

Mélioïdose

1. Épidémiologie

La mélioïdose est une infection bactérienne systémique due à *Burkholderia pseudomallei*.

1.1. Géographie et environnement (figure 1)

Le foyer d'endémie est situé en Asie du Sud-Est, de la Birmanie au Vietnam et de la Chine à l'Indonésie, étendu jusqu'au Nord-Est tropical de l'Australie. La mélioïdose n'épargne pas les pays favorisés (Australie, Taiwan, Hong Kong, Singapour). Dans le reste du monde, elle est peu connue, sauf des vétérinaires, et les cas y sont plutôt sporadiques touchant des voyageurs ou des immigrants en Europe ou aux USA. On décrit également des cas sporadiques dans les Antilles et dans l'Océan Indien. Le germe est présent dans la rhizosphère de certains sols tropicaux de 25 à 120 cm de profondeur et y survit en conditions favorables : acidité, chaleur (24 à 32 °C), humidité (mousson), matières organiques (fumure animale), comme dans les rizières, mais aussi dans les plantations de palmiers à huile et d'hévéas.

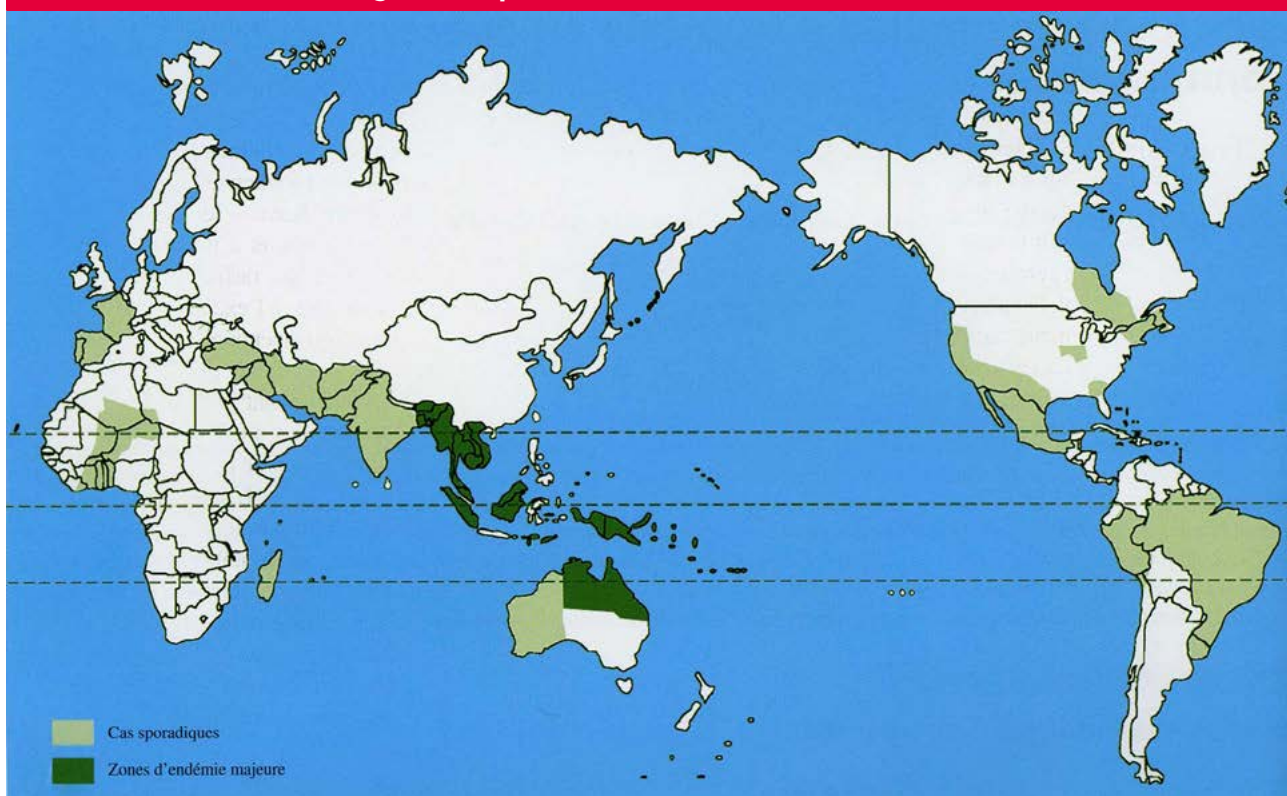
Il y a un lien direct entre l'incidence de la maladie et les pluies (50-75 % des cas en cette saison) et, le cas échéant, les catastrophes naturelles, type inondations, ouragans et tsunamis.

1.2. Transmission

Elle se fait par 3 voies :

- transcutanée (plaies ou abrasions en contact de l'eau ou du sol) ;
- aérienne, par aérosols contaminés (équipes d'hélicoptères pendant la guerre du Vietnam, victimes du tsunami de 2004) ;
- digestive (ingestion d'eau contaminée comme lors d'épizooties porcines en Australie).

Figure 1. Répartition mondiale de la mélioïdose



1.3. Infection animale

Comme la [morve](#) dont elle est proche, la mélioïdose provoque des épizooties, sans spécificité d'espèce animale (porcs, ovins, caprins et équidés sont les plus touchés) avec une distribution géographique beaucoup plus large que pour les cas humains mais la transmission de l'animal à l'homme est exceptionnelle.

1.4. Infection humaine : incidence et facteurs de risque

L'incidence globale de la mélioïdose humaine est faible, mais sous-évaluée, même dans les pays endémiques faute de capacités diagnostiques : 4/100 000 au Nord-Est de la Thaïlande et 20/100 000 dans le Nord de l'Australie (103/100 000 chez les aborigènes). On estimait en 2015 une incidence mondiale à 165 000 cas par an, dont 89 000 létaux, avec un poids mondial de 4.6 millions de DALYs (pour Disability-Adjusted Life Years = Années de Vie Corrigée du facteur d'Invalidité). La maladie est peu fréquente chez l'enfant. En pratique, il est difficile d'estimer l'incidence de la mélioïdose en l'absence de moyens diagnostiques fiables dans les pays de plus forte endémie. Ceci explique son « oubli » pendant plus de 60 ans au Myanmar où elle avait pourtant été initialement décrite. Malgré ses caractéristiques, la mélioïdose n'est pas inscrite sur la liste des maladies tropicales négligées de l'OMS.

La mélioïdose touche en majorité des hommes, de 35 à 60 ans. Le risque relatif varie en fonction de l'exposition, de la réceptivité elle-même influencée par le terrain et les co-morbidités. Ainsi, le risque est plus élevé après 45 ans, chez les hommes, les aborigènes, les riziculteurs, les terrassiers, les éleveurs, et aussi chez les diabétiques, les insuffisants rénaux, respiratoires ou hépatiques, les thalassémiques, les sujets sous corticothérapie, les patients atteints d'hémopathie ou d'alcoolisme chronique, mais pas les patients infectés par le VIH. Les voyageurs sont peu exposés sauf exceptions : tsunami, pratique de sports aquatiques, ou s'ils sont atteints de diabète et fréquentent les zones rurales.

1.5. *B. pseudomallei* (bacille de Whitmore, ex *Pseudomonas pseudomallei*)

Isolé en 1912 à Rangoon par Alfred Whitmore comme une nouvelle bactérie à partir d'abcès chez des opiomanes, ce bacille à Gram négatif non sporulé et mobile grâce à une ciliature polaire, pousse rapidement en culture sur milieux ordinaires aérobies à 37°C (colonies de 1 à 2 mm de diamètre, rondes, bombées, lisses et blanchâtres apparaissant en 18 heures). Le germe est catalase (+), oxydase (+) et arabinose (-). Le genre *Burkholderia* a été créé en 1992 par démembrement du genre *Pseudomonas*. D'autres souches de *Burkholderia* non pathogènes sont isolées du sol en Asie du SE et métabolisent l'arabinose : elles forment une espèce distincte, *B. thailandensis*. Comme toutes les bactéries du genre *Burkholderia*, *pseudomallei* exprime une résistance naturelle aux pénicillines G et A, céphalosporines de 1^{re} et 2^e générations (C1G, C2G), aminoglycosides, macrolides, rifampicine et polymyxines ; en revanche, la bactérie est présumée sensible au cotrimoxazole, chloramphénicol, tétracyclines, acide clavulanique, C3G, ceftazidime, pipéracilline, et carbapénèmes.

2. Physiopathologie

La grande diversité clinique de l'infection par *B. pseudomallei*, va du portage « sain » (attesté par séroconversion) au sepsis mortel en quelques heures et traduit la complexité des interactions hôte-pathogène impliquant tour à tour l'immunité innée et l'immunité adaptative. Suivant la porte d'entrée, l'inoculum infectieux et le terrain, l'incubation, extrêmement variable, peut être de moins de 24 heures ou de plus de 20 ans.

Tout défaut fonctionnel des phagocytes est mis à profit par le germe pour développer son pouvoir invasif. De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées au stade initial (TNF- α , IFN- γ , IL-6, 10, 12 et 18) dont les niveaux élevés sont des facteurs indépendants de pronostic défavorable. Des IgG, IgA et IgM sont produites au cours de l'infection, avec titres plus élevés dans les formes graves et invasives, les IgG pouvant persister plus de 3 ans. L'expression suraiguë s'accompagne d'une réaction inflammatoire excessive, probablement consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation.

3. Clinique

Infection systémique invasive, la mélioïdose présente quatre particularités remarquables :

3.1. Sévérité et forte létalité

Les taux de létalité sont de 10 % (dans les pays développés) à 50 % (Asie du SE) pour les formes bactériémiques

qui sont fréquentes (50 à 88 % des mélioïdoses) malgré un traitement adéquat. Le taux de létalité peut atteindre 90 % en cas de choc septique. Les variations sont fonction de l'âge, des co-morbidités (diabète, néphropathie, hémopathie), du choc septique, de l'atteinte pulmonaire, du délai de mise en route et de la qualité du traitement antibiotique.

3.2. Le polymorphisme clinique

Il est lié à deux éléments : i) un tropisme très étendu par le fait que le germe peut envahir pratiquement tous les tissus et organes ; ii) un spectre clinique également très étendu allant du choc [septique](#) fulminant au portage prolongé asymptomatique. Entre ces extrêmes, existent des formes de sepsis plus communes, des atteintes d'organes isolées ou multiples. Dans environ 20 % des cas, l'infection est subaiguë ou chronique, non bactériémique, avec une évolution lentement progressive et localisée à un seul organe, préférentiellement les poumons, les ganglions ou la peau et mimant de ce fait la [tuberculose](#). Chez l'enfant - 5 % des cas en Australie et 10-15 % en Thaïlande - on note le même polymorphisme clinique et la même gravité que chez l'adulte. Enfin, l'infection peut rester totalement silencieuse, jusqu'au réveil inopiné et imprévisible après 20 ans ou plus.

3.3. La focalisation et la tendance aux abcès

Le poumon est le premier organe cible (50 % de toutes les atteintes) : [broncho-pneumonies](#) aiguës, détresse respiratoire, abcès unique ou multiples, empyèmes (photo 1). Des abcès du foie, de la rate, de la prostate sont fréquents et à rechercher par échographie. La [peau et les tissus mous](#) sont atteints dans 13 à 25 % des cas ; d'autres localisations ont été décrites : pyomyosites, fasciites nécrosantes, cellulites du scrotum, de l'orbite, abcès du rein, ostéites et arthrites septiques (voir chapitre « [Infections ostéo-articulaires](#) »), aortites, [myo-péricardites](#), tamponnade (mais pas d'endocardite primaire). Le système nerveux central peut également être touché (cas rapportés de méningo-encéphalites, abcès cérébraux ou épiduraux). Les infections subaiguës localisées sont surtout représentées par la parotidite suppurée assez propre à l'enfant (photo 2).

Photo 1. Scanner thoracique de mélioïdose pulmonaire
(CHU de Martinique, Fort de France, Martinique)



Photo 2. Mélioïdose : parotidite suppurée
(IFMT, Vientiane, Laos)



3.4. La tendance aux rechutes

Le taux de rechute est inférieur à 5 % chez les patients bien traités et suivis. Ce taux est plus élevé en cas de durée suboptimale du traitement antibiotique ou de monothérapie, il était de 4 à 23 % avant l'utilisation du sulfaméthoxazole-triméthoprime. On a rapporté des récurrences tardives chez des vétérans du Vietnam, 62 ans après l'exposition, ce qui a fait qualifier *B. pseudomallei* de « bombe à retardement ». La maladie étant peu immunisante, des réinfections sont possibles, qu'il faut distinguer des rechutes.

4. Diagnostic

4.1. Diagnostic clinique

Aucun des nombreux tableaux cliniques possibles n'est spécifique. En zone d'endémie, la mélioïdose est cependant suspectée de principe devant tout sepsis communautaire sans porte d'entrée évidente, ou tout choc septique, ou pneumonie sévère ou excavée, ou abcès viscéraux, ou parotidite suppurée. Elle est également suspectée devant des tableaux d'allure plus chronique pulmonaire et ganglionnaire faisant de la tuberculose le principal diagnostic différentiel. La suspicion est renforcée lorsque des facteurs de risque sont présents tels que [diabète](#), alcoolisme, insuffisance rénale, corticothérapie. Toute suspicion fait réaliser des prélèvements ciblés et instaurer sans délai une antibiothérapie présomptive. De la rapidité à mettre celle-ci en œuvre dépend en effet le pronostic vital. Les examens biologiques courants n'ont aucune valeur indicative.

4.2. Bactériologie, sérologie et PCR

Sans laboratoire de microbiologie équipé aucun diagnostic n'est possible. Celui-ci repose donc sur la mise en culture et l'isolement de *B. pseudomallei* qui requièrent une sécurité de classe 3 (LSB3). *B. pseudomallei* doit être recherché par principe dans le sang et le pharynx, et selon les cas, sur tout produit biologique : pus, crachats, liquide broncho-alvéolaire, pleural, articulaire, urines. Au plan quantitatif, c'est dans le pus qu'on trouve le plus grand nombre de bactéries, puis dans les crachats, les urines, le sang et le pharynx.

Pour l'isolement, on utilise un milieu sélectif contenant du cristal violet et des aminosides (gentamicine, streptomycine) : milieu gélosé d'Ashdown ou milieu *B. pseudomallei* selective agar (BPSA). L'antibiogramme confirme la résistance aux aminosides, C1G, C2G.

La sérologie est peu discriminante en région d'endémie et n'a pas de standard international. Les méthodes moléculaires (ARN 16s et PCR) ne sont pas opérationnelles en routine. L'utilisation des techniques de spectrophotométrie (Maldi-Tof) nécessite le recours à des bases de données appropriées, pour discriminer les différentes espèces de *Burkholderia*.

5. Traitement

5.1. Des particularités

L'objectif est de réduire la mortalité immédiate et d'éradiquer le germe pour éviter les rechutes. Trois particularités sont à noter :

1. l'obtention de l'apyrexie est lente, en moyenne 9 jours ;
2. les antibiotiques doivent être prolongés sur 16 à 20 semaines en deux phases ;
3. des antibiotiques bactéricides de type « anti-*Pseudomonas* » sont requis ; ils sont très chers (trop chers) pour certains pays pauvres endémiques.

5.2. Antibiotiques et schémas utilisés (tableau 1)

Ceftazidime ou carbapénèmes sont les molécules de choix en traitement d'attaque. La ceftazidime a changé le pronostic de la mélioïdose en réduisant sa mortalité de moitié. Elle est en Thaïlande, premier pays d'endémie, l'antibiotique de choix pour des raisons d'accès et de coût. Les autres céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, cefotaxime), bien qu'efficaces *in vitro*, s'accompagnent d'une plus grande mortalité et sont à éviter. Imipénème et méropénème, plus utilisés dans les pays riches ont des CMI plus basses, cependant l'efficacité est équivalente en dehors des formes sévères.

Le traitement se compose d'une phase intensive de 2 à 8 semaines en IV, par ceftazidime ou méropénem, associé à du cotrimoxazole en cas d'atteinte sévère, neurologique ou ostéo-articulaire ; suivi d'une phase d'éradication, par cotrimoxazole ou doxycycline durant 3 à 12 mois, en fonction des lésions, afin d'éviter la survenue de récurrence. Une étude réalisée en Thaïlande et publiée en 2020 portant sur 658 patients a montré qu'un traitement de 12 semaines par cotrimoxazole post phase intensive faisait aussi bien que 20 semaines, et avec une mortalité moindre.

L'amoxicilline - clavulanate est utilisable en cas de contre indication des autres molécules.

Tableau 1. Traitement des formes bactériémiques ou avec choc septique ou disséminées

Antibiotiques	Adulte	Enfant
Traitement d'attaque : 10-14 jours (acute phase)	voie veineuse pendant au moins 10 jours	
Ceftazidime ou meropenem* (à privilégier en cas de forme sévère ou neurologique)	50 mg/kg/8 h (dose usuelle : 2 g toutes les 8 h) 25 mg/kg/8 h	> 2 mois : idem à adulte < 2 mois : 60 mg/kg/jour en 2 doses
Cotrimoxazole (comprimés 160/800 mg) En association si forme sévère, neurologique ou ostéoarticulaire	10/50 mg/kg/j en 2 doses (2 comprimés toutes les 12 h)	> 8 ans : 16-80 mg/kg/j en 2 doses
Traitement d'entretien (éradication phase)	voie orale pendant 12 à 20 semaines	
Cotrimoxazole (comprimés 160/800 mg) ou doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (2 comprimés en 1 prise/j)	> 8 ans : 16-80 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
ou amoxi - ac. clavulanique (capsules 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (2 à 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

6. Prévention

Il n'y a pas de vaccin. La protection vis-à-vis de l'exposition (bottes, gants, masque) est d'application difficile voire illusoire en zone d'endémie (riziculteurs, éleveurs), mais elle est de règle au laboratoire. L'infection expérimentale a démontré l'efficacité d'une antibioprophylaxie par cotrimoxazole en pré- et post-exposition, à condition d'être administrée dans les 24 premières heures. Encore non appliquée, cette approche pourrait être utile en cas de catastrophe naturelle, tsunami ou typhons en zone d'endémie ou d'attaque bioterroriste.

Recommandations aux voyageurs, migrants, réfugiés

Le risque de contracter une mélioiïdose dans les zones rurales en Asie du Sud-Est est très faible pour ces groupes de population, sauf à être impliqué dans des travaux agricoles ou des interventions humanitaires lors de catastrophes naturelles. Il faut éviter le contact cutané avec la boue ou l'eau souillée, particulièrement en cas de blessure ou de plaie. Une attention toute particulière doit être portée aux voyageurs immunodéprimés. Les premiers signes cliniques, en particulier une pneumopathie infectieuse, peuvent n'apparaître que plusieurs dizaines d'années après le séjour, ce qui peut rendre difficile l'évocation du diagnostic.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

Site du CDC : <https://www.cdc.gov/melioidosis/index.html>

Site de l'OMS : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/228118?locale-attribute=fr&>