien prophylactique doit tenir compte de la sensibilité du germe, de l'efficacité de l'antibiotique, des effets secondaires et contre-indications potentielles, du coût et du risque de sélection de souches bactériennes communautaires résistantes. De ce fait essentiellement, le choix de la doxycycline paraît préférable. Un traitement prophylactique n'est pas indiqué pour prévention d'une forme cutanée de la maladie du charbon, chez le personnel hospitalier en charge ou en contact avec des patients malades, ni chez le personnel réalisant une autopsie d'un patient malade si les précautions et procédures d'isolement sont respectées. Chez l'enfant, du fait des effets secondaires potentiels de la ciprofloxacine et de la doxycycline, l'amoxicilline à fortes doses reste une option de l'arsenal prophylactique. Il en est de même chez la mère allaitant. Dans ce cas très spécifique, l'American Academy of Pediatrics considère néanmoins que la ciprofloxacine ou les tétracyclines (incluant la

doxycycline) pourraient être utilisées du fait des faibles concentrations absorbées par l'enfant. Cependant, les conséquences et effets secondaires d'une utilisation prolongée ne sont pas connues dans ce contexte.

Effets secondaires

Les effets secondaires de la ciprofloxacine et de la doxycycline sont bien connus. Néanmoins, très peu de données concernant des traitements de durée prolongée sont rapportées. Depuis début octobre, environ 32000 personnes potentiellement exposées ont eu une antibioprofylaxie débutée. Pour 5000 d'entre elles, une durée totale de 60 jours a été recommandée secondairement. En Floride, 1132 personnes ont bénéficié d'une antibioprofylaxie de 60 jours. 970 (86%) ont reçu de la ciprofloxacine. Après 14 jours de traitement, 797 (86%) des 1000 patients pour lesquelles des informations sont disponibles prennent encore leur traitement. Une enquête sur les effets secondaires potentiels de l'antibioprofylaxie à J14 a pu être réalisée chez 490 (62%) de ces 797 patients. 95 patients (19%) rapportent un ou plusieurs symptômes suivants: prurit, troubles respiratoires, oedème de la face ou oedème cervical, et autres manifestations de type anaphylactique. Six de ces patients ont dû arrêter leur traitement et 2 ont été hospitalisés. Dans le New Jersey, la ville de New-York et le district de Columbia, 8424 postiers ont été considérés potentiellement à risque. 3863 ont été finalement mis sous traitement antibioprofylactique : 3428 (89%) sous ciprofloxacine et 435 (11%) sous un autre traitement antibiotique pour contre-indication à la ciprofloxacine (doxycycline (n = 232 (6%)) ou amoxicilline (1%)). Les effets secondaires plus détaillés sont rapportés dans le Tableau 2. Aucun effet secondaire n'a ici nécessité d'hospitalisation. Ces taux de complications sont tout à fait comparables aux taux habituellement rapportés pour des traitements par ciprofloxacine quelle que soit l'indication. Les longues durées de ces traitements ne semblent pas, pour l'instant du moins, amplifier les effets secondaires. La nécessité d'arrêt "thérapeutique" est de même comparable.

Tableau 2. Effets secondaires à la ciprofloxacine et la doxycycline en traitement prolongé dans le New Jersey, la ville de New-York et le district de Columbia

	Ciprofloxacine (n = 3428)	Doxycycline (n = 232)
Nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhées	666 (19%)	31 (13%)
Syncope, vertiges ou lipothymie	484 (14%)	17 (7%)
Reflux gastro-oesophagien, brûlures oesophagiennes	250 (7%)	19 (8%)
Prurit, rash cutané ou urticaire	216 (6%)	12 (5%)
Nécessité d'un arrêt thérapeutique	116 (3%)	6 (3%)

Références

MMWR reports and recommendations related to anthrax and bioterrorism.
<http://www.cdc.gov/mmwr>>.

Jernigan JA et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United-States. *Emerging Infectious Diseases* 2001, 7:933-944.

Mayer TA et al. Clinical presentation of inhalation anthrax following bioterrorism exposure. Report of 2 surviving patients. *JAMA* 2001, 286:2549-53.

Borio L et al. Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. Report of 2 patients. *JAMA* 2001, 286:2554-59.