

# Mélioïdose

Y. Buisson, V. Keluangkhot, M. Strobel

*La mélioïdose est une infection bactérienne tropicale due à Burkholderia pseudomallei. Prévalente en Asie du Sud-Est et dans le Nord de l’Australie, son extension à d’autres régions du monde (Pacifique, Amérique latine) en fait une maladie émergente. B. pseudomallei est un germe saprophyte du sol mais aussi une bactérie intracellulaire facultative capable d’infecter l’homme et une grande variété d’espèces animales par voie transcutanée, aérienne ou digestive. Chez l’homme, les principaux facteurs de risque sont professionnels (culture du riz, élevage, activités militaires) ou accidentels (typhon, tsunami). Très virulent, B. pseudomallei peut déjouer les défenses non spécifiques de l’hôte, surtout sur terrains prédisposés (diabète, alcoolisme, néphropathies et pneumopathies chroniques, thalassémies), et déclencher une infection invasive mortelle ou bien persister des années à l’état quiescent de façon occulte. D’évolution aiguë, chronique ou latente, la mélioïdose peut revêtir de nombreux aspects cliniques. Une septicémie est présente dans plus de la moitié des cas, souvent compliquée de choc. L’atteinte pulmonaire est fréquente. Des abcès peuvent se former dans n’importe quel tissu ou organe, mimant différentes infections dont la tuberculose. Le diagnostic de certitude est apporté par l’isolement de B. pseudomallei, mais la culture ne peut être réalisée que dans un laboratoire P3. La sérologie étant peu fiable, les techniques de diagnostic rapide trouvent ici tout leur intérêt. Le traitement, long et difficile, comprend une phase d’attaque d’au moins 10 jours par ceftazidime ou imipénème intraveineux, suivie d’une phase d’éradication par cotrimoxazole et/ou doxycycline per os pendant 3 à 5 mois. La fréquence des échecs thérapeutiques et des rechutes impose un suivi prolongé. Malgré une antibiothérapie précoce et appropriée, le taux de létalité reste très élevé. En l’absence de vaccin, l’utilisation potentielle de B. pseudomallei comme arme biologique stimule la mise au point d’une prophylaxie pré- et postexposition par des antibiotiques ou des anticorps monoclonaux humanisés.*

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Mélioïdose ; Burkholderia pseudomallei ; Asie du Sud-Est ; Australie ; Infection émergente ; Bioterrorisme

## Plan

■ <b>Introduction</b>	2	■ <b>Clinique</b>	5
■ <b>Épidémiologie</b>	2	Haute gravité	6
Répartition géographique	2	Expression symptomatique très polymorphe	6
Réservoir	2	Multiples localisations possibles	6
Transmission	2	Tendance aux rechutes	7
Infections animales	2	■ <b>Diagnostic</b>	7
Infections humaines	2	Signes biologiques d’orientation	8
Facteurs de risque	2	Diagnostic bactériologique	8
Aspects épidémiologiques	3	Sérodiagnostic	9
■ <b>Agent pathogène</b>	3	Méthodes de diagnostic rapide	9
Taxonomie	3	■ <b>Traitement</b>	9
Caractères phénotypiques	3	Moyens thérapeutiques	9
Caractères génomiques	3	Conduite thérapeutique	9
Habitat et survie dans le milieu extérieur	3	Évolution sous traitement	10
Virulence et pouvoir pathogène	4	■ <b>Prévention</b>	10
Résistance aux antibiotiques	4	Moyens non spécifiques	10
■ <b>Physiopathologie</b>	4	Antibioprophylaxie	10
Mise en jeu de l’immunité innée	5	Immunoprophylaxie passive	10
Mise en jeu de l’immunité adaptative	5	Vaccination	11
La réponse immunitaire conditionne l’expression clinique	5	■ <b>Conclusion</b>	11

## ■ Introduction

La mélioïdose est une maladie déconcertante rassemblant un grand nombre de paradoxes :

- c'est une maladie émergente bien qu'elle ait été décrite il y a près d'un siècle en Birmanie ;
- c'est une endémie tropicale dont les foyers sont en Asie du Sud-Est et en Australie, mais elle est de plus en plus souvent identifiée dans différentes régions du monde ;
- c'est une infection très grave pour l'homme et pour les animaux, souvent mortelle, mais pouvant aussi demeurer latente et asymptomatique pendant plusieurs années ;
- c'est une maladie aiguë ou chronique, pouvant toucher tous les tissus et organes, souvent difficile à diagnostiquer et à traiter, le pronostic restant redoutable avec un taux de létalité de 20 % à 50 % ;
- c'est une infection bactérienne due à *Burkholderia pseudomallei*, bacille à Gram négatif d'une remarquable adaptabilité, capable de survivre chez l'hôte en situation intracellulaire aussi bien que dans un environnement hydrotellurique.

Par ses capacités exceptionnelles de résistance dans le milieu extérieur et de virulence, *B. pseudomallei* est classé parmi les agents potentiels du bioterrorisme.

## ■ Épidémiologie

La mélioïdose est une infection tropicale émergente affectant l'homme et les animaux. Le foyer originel est situé en Asie du Sud-Est (Cambodge, Indonésie, Laos, Malaisie, Myanmar, Singapour, Thaïlande, Vietnam) et dans le Nord tropical de l'Australie. Dans le reste du monde, cette maladie infectieuse est peu connue [1]. La mélioïdose ne touche pas que les pays pauvres comme l'atteste sa présence en Australie, à Taïwan, Hong Kong et Singapour.

### Répartition géographique

À partir d'un épïcêtre situé dans le Sud-Est asiatique, la zone d'endémie s'est étendue de proche en proche, du sous-continent indien à l'ouest jusqu'au Pacifique (Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Guinée) à l'est, et au-delà des 20<sup>e</sup> parallèles nord et sud, de la Chine [2] jusqu'à l'Australie [3]. Selon les études phylogénétiques analysant la diversité des isolats australiens, néoguinéens et thaïlandais de *B. pseudomallei*, tous dériveraient d'un ancêtre commun apparu en Australie [4]. Hors des régions endémiques, des cas animaux et humains ont été rapportés en Amérique du Nord (États-Unis, Mexique) et du Sud (Nord-Est du Brésil, Équateur) et dans la Caraïbe (Puerto Rico, Aruba, Guadeloupe, Martinique) [5]. En revanche, la mélioïdose est peu documentée en Afrique, plus souvent chez l'animal (Burkina Faso, Niger, Tchad, Côte d'Ivoire) que chez l'homme (Madagascar) [6].

### Réservoir

*B. pseudomallei* est un germe hydrotellurique. Les zones d'endémie sont les régions chaudes et humides ayant un isotherme minimal égal à 11 °C. Il est présent dans les sols argileux, les boues, les eaux stagnantes des mares et des rizières, mais pas dans les eaux de mer ou d'estuaire. Sa distribution dans le sol est hétérogène et discontinue. Il peut être isolé dans près de 10 % des échantillons de terre et jusqu'à 50 %-78 % dans le Nord-Est de la Thaïlande. Saprophyte de la rhizosphère au sein d'une microbiote complexe, il semble intervenir activement dans la dénitrification. Sensible à l'exposition solaire, il est plus abondant à des profondeurs de 25 à 120 cm qu'à la surface du sol et se déplace activement entre différents niveaux suivant que la terre est arrosée par les pluies ou labourée. Particulièrement résistant, il peut survivre pendant des années si les conditions sont favorables : acidité (pH 5,0 à 6,0), chaleur (24 à 32 °C), humidité (> 10 %), richesse en matières organiques (fumure animale) des terres cultivées [7]. Ces conditions sont réunies dans les rizières, les plantations de palmiers à huile et d'hévéas [8].

Il existe une relation directe entre le niveau des précipitations et l'incidence de la maladie, 50 % à 75 % des cas survenant pendant la saison des pluies [7, 9]. Les catastrophes naturelles telles que inondations ou tsunami jouent également un rôle favorisant [2, 10].

## Transmission

La mélioïdose peut se transmettre par trois voies :

- transcutanée, au contact de l'eau ou du sol, favorisée par la marche pieds nus et la présence de plaies ou d'abrasions superficielles, probablement la plus commune ;
- aérienne, par inhalation d'aérosols contaminés, bien étudiée chez les équipages d'hélicoptères pendant la guerre du Vietnam [1], observée aussi après quasi-noyade chez des victimes du tsunami de 2004 [10] ;
- digestive par ingestion d'eau contaminée, mise en évidence chez l'animal lors d'épizooties porcines en Australie [3, 11].

D'autres modalités plus rares ont été rapportées : transmission interhumaine directe (mère-enfant ou sexuelle), infection nosocomiale par matériel mal désinfecté (bronchoscopes), contaminations de laboratoire [12]. Elles restent anecdotiques et sans impact épidémiologique. En règle générale, la mélioïdose n'est pas une maladie contagieuse.

## Infections animales

Comme la morve, la mélioïdose peut provoquer des épizooties dans plusieurs espèces animales, avec une distribution géographique plus large que chez les humains, surtout chez les porcs [3], les ovins, les caprins et les équidés. En France, le bacille fut isolé pour la première fois en 1975 à Paris, dans la ménagerie du Jardin des Plantes, chez des chevaux de Przewalski et différentes espèces d'animaux sauvages. L'année suivante, des cas équins étaient rapportés dans plusieurs provinces ainsi que trois cas humains dont deux fatals [13]. Cette zoonose peut toucher une grande variété d'espèces : camélidés, kangourous, grands primates, rongeurs, oiseaux, dauphins en captivité et poissons tropicaux. Curieusement, les bovins (séroprévalence 0,3 % à 3,7 %) ainsi que les animaux vivant dans la boue tels que le buffle ou le crocodile paraissent peu sensibles à l'infection [14]. La souris, le hamster, le chat et le chien sont sensibles à l'infection expérimentale.

## Infections humaines

L'incidence globale de la mélioïdose est faible, mais sous-évaluée, aussi bien dans les pays non endémiques où elle est inconnue que dans les pays endémiques où les capacités diagnostiques font souvent défaut. Les taux d'incidence sont de 4 pour 100 000 dans le Nord-Est de la Thaïlande et de 16 à 20 pour 100 000 dans le Nord de l'Australie, atteignant 80 pour 100 000 chez les ruraux aborigènes. La maladie est moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte ; en Malaisie, l'incidence est de 0,68/100 000 avant l'âge de 18 ans [15]. En pratique, il est difficile d'estimer l'incidence de la mélioïdose en l'absence de moyens diagnostiques fiables. Ceci explique la redécouverte tardive de la maladie au Cambodge [16] et au Laos [17] et son « oubli » pendant plus de 60 ans en Birmanie où elle avait été initialement décrite [18]. De même, l'émergence de la maladie au Brésil et en Nouvelle-Calédonie [9, 19] pourrait s'expliquer par une meilleure veille microbiologique. Les études de séroprévalence donnent des résultats variables suivant les pays : 2,8 à 5 % à Taïwan [20], 2,5 % dans le Nord Queensland mais 13 % chez les aborigènes [21]. En Thaïlande, les taux peuvent atteindre 80 % dès l'âge de 4 ans, suggérant que l'infection inapparente est fréquente et précoce [22]. Toutefois, ces données sont à interpréter avec prudence du fait des performances variables des techniques sérologiques utilisées et des réactions croisées avec d'autres *Burkholderia* comme *B. thailandensis* [23].

## Facteurs de risque

La mélioïdose peut survenir à tout âge, dans les deux sexes et dans toutes les classes socioéconomiques. Le risque relatif est

**Tableau 1.**

Facteurs prédisposants relevés dans une série australienne de 346 cas de mélioidose observés entre 1989 et 2003 (d'après [21]).

Facteurs	Nombre de cas (%)
Diabète	134 (37)
Alcoolisme	133 (37)
Pneumopathie chronique	96 (26)
Néphropathie chronique	33 (9)
Âge > 45 ans	217 (60)
Autres (cancer, corticothérapie, cardiopathie rhumatismale ou congénitale)	107 (30)
Aucun de ces facteurs	47 (13)

plus élevé dans certains sous-groupes (âge > 45 ans, sexe masculin, ethnies aborigènes), reflétant plus des différences d'exposition que de réceptivité. Certaines activités professionnelles en contact avec la terre ou l'argile exposent à l'infection : riziculteurs, terrassiers, éleveurs, potiers, et toutes les activités rurales en général. Les blessures souillées par de la terre ou de l'eau, les accidents de noyade avec inhalation sont aussi des événements à risque. Les activités militaires en milieu naturel favorisent différents modes de contamination, plaçant la mélioidose parmi les risques infectieux des armées en campagne [8]. Une centaine de cas ont été dénombrés dans le corps expéditionnaire français en Indochine entre 1948 et 1954, 343 cas dans les forces américaines engagées au Vietnam entre 1965 et 1971 et, plus récemment, 38 % des marines d'une section ayant manœuvré 15 jours en Thaïlande [24]. Les voyageurs, sauf circonstances exceptionnelles comme la catastrophe du tsunami en décembre 2004, sont peu exposés ; la plupart des cas concernent des sujets prédisposés, le plus souvent diabétiques [25, 26].

Les facteurs de risque intrinsèques sont des comorbidités qui augmentent à la fois la sensibilité à l'infection et la gravité de la maladie. Le diabète est le plus important avec un risque 5 à 13 fois plus élevé : au moins la moitié des patients atteints de mélioidose sont diabétiques [21, 27]. À Taïwan, les taux de séropositivité sont corrélés à l'âge supérieur à 60 ans [28]. Les autres facteurs favorisants sont l'alcoolisme chronique, les néphropathies, les bronchopneumopathies chroniques (dont la mucoviscidose), les affections malignes et la corticothérapie prolongée (Tableau 1). Il faut y ajouter les thalassémies en Asie du Sud-Est. En revanche, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'apparaît pas comme facteur favorisant [29]. Une prédisposition génétique aux formes septicémiques de la mélioidose, indépendante de la prédisposition au diabète, a été mise en évidence en Thaïlande : les individus porteurs de l'allèle *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II DRB1\*1602 sont à haut risque alors que ceux porteurs de l'allèle DQA1\*03 ne le sont pas [30]. Au total, un certain nombre de facteurs semblent nécessaires pour que la maladie se développe : l'exposition à un inoculum bactérien suffisant, une porte d'entrée et un terrain favorable.

## Aspects épidémiologiques

En région d'endémie, les cas de mélioidose sont habituellement sporadiques ou parfois groupés en foyers épidémiques [27]. Il s'agit en fait d'anadémies, consécutives à l'exposition de plusieurs individus d'une population à une source commune d'infection, notamment lors de catastrophes naturelles comme les typhons, les inondations et les tsunamis [10, 31]. C'est aussi sous cette forme que se révélerait l'utilisation délibérée de *B. pseudomallei* lors d'une agression bioterroriste [32].

## ■ Agent pathogène

Curiosité bactériologique en raison de ses remarquables capacités de virulence, de survie et de résistance, à la fois saprophyte de l'environnement et bactérie intracellulaire facultative, l'agent de la mélioidose connaît un regain d'intérêt

depuis qu'il est classé par les Centers for Diseases Control and Prevention dans la catégorie B des agents potentiels du bioterrorisme [33].

## Taxonomie

On doit à un médecin militaire en poste à Rangoon (Birmanie), le capitaine A. Whitmore, et à son assistant C.S. Krishnaswami, l'identification en 1912 d'une nouvelle bactérie isolée à partir d'abcès sur des cadavres d'opiomanes. En raison de sa similitude avec l'agent de la morve, le bacille de Whitmore fut dénommé *Bacillus pseudomallei*, puis *Pseudomonas (P.) pseudomallei*, et enfin *Burkholderia pseudomallei* par Yabuuchi en 1992. La taxonomie distingue différents groupes d'homologie dans l'ordre des Pseudomonadales par l'analyse des acides ribonucléiques (ARN) ribosomiaux 16S : le groupe 1 correspond à la famille des *Pseudomonadaceae* (*P. aeruginosa*, *P. stutzeri*), le groupe 2 à la famille des *Burkholderiaceae* (*B. cepacia*, *B. mallei*, *B. pseudomallei*).

## Caractères phénotypiques

*B. pseudomallei* est un bacille à Gram négatif non sporulé, plus intensément colorable aux extrémités (aspects en « navette » ou en « épingle de sûreté »), mobile grâce à une ciliature polaire multitriche. Ce caractère le distingue formellement de l'agent de la morve, *Burkholderia mallei*, espèce génétiquement très proche mais immobile. Il se développe rapidement en culture sur milieux ordinaires en aérobiose à 37 °C. Après 18 heures d'incubation apparaissent des colonies de 1 à 2 mm de diamètre, rondes, bombées, lisses et blanchâtres. Après 48 heures, les colonies mesurent 5 à 10 mm, ont une couleur crème à orangée et dégagent une odeur caractéristique de truffe. Une dissociation entre colonies lisses et rugueuses est fréquente, ces dernières prenant un aspect plissé et ombiliqué caractéristique. Certaines souches se différencient par un aspect muqueux. *B. pseudomallei* est un germe aérobic ; il possède une catalase, une oxydase, utilise le glucose et de nombreux sucres par voie oxydative, mais n'assimile pas l'arabinose. Des souches peu ou non pathogènes isolées du sol en Asie du Sud-Est sont capables de métaboliser l'arabinose ; elles ont été récemment individualisées dans une espèce distincte, *B. thailandensis* [23].

## Caractères génomiques

Le génome de *B. pseudomallei* a été entièrement séquencé. De taille importante, 7,25 mégapaires de bases (Mb), il est composé de deux chromosomes de 4,07 Mb et 3,17 Mb respectivement. Le plus grand chromosome code des protéines essentielles à la croissance et à la survie (biosynthèses, métabolisme, chimiotactisme, mobilité) ainsi que plusieurs déterminants de virulence : toxines, protéases, adhésines, pompes d'efflux, capsules polysaccharidiques et systèmes de sécrétion de type III (SST) permettant à la bactérie d'injecter directement des toxines dans le cytosol de la cellule hôte. Il contient aussi de courtes séquences répétées qui pourraient jouer un rôle dans les processus de variation antigénique. Le plus petit chromosome code des fonctions accessoires mises en jeu dans l'adaptation de la bactérie aux différentes niches environnementales. Les études phylogénétiques montrent que *B. mallei* est un clone dérivé de *B. pseudomallei* [8]. Les deux espèces *B. thailandensis* et *B. cepacia* sont génétiquement plus éloignées.

## Habitat et survie dans le milieu extérieur

*B. pseudomallei* et *B. mallei* forment une espèce unique sur la base de leur homologie génomique ; la distinction en deux espèces repose sur des différences pathogéniques et épidémiologiques. Alors que *B. mallei* est incapable de survivre hors de son hôte, *B. pseudomallei* est une bactérie saprophyte adaptée à un environnement hydrotellurique. Ses remarquables capacités de résistance ont été bien étudiées in vitro : capable d'accumuler d'importantes réserves d'énergie sous la forme de granules de polyhydroxybutyrate (PHB), elle peut survivre plusieurs années dans l'eau distillée en l'absence de tout nutriment et se multiplier dans le sol entre 4 et 42 °C, avec un pH compris entre 5 et

8 et un taux d'humidité de 10 % à 15 %. Des échantillons de terre contaminée depuis 3 ans conservent des bacilles quiescents mais toujours virulents. La survie de cette bactérie non sporogène dans le milieu extérieur pourrait s'expliquer par son passage à l'état « viable mais non cultivable » lorsqu'elle se trouve en conditions hostiles, par exemple en saison sèche. Son génome peut être détecté par *polymerase chain reaction* (PCR) dans des échantillons de terre négatifs en culture [34]. Avec un pH inférieur à 5, une concentration en NaCl supérieure à 2,5 % ou après dessiccation, elle n'est pas cultivable par les moyens conventionnels mais conserve son pouvoir infectieux et peut être détectée par coloration supravitale ou par révélation de son activité estérase [8, 35]. Elle peut aussi tolérer l'effet des désinfectants et ne semble pas inactivée par les concentrations de chlore utilisées dans le traitement des eaux de boisson [8].

La persistance de *B. pseudomallei* dans ses niches écologiques naturelles paraît liée à deux propriétés :

- il est capable de former un biofilm constitué par le polysaccharide capsulaire au sein duquel les bactéries sont agrégées en microcolonies à croissance lente et protégées des désinfectants et des antibiotiques ;
- il peut pénétrer dans le cytoplasme d'amibes libres des genres *Acanthamoeba* et *Hartmannella* grâce à un mécanisme de phagocytose par enroulement décrit chez *Legionella* et *Listeria*, se multiplier au sein de vacuoles et survivre durablement dans les kystes d'amibe [8].

## Virulence et pouvoir pathogène

### Facteurs de virulence

Plusieurs structures bactériennes antigéniques sont immunogènes chez les patients infectés, en particulier le lipopolysaccharide (LPS ou O-PS de type II), antigène immunodominant hautement conservé, le polysaccharide capsulaire (O-PS de type I) et la protéine flagellaire. Les anticorps développés contre ces antigènes, notamment contre le composant O-PS de type II, jouent un rôle protecteur en facilitant la phagocytose. Certains épitopes de l'O-PS de type I sont spécifiquement associés aux espèces pathogènes de *Burkholderia* [36]. D'autres antigènes comme les protéines de membrane externe ou les pili ne semblent pas impliqués dans les mécanismes de virulence.

De nombreuses exoenzymes sont sécrétées par *B. pseudomallei* : protéases, phospholipase C, lécithinase, lipase, catalase, peroxydase, superoxyde dismutase, hémolysine. Elles interviennent dans les processus de nécrose tissulaire, d'hémolyse et de cytolysse. Plusieurs exotoxines ont été caractérisées : deux toxines thermolabiles (l'une anticoagulante, l'autre dermonécrotique), un glycolipide de 762 Da (hémolytique et cytotoxique), une toxine cytolétale, une toxine protéique de 31 kDa (inhibe la synthèse des protéines et de l'acide désoxyribonucléique [ADN] des macrophages), une métalloprotéase de 36 kDa (dégrade la fraction C3 du complément, les immunoglobulines [Ig] G et les IgA, l'hémoglobine, la transferrine, la collagène et l'élastine) et un sidérophore de 1 kDa, la malléobactine (capte le fer lié à la transferrine).

La comparaison du génome de *B. pseudomallei* et de *B. thailandensis* révèle chez ce dernier une délétion de 15 paires de bases dans la région variable du gène *fliC* codant la protéine flagellaire, structure impliquée dans l'invasion des cellules non phagocytaires sur modèle murin [37]. L'étude de mutants montre que plusieurs gènes de virulence majeurs sont indispensables au cycle intracellulaire de la bactérie [38].

### Pouvoir pathogène

Le pouvoir pathogène expérimental de *B. pseudomallei* a été surtout étudié sur modèles murins : hamster, lignées de souris BALB/c et C57BL/6. Les trois principaux facteurs de virulence sont le *quorum sensing*, le SSTT-3 et les polysaccharides de surface.

#### « Quorum sensing »

Comme de nombreuses bactéries à Gram négatif, *B. pseudomallei* est capable de réguler la production d'exoprotéines par

un mécanisme de communication intercellulaire appelé *quorum sensing*, dépendant de la densité microbienne et consistant en l'échange de signaux moléculaires diffusibles qui coordonnent l'expression des gènes. Ce mécanisme joue un rôle important dans la virulence et permet aux bactéries de débiter les défenses immunitaires de l'hôte quand leur population a atteint un certain seuil [39].

### Systèmes de sécrétion de type III

*B. pseudomallei* possède trois batteries de gènes codant les SSTT-3 appelées « *Burkholderia secretion apparatus* » (bsa). L'un de ces bsa, homologue de l'îlot de pathogénicité SPI-1 de *Salmonella*, est indispensable à l'expression complète de la virulence de *B. pseudomallei* dans l'infection expérimentale du hamster ; il code une protéine effectrice BipB qui confère à la bactérie trois propriétés de virulence :

- faire fusionner les membranes des cellules hôtes, ce qui entraîne la formation de cellules géantes multinucléées comparables à celles qui peuvent être observées dans les lésions granulomateuses de la maladie ;
- polymériser l'actine intracytoplasmique à un pôle de la bactérie et la dépolymériser à l'autre pôle, ce qui propulse la bactérie dans une protrusion membranaire à l'intérieur du cytoplasme d'une cellule voisine et facilite sa diffusion intercellulaire ;
- induire un mécanisme d'apoptose dans les cellules infectées [40].

### Polysaccharides de surface

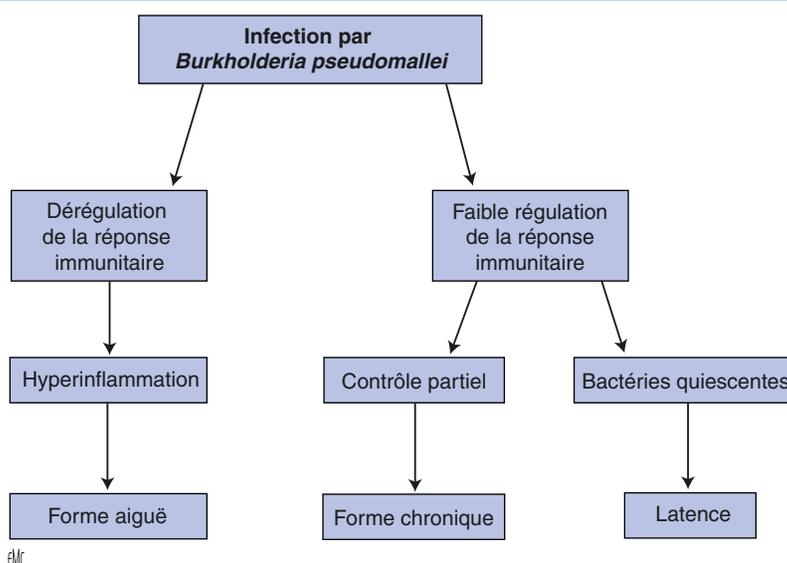
Deux structures polysaccharidiques contribuent à la virulence de *B. pseudomallei*, le LPS de paroi qui résiste au pouvoir bactéricide du sérum et le polysaccharide capsulaire qui s'oppose à la fixation du facteur C3b du complément et empêche l'opsonisation. Les gènes codant ces polysaccharides sont aussi présents chez *B. mallei*, mais pas dans l'espèce non pathogène *B. thailandensis* [41]. En milieu hostile, ces exopolymères sont élaborés en abondance, par couches muqueuses constituant un biofilm (ou slime) au sein duquel elle développe des microcolonies constituées de variants phénotypiques à sensibilité diminuée aux antibiotiques, à l'abri des médiateurs de l'immunité et des substances antibactériennes [8].

## Résistance aux antibiotiques

Comme toutes les bactéries du genre *Burkholderia*, *B. pseudomallei* résiste naturellement aux pénicillines G et A, aux céphalosporines de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations, aux aminoglycosides, aux macrolides, à la rifampicine et aux polymyxines. Deux systèmes de pompes d'efflux, AmrAB-OprA et BpeAB-OprB, confèrent la résistance aux aminoglycosides et aux macrolides. Il est réputé sensible au cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole [TMP-SMX]), au chloramphénicol, aux tétracyclines, à l'association amoxicilline-acide clavulanique, aux uréidopénicillines, aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération et aux carbapénèmes. L'activité des fluoroquinolones est faible, variable d'un site à l'autre, 8,5 % à 50 % des souches étant sensibles à la ciprofloxacine [42, 43]. Des résistances acquises ont été décrites vis-à-vis de la doxycycline (2 %), du TMP-SMX (2,5 à 16 %), de la ceftazidime et de l'association amoxicilline-acide clavulanique (< 0,2 %), mais pas vis-à-vis de l'imipénème et du méropénème [44]. De même, la pipéracilline et l'association pipéracilline-tazobactam restent très actives in vitro [45].

## ■ Physiopathologie

La grande diversité clinique de l'infection par *B. pseudomallei*, de la séroconversion asymptomatique au sepsis gravissime mortel en quelques heures, 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 la nature du terrain, la période d'incubation, extrêmement variable, peut être de moins de 24 heures ou de plus de 20 ans.



**Figure 1.** Expression clinique de l'infection à *Burkholderia pseudomallei* suivant la réponse de l'hôte (d'après [49]).

## Mise en jeu de l'immunité innée

Quelle que soit la voie de pénétration de la bactérie, la première ligne de défense est représentée par les cellules phagocytaires. Ces cellules sont activées lorsque les récepteurs *Toll-like receptors* (TLR) situés à leur surface reconnaissent les motifs moléculaires de pathogénicité des agents infectieux. Avec *B. pseudomallei*, le LPS est moins bien reconnu par TLR4 (récepteur des bactéries à Gram négatif) que par TLR2 (récepteur des bactéries à Gram positif), ce dernier dérégulant la réponse à l'infection [46]. *B. pseudomallei* résiste à la lyse par le complément mais l'activation de la voie alterne entraîne le dépôt de C3b sur sa paroi et facilite son opsonisation. Une fois phagocyté par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, il échappe à la fusion phagosome-lysosome et détruit la membrane phagosomale dans les 15 minutes suivant son ingestion et peut alors se multiplier dans le cytoplasme de la cellule hôte. Tout défaut fonctionnel des phagocytes est mis à profit par le germe pour développer son pouvoir invasif. Ainsi, les étapes de chimiotactisme et de phagocytose, la production d'ions superoxydes enclenchant le stress oxydatif et la mise en jeu des mécanismes bactéricides s'avèrent défectueuses dans certains états pathologiques favorisant la mélioidose (diabète, insuffisance rénale chronique, alcoolisme, thalassémie). La réversibilité de ces troubles fonctionnels sous l'effet du *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) suggère des applications thérapeutiques.

De nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées au stade initial de l'infection. Le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), principalement produit par les macrophages, est un élément capital de la réponse immunitaire précoce ; indispensable pour limiter l'infection, il atteint des taux très élevés au cours des formes graves de la maladie. L'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et les interleukines (IL) 12 et IL18 jouent un rôle majeur dans la réponse T helper-1 (Th1), réaction inflammatoire cytotoxique qui confère la résistance primaire à l'infection bactérienne. Au cours de la mélioidose septicémique, ces médiateurs de l'inflammation sont très abondants dans le plasma, avec les IL6 et IL15, la protéine IP-10 inductible par l'IFN- $\gamma$  et la monokine inductible par l'IFN- $\gamma$  (Mig). Ces cytokines pro-inflammatoires activent les différentes voies de la coagulation, la consommation de certains facteurs (protéine C, protéine S et antithrombine) signant un mauvais pronostic [47].

Les lymphocytes T et *natural killers* (NK) sécrètent les sérine-protéases granzymes A et B qui initient l'apoptose de la cellule hôte. Une réponse Th2 se développe également sous le contrôle de cytokines anti-inflammatoires comme IL10 pour contrebalancer la réponse Th1. Les concentrations d'IL6 et d'IL10 sont des facteurs indépendants de pronostic mortel.

## Mise en jeu de l'immunité adaptative

Le cycle intracellulaire de *B. pseudomallei* sollicite aussi une réponse adaptative à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. La guérison de la mélioidose ne peut être obtenue qu'au prix d'une forte réponse immunitaire à médiation cellulaire dans laquelle la production d'IFN- $\gamma$  par les CD4<sup>+</sup> active les macrophages et accroît la bactéricidie. Pourtant, l'infection VIH/syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) n'est pas un facteur de risque de la maladie et *B. pseudomallei* ne saurait être considéré comme un véritable agent opportuniste [48]. Des anticorps de classe IgG, IgA et IgM sont produits au cours de l'infection, avec des titres plus élevés dans les formes graves et invasives de la maladie, les IgG pouvant persister plus de 3 ans.

## La réponse immunitaire conditionne l'expression clinique

L'expression aiguë de la maladie résulte d'une réaction inflammatoire excessive, probablement consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation. Chez la plupart des individus en bonne santé, les mécanismes mis en jeu par l'immunité innée s'opposent efficacement à la diffusion de l'infection. Les moyens utilisés par *B. pseudomallei* pour contourner ou dévier ces mécanismes lui permettent de persister chez l'hôte et de maintenir une infection chronique ou latente, l'immunité adaptative se révélant alors incapable d'éliminer l'agent pathogène [49] (Fig. 1). La localisation précise de *B. pseudomallei* durant cette phase de latence reste hypothétique. Il est capable de survivre de façon prolongée dans le cytoplasme des macrophages ; il pourrait aussi persister chez l'hôte sous forme de microcolonies encapsulées dans un biofilm protecteur [50].

## ■ Clinique

La mélioidose est une infection sévère et invasive, pouvant toucher tous les tissus ou organes. D'évolution aiguë, chronique ou latente, c'est une maladie protéiforme dont l'expression clinique peut égarer durablement le diagnostic, celui-ci nécessitant une confirmation rapide par le laboratoire. Après des décennies de recherche clinique, malgré un traitement présumptif précoce utilisant la ceftazidime ou un carbapénème, le taux de létalité reste élevé, atteignant 50 % dans le Nord-Est de la Thaïlande et 19 % en Australie [12]. Outre des facteurs de risque bien définis détaillés au chapitre « Épidémiologie », la mélioidose se distingue cliniquement par quatre caractéristiques.

	Avec choc (n = 50)	Sans choc (n = 67)	Sans bactériémie (n = 135)
<b>Diagnostic initial</b>			
Pneumonie	37	29	61
Infection génito-urinaire	5	18	14
Ostéomyélite et/ou arthrite septique	1	3	5
Autres diagnostics	7	17	55
Décès	43	0	6

Ⓜ

**Figure 2.** Répartition de 252 cas de mélioiïdose observés dans le Nord de l'Australie (1989-1999) suivant le diagnostic initial et l'évolution (d'après [51]).

## Haute gravité

L'extrême sévérité de l'infection traduit son caractère hautement invasif avec septicémie dans 50 % à 88 % des cas. Les taux de létalité s'échelonnent entre 19 % et 68 % pour l'ensemble des cas, entre 25 % et 70 % dans les formes bactériémiques, et atteignent 80 % en cas de choc septique (Fig. 2) [51]. Les variations sont fonction de l'âge, des comorbidités, du délai de mise en route du traitement et de sa qualité. Un score prédictif de mortalité a été proposé incluant l'âge, la présence ou non d'une pneumonie, certains facteurs de risque et des paramètres biologiques (lymphocytes, urée, bilirubine, bicarbonates) [52].

## Expression symptomatique très polymorphe

C'est souvent une infection aiguë systémique de type sepsis, pouvant débuter dans la journée suivant le contage, avec fièvre élevée ou hypothermie, avec ou sans signes de localisation, réalisant un tableau de choc et de défaillance multiviscérale [53, 54]. La formation d'abcès est caractéristique de la maladie ; quasiment tous les organes peuvent être touchés. Dans près de 20 % des cas, l'infection est subaiguë ou chronique, non bactériémique, d'évolution lentement progressive localisée à un seul organe, préférentiellement les poumons, les ganglions ou la peau et mimant la tuberculose [55]. Les formes pédiatriques, qui représentent 5 % des cas en Australie et 10-15 % des cas en Thaïlande, ont le même polymorphisme clinique, la même gravité et le même taux de létalité que les formes de l'adulte [15, 56, 57]. Enfin, l'infection peut rester latente, totalement asymptomatique, jusqu'à son réveil imprévisible et parfois très tardif [58].

## Multiples localisations possibles (Tableau 2) [59]

Le poumon est le premier organe cible, atteint dans 50 % des cas environ : il s'agit de bronchopneumonies aiguës, souvent sévères avec détresse respiratoire (Fig. 3), mais aussi d'abcès uniques (Fig. 4) ou multiples ou d'empyèmes. À la radiologie, on observe des infiltrats parenchymateux bilatéraux non systématisés, puis des images d'excavation évoquant la tuberculose [60-62]. Des localisations suppurées profondes sont fréquentes et caractéristiques : abcès du foie, de la rate [63] et de la prostate [64]. La peau et les tissus mous sont atteints dans 13 % à 25 % des cas (Fig. 5) [65] ; de localisations diverses (pyomyosites, atteintes du scrotum, de l'orbite, etc.), ces

**Tableau 2.**

Expression clinique de la mélioiïdose (d'après [59]).

Aspects cliniques	Australie 1989-1999 (331 cas)	Thaïlande 1978-1985 (686 cas)
Pneumonie, pleurésie	58 %	45 %
Infection génito-urinaire	19 %	7 %
Infection de la peau ou des tissus mous	17 %	13 %
Infection neuroméningée ou abcès du cerveau	4 %	3 %
Abcès de la rate	4 %	2 %
Abcès du foie	2 %	7 %
Autres localisations intra-abdominales	3 %	5 %
Abcès de la prostate	18 % des cas adultes masculins	0,3 %
Abcès de la parotide	-	30 % des cas pédiatriques
Infection osseuse ou articulaire	4 %	5 %
Péricardite	1 %	3 %
Choc septique	20 %	NP
Bactériémie	46 %	58 %
Létalité	19 %	38-61 %

NP : non précisé.

infections sont souvent associées à des fasciites nécrosantes [66]. D'autres localisations sont rapportées : rénales, osseuses et articulaires [67-69]. L'atteinte du système nerveux central est plus rare, avec moins de 50 cas rapportés en 30 ans ; il s'agit de méningoencéphalites avec paraparésies, d'abcès cérébraux ou épuraux [70, 71]. On a décrit aussi des localisations aortiques [72], myocardiques et péricardiques, pouvant s'accompagner de tamponnade [73]. L'infection d'un stimulateur cardiaque a été signalée [74] mais aucun cas d'endocardite primaire n'a été rapporté à ce jour. Les infections subaiguës localisées peuvent toucher également n'importe quel organe. Très typique, la parotidite suppurée, généralement unilatérale, s'observe surtout chez l'enfant (Fig. 6, 7) [75]. Il existe des différences inexplicables de localisations entre les régions d'endémie : la parotidite représente 30 % à 40 % des cas pédiatriques en Thaïlande alors



**Figure 3.** Pneumonie aiguë au cours d'une mélioïdose septicémique chez une femme de 45 ans (cliché du service des maladies infectieuses, hôpital Mahosot, Vientiane).



**Figure 4.** Abscès du poumon gauche chez un homme de 42 ans (cliché du service des maladies infectieuses, hôpital Mahosot, Vientiane).

qu'elle est quasi inexistante en Australie ; en revanche, l'abcès prostatique est beaucoup plus fréquent en Australie, représentant près de 20 % des cas masculins [64].

## Tendance aux rechutes

La rechute menace tout patient ayant survécu à un premier épisode de mélioïdose, symptomatique ou non. Chez les patients traités et suivis, elle survient dans 6 % des cas au cours de la première année et dans 13 % des cas dans les 10 ans, les principaux facteurs étant le protocole d'antibiothérapie utilisé, la durée et l'observance du traitement. Les taux de rechute sont plus élevés dans les essais thérapeutiques utilisant un seul antibiotique [76]. Des récurrences tardives ont été rapportées chez des vétérans de la guerre du Vietnam, jusqu'à 62 ans après leur retour, ce qui a valu à *B. pseudomallei* la qualification de « bombe à retardement » [1, 58]. La maladie étant peu immunisante, des réinfections sont possibles, qu'il faut savoir distinguer des rechutes. En Thaïlande, l'étude de 123 épisodes récurrents chez 116 patients a montré qu'il s'agissait de rechutes (même



**Figure 5.**  
**A.** Mélioïdose cutanée ; lésion suppurée de l'avant-bras (cliché du service des maladies infectieuses, hôpital Mahosot, Vientiane).  
**B.** Polyfistulisation après 2 semaines de traitement (cliché du service des maladies infectieuses, hôpital Mahosot, Vientiane).  
**C.** Guérison après 20 semaines de traitement (cliché du service des maladies infectieuses, hôpital Mahosot, Vientiane).



**Figure 6.** Parotidite aiguë unilatérale de l'enfant (cliché du docteur S. Bisayher, hôpital Mahosot, Vientiane).

souche) dans 75 % des cas et de réinfections (souches différentes) dans 25 % [76]. Toutefois, la possibilité d'être infecté simultanément par plusieurs souches lors d'un premier épisode peut faire surestimer la part des réinfections [77]. Un score, établi sur des facteurs indépendants (durée de l'antibiothérapie per os, intervalle entre le premier épisode et la récurrence, saison et fonction rénale lors de la récurrence) a été proposé pour différencier rechute et réinfection [78].

## ■ Diagnostic

Justement qualifiée de « grande simulatrice » (*the great mimicker*), la mélioïdose peut réaliser une large variété de



**Figure 7.** Parotidite suppurée fistulisée à la peau (cliché du docteur S. Bisayher, hôpital Mahosot, Vientiane).

tableaux cliniques dont aucun n'est spécifique. Suivant les organes atteints, les hypothèses diagnostiques sont particulièrement variées, s'orientant souvent vers les pneumonies bactériennes communes, surtout vers la tuberculose, et induisant des traitements de première intention inappropriés [55]. En zone d'endémie et chez tout patient y ayant séjourné, a fortiori chez un sujet prédisposé (diabétique, alcoolique, insuffisant rénal), une septicémie communautaire sans porte d'entrée connue, une pneumonie sévère ou excavée, un abcès splénique, une parotidite suppurée sont des tableaux qui doivent faire évoquer la mélioiïdose, réaliser des prélèvements ciblés et instaurer sans tarder une antibiothérapie présomptive. De la rapidité à mettre en œuvre un traitement adéquat dépend en grande partie le pronostic vital.

## Signes biologiques d'orientation

Les examens biologiques de pratique courante en pathologie infectieuse sont généralement décevants : la numération-formule sanguine peut être normale ou révéler une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ou une pancytopenie ; la vitesse de sédimentation peut être normale ou accélérée ; enfin le taux de protéine C réactive n'a aucune valeur prédictive, ni positive ni négative, de la mélioiïdose.

## Diagnostic bactériologique

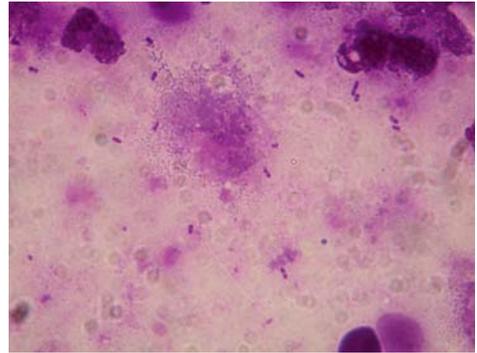
Les différentes méthodes de bactériologie sont applicables à la mélioiïdose. Le choix dépend des circonstances cliniques et des moyens disponibles. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en culture et l'isolement de *B. pseudomallei*. Ces manipulations doivent être effectuées dans un laboratoire de sécurité biologique de classe 3 (LSB3).

### Prélèvements

*B. pseudomallei* doit être recherché dans le sang, les urines, le pharynx, les sécrétions bronchiques et, le cas échéant, dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, le liquide pleural, le liquide articulaire, les suppurations superficielles et profondes. Quel que soit le site anatomique, l'isolement d'une seule colonie permet pratiquement d'affirmer le diagnostic de mélioiïdose, la bactérie n'étant presque jamais en situation de colonisation [79]. Sur une série de 99 patients, le seul prélèvement de gorge a une sensibilité de 25,2 % [80]. Au plan quantitatif, c'est dans le pus que l'on trouve le plus grand nombre de bactéries (Fig. 8), puis dans les crachats, les urines et le sang [81].

### Culture

L'isolement de *B. pseudomallei* à partir de sites contaminés rend nécessaire l'utilisation de milieux sélectifs contenant cristal violet et antibiotiques. Le milieu gélosé d'Ashdown, le plus largement employé depuis 30 ans, contient 5 mg/l de gentamicine. Le milieu gélosé « Ashdown modifié » contient 100 mg/l de streptomycine et 15 mg/l de gentamicine. Le bouillon d'enrichissement « Ashdown modifié » contient 50 000 U/l de



**Figure 8.** Gram sur frottis de pus (grossissement × 100) : coloration bipolaire de *B. pseudomallei* (cliché du docteur R. Phetsouvanh, hôpital Mahosot, Vientiane).



**Figure 9.** Colonies de *Burkholderia pseudomallei* après 48 heures d'incubation sur milieu d'Ashdown (cliché du docteur V. Davong, hôpital Mahosot, Vientiane).

colistine. D'autres milieux peuvent être utilisés pour l'isolement, comme le milieu *Burkholderia cepacia* ou le milieu *B. pseudomallei* selective agar (BPSA), ce dernier s'avérant toutefois moins sélectif que le milieu d'Ashdown [82]. Les cultures, incubées en aérobiose à 37 °C, sont observées à 24, 48 et 72 heures. L'hémoculture doit bénéficier des systèmes automatisés pour la détection précoce de la croissance bactérienne.

## Identification et antibiogramme

L'identification repose sur l'examen des colonies sur milieu d'Ashdown, surtout après 48 heures avec la différenciation de formes caractéristiques, rugueuses, plissées, ombiliquées et colorées par le cristal violet (Fig. 9). Elle est confirmée par l'examen microscopique après coloration de Gram, l'analyse du type respiratoire et des caractères biochimiques différentiels des *Burkholderiaceae*. Parmi les différents systèmes d'identification manuels et automatisés disponibles dans le commerce, la galerie API 20NE est actuellement considérée comme l'un des plus fiables [83]. Il existe aussi des tests d'identification rapide par agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre le LPS ou le polysaccharide capsulaire [84].

L'antibiogramme par diffusion est réalisé sur milieu Mueller-Hinton à 37 °C dans un double but :

- confirmer l'identification de *B. pseudomallei* par ses caractères de résistance naturelle : colistine, gentamicine, amoxicilline, céfalotine et céfamandole ;
- détecter d'éventuelles résistances acquises : amoxicilline-acide clavulanique, chloramphénicol, tétracyclines, TMP-SMX, ceftazidime, imipénème.

## Sérodiagnostic

Les tests sérologiques sont peu fiables : peu spécifiques en régions d'endémie, ils n'ont pas de standard international. Ils peuvent cependant être utiles, notamment pour écarter le diagnostic de mélioïdose.

### « Indirect haemagglutination assay » (IHA)

Le test IHA est le plus utilisé. Il détecte les anticorps de classes IgG et IgM, mais il a peu de valeur diagnostique dans les zones de forte endémie comme dans le Nord-Est de la Thaïlande où la majorité de la population développe des anticorps au cours des 4 premières années de la vie [22] et dans le Nord de l'Australie où sa sensibilité est évaluée à 44 % lors de l'hospitalisation [65].

### « Enzyme linked immunosorbent assay » (Elisa)

Le test Elisa peut utiliser différents antigènes. Avec une protéine flagellaire recombinante écourtée, il a une sensibilité de 93,8 % et une spécificité de 96,3 % [20]. Avec les protéines hautement conservées du SSTT-3 appelées BipB et BipD, il a de médiocres performances en régions endémiques, probablement en raison d'expositions antérieures occultes à *B. pseudomallei* [85].

## Méthodes de diagnostic rapide

L'identification conventionnelle de *B. pseudomallei* après culture nécessite 4 à 5 jours [86]. Différentes méthodes ont été proposées pour réduire ce délai au minimum.

## Méthodes immunologiques

### Agglutination

Applicables directement sur les surnageants d'hémocultures, des tests de coagglutination ou d'agglutination avec des particules de latex sensibilisées peuvent écourter les délais d'identification. En utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques d'une protéine de 30 kDa, un test latex s'est révélé très performant en zones rurales sous-équipées avec des valeurs prédictives positive et négative de 96,75 % et 99,61 %, respectivement [87].

### Immunofluorescence directe et indirecte

La détection directe de *B. pseudomallei* dans les produits pathologiques par immunofluorescence (IF), réalisable en 10 minutes, a une sensibilité de 66 % et une spécificité de 99,5 % [88]. L'IF indirecte, utilisant des microsphères sensibilisées dans l'automate Luminex®, permet de rechercher simultanément des anticorps spécifiques du LPS de *B. pseudomallei* et d'autres bacilles à Gram négatif non fermenteurs pour un diagnostic rapide de ces infections [89].

### Tests immunoenzymatiques sur bandelettes

La détection des anticorps spécifiques est réalisable en 15 minutes par immunochromatographie. En Australie, ce test montre une sensibilité de 50,6 % pour les IgG et de 72 % pour les IgM et une spécificité de 97,4 % pour les IgG et de 71,5 % pour les IgM [90].

## Méthodes moléculaires

Plusieurs équipes ont utilisé la PCR pour raccourcir les délais de détection et d'identification de *B. pseudomallei* dans les produits pathologiques. Le choix des cibles à amplifier s'est surtout porté vers les gènes codant les ARN ribosomiaux 16S et 23S, le gène *fliC* codant la protéine flagellaire et les gènes codant les SSTT-1 et SSTT-2, certaines amorces permettant une différenciation rapide de *B. mallei* et de *B. pseudomallei* dans le cadre de la lutte contre le bioterrorisme [91]. Les techniques de PCR en temps réel se sont avérées plus sensibles et plus rapides que la PCR conventionnelle [86]. Une nouvelle méthode utilisant simultanément six amorces à température constante, appelée *loop-mediated isothermal amplification* (LAMP), accroît significativement la sensibilité avec un seuil de détection de 38 copies (équivalents génome) sans toutefois surpasser la culture [92]. En

cas d'émergence dans une région démunie de moyens diagnostiques, ces méthodes moléculaires pourraient être appliquées dans un laboratoire transportable [93].

## Traitement

Traiter la mélioïdose, souvent considérée comme un « ennemi invincible », est un véritable défi. Il faut d'abord réduire la létalité immédiate des formes septicémiques dans les 48 premières heures, puis assurer l'éradication de l'agent infectieux afin d'éviter les rechutes.

Hormis l'infection asymptomatique qui ne nécessite pas de traitement, toutes les formes cliniques de la maladie doivent être traitées. Ce traitement a trois particularités :

- ses effets sont peu spectaculaires, le syndrome infectieux ne régressant en moyenne qu'au bout de 9 jours ;
- il doit être prolongé au moins 20 semaines pour éviter les rechutes ;
- il fait appel à des antibiotiques bactéricides en situation extra- et intracellulaire, administrables par voie intraveineuse, dont le coût est souvent hors de portée des services de santé des pays pauvres situés en zone d'endémie.

## Moyens thérapeutiques

### Antibiotiques

Parmi les molécules les plus bactéricides in vitro sur *B. pseudomallei*, les antibiotiques de choix sont la ceftazidime, les carbapénèmes et, à un degré moindre, l'association amoxicilline-acide clavulanique. L'apparition de la ceftazidime à la fin des années 1980 a changé le pronostic de la mélioïdose en réduisant la mortalité de moitié. Par la suite, l'imipénème et le mérépénème ont fait preuve d'une activité équivalente. L'association amoxicilline-acide clavulanique peut être préférée à la ceftazidime, en première intention, en cas d'incertitude sur l'étiologie d'une septicémie communautaire car elle est plus active sur les cocci à Gram positif et sur les bactéries anaérobies strictes (Tableaux 3, 4). L'association pipéracilline-tazobactam peut représenter une alternative thérapeutique.

### Moyens complémentaires et adjuvants

Dans les formes aiguës et sévères de la maladie, il faut corriger l'acidose métabolique, équilibrer le diabète et oxygéner le patient. L'administration de G-CSF en cas de choc septique, visant à corriger le déficit des fonctions phagocytaires, entraîne un allongement de la survie des patients de 15 heures en moyenne mais elle ne diminue pas le taux de mortalité [94]. L'utilisation thérapeutique de la protéine C activée recombinante humaine (PCArh) est justifiée par la coagulopathie accompagnant les sepsis dus aux bacilles à Gram négatif ; elle a été couronnée de succès chez un patient atteint d'une mélioïdose sévère avec choc septique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, défaillance multiviscérale et coagulation intravasculaire disséminée [95]. Enfin, certaines collections suppurées peuvent nécessiter un drainage chirurgical.

## Conduite thérapeutique

Il n'y a pas de consensus international pour le traitement de la mélioïdose, mais des recommandations nationales dans les pays d'endémie [96], prenant en compte l'état des résistances et les possibilités d'accès aux antibiotiques de première ligne (Tableaux 3, 4).

### Formes sévères

Les formes aiguës septicémiques et les formes localisées touchant au moins deux organes non contigus requièrent un traitement d'attaque précoce par voie intraveineuse.

### Traitement d'attaque

La ceftazidime à la dose de 120 mg/kg en trois injections intraveineuses par jour pendant une durée minimale de 10 à

**Tableau 3.**

Recommandations thérapeutiques de la mélioïdose à l'hôpital Mahosot (Vientiane, Laos). Traitement des formes sévères (bactériémie ± choc septique ou formes localisées avec au moins deux organes atteints non contigus).

Antibiothérapie	Adulte	Enfant
<b>Traitement d'attaque</b>		
<i>Voie veineuse pendant au moins 10 jours</i>		
Ceftazidime	120 mg/kg/j en 3 doses <sup>a</sup> (dose usuelle : 2 g toutes les 8 h)	> 2 mois : 120 mg/kg/j en 3 doses <sup>a</sup> < 2 mois : 60 mg/kg/j en 2 doses <sup>a</sup>
Amoxicilline - acide clavulanique	150-160 mg/kg/j en 6 doses (dose usuelle : 1,2 g toutes les 4 h)	> 3 mois : 150-200 mg/kg/j en 4 doses < 3 mois : 100-150 mg/kg/j en 3 doses
<b>Traitement d'entretien</b>		
<i>Voie orale pendant 12 à 20 semaines</i>		
Cotrimoxazole (comprimés 960 mg) + doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 24 h)	> 8 ans : 10/50 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
Amoxicilline - acide clavulanique (capsules de 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (dose usuelle : 2 capsules toutes les 8 h, dose maximale : 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

<sup>a</sup> Posologie à adapter en cas d'insuffisance rénale.

**Tableau 4.**

Recommandations thérapeutiques de la mélioïdose à l'hôpital Mahosot (Vientiane, Laos). Traitement des formes localisées (une seule localisation + absence de bactériémie).

Antibiothérapie	Adulte	Enfant
<i>Voie orale pendant 12 à 20 semaines</i>		
Cotrimoxazole (comprimés 960 mg) + doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 24 h)	> 8 ans : 10/50 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
Amoxicilline - acide clavulanique (capsules de 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (dose usuelle : 2 capsules toutes les 8 h, dose maximale : 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

14 jours reste le traitement de référence. Le choix alternatif, pour les pays qui en ont les moyens, est l'imipénème à la dose de 50 mg/kg/j. Le recours à une bithérapie, voire à une trithérapie, pour le traitement d'attaque peut être justifié par la recherche d'un effet synergique augmentant la bactéricidie et par l'existence de possibles résistances primaires [45]. Pourtant l'association de TMP-SMX à la ceftazidime n'améliore pas le taux de survie des patients par rapport à la ceftazidime seule [29].

#### Traitement d'entretien

En relais du traitement d'attaque, il est donné par voie orale pendant une durée de 12 à 20 semaines pour éradiquer *B. pseudomallei* et prévenir les rechutes. La doxycycline et le TMP-SMX sont utilisés, seuls ou en association. Les rechutes étant plus fréquentes après doxycycline seule, son association au TMP-SMX est recommandée en Thaïlande (Tableau 3). Toutefois, la mise en évidence d'un antagonisme in vitro entre doxycycline et TMP-SMX plaide plutôt pour une monothérapie par TMP-SMX [97], recommandée en Australie. L'association amoxicilline-acide clavulanique par voie orale pourrait représenter une alternative à la dose de 20/5 mg/kg 3 fois par jour [98].

#### Formes localisées

Une localisation unique (infection cutanée, prostatite, parotidite) sans bactériémie justifie une antibiothérapie par voie orale d'une durée de 12 à 20 semaines avec les mêmes antibiotiques et les mêmes posologies que dans le traitement d'entretien des formes sévères (Tableau 4). Un traitement écourté à 8 semaines par amoxicilline et acide clavulanique peut être prescrit chez l'enfant dans les formes de moindre gravité. Des schémas alternatifs utilisant le céfotaxime ou la ceftriaxone ont été proposés chez la femme enceinte ou chez l'enfant, mais les résultats sont légèrement inférieurs en termes de mortalité et de rechute.

#### Évolution sous traitement

Un suivi au long cours est indispensable pour s'assurer de la compliance au traitement, de l'absence d'effets secondaires et de l'efficacité de l'antibiothérapie. Il faut détecter précocement les

échecs thérapeutiques et les rechutes. Les facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, un début aigu de la maladie, une atteinte pulmonaire et un traitement de première intention inapproprié.

## ■ Prévention

La gravité de la mélioïdose, l'efficacité inconstante du traitement, les risques de contamination professionnelle et la crainte d'une utilisation délibérée de *B. pseudomallei* comme arme biologique ont incité à développer des moyens de prévention.

#### Moyens non spécifiques

Les recommandations visent surtout les expositions professionnelles (culture du riz) et concernent la protection des plaies, le port de hautes bottes et de gants pendant le travail. Au laboratoire, il faut observer un confinement de biosécurité de niveau 3 pour les travaux portant sur des liquides organiques ou des tissus infectieux, les cultures de *B. pseudomallei* et toute manipulation pouvant générer des gouttelettes ou des aérosols [12].

#### Antibioprophylaxie

C'est l'association TMP-SMX qui assure la prévention la plus efficace de l'infection expérimentale en préexposition et en postexposition, à condition de l'administrer dans les 24 heures [99]. Il faut cependant tenir compte de la résistance éventuelle à cet antibiotique, qui s'élève à 13 % des isolats en Thaïlande [12]. Cette approche pourrait trouver des applications dans le cadre d'interventions de santé publique à la suite de catastrophes naturelles (typhons, cyclones, tsunamis) en régions d'endémie.

#### Immunoprophylaxie passive

De nombreux panels d'anticorps monoclonaux ont été développés afin de caractériser les épitopes cibles d'une immunisation protectrice. Une sérothérapie hautement spécifique

pourrait recourir à des mélanges d'anticorps humanisés [36]. Une autre voie a été explorée par l'inhalation d'ADN plasmidique complexé avec des liposomes cationiques ; cet activateur puissant de l'immunité innée induit une puissante réaction Th1 dans les poumons avec forte production d'IFN- $\gamma$  et activation des lymphocytes NK, conférant une protection non spécifique proche de 100 % contre l'exposition à un aérosol infectieux létal de *B. mallei* ou de *B. pseudomallei* [100].

## Vaccination

Aucun vaccin contre la mélioirose n'est actuellement disponible. Plusieurs préparations vaccinales, utilisant l'espèce non pathogène *B. thailandensis* ou des souches atténuées de *B. pseudomallei*, ont donné des résultats décevants sur les modèles animaux. De même, les protéines BipB, BipC et BipD du SSTT-3 ne sont pas des antigènes protecteurs [85]. Une protection relative contre l'infection expérimentale chez la souris Balb/c est observée avec des suspensions bactériennes inactivées par la chaleur [41] ou des sous-unités vaccinales : LPS, polysaccharide capsulaire, ADN plasmidique codant la flagelline [101]. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des cellules dendritiques purifiées mises en contact in vitro avec une suspension de *B. pseudomallei* inactivés par la chaleur [102]. Malgré une meilleure compréhension de la pathogénie de la mélioirose, les difficultés à la surmonter rendent peu probable le développement d'un vaccin dans un avenir proche.

## Conclusion

Même si la sagesse des hommes nous préserve à jamais d'épidémies de mélioirose provoquées, cette maladie, émergente dans plusieurs régions du monde, représente un défi pour les années futures ; l'élucidation du cycle physiopathologique complexe de *B. pseudomallei* ouvrira la voie à de nouvelles approches thérapeutiques et prophylactiques.

## Références

- [1] Aldhous P. Melioidosis? Never heard of it. *Nature* 2005;**434**:692-3.
- [2] Su HP, Yang HW, Chen YL, Ferng TL, Chou YL, Chung TC, et al. Prevalence of melioidosis in the Er-Ren River Basin, Taiwan: implications for transmission. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2599-603.
- [3] Ketterer PJ, Webster WR, Shield J, Arthur RJ, Blackall PJ, Thomas AD. Melioidosis in intensive piggeries in south eastern Queensland. *Aust Vet J* 1986;**63**:146-9.
- [4] Currie BJ. Advances and remaining uncertainties in the epidemiology of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;**102**:225-7.
- [5] Inglis TJ, Rolim DB, De Queiroz Sousa A. Melioidosis in the Americas. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:947-54.
- [6] Borgherini A, Poubeau P, Paganin F, Picot S, Michault A, Thibaud F, et al. Melioidosis: an imported case from Madagascar. *J Trav Med* 2006;**13**:318-20.
- [7] Kaestli M, Mayo M, Harrington G, Ward L, Watt F, Hill JV, et al. Landscape changes influence the occurrence of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in soil in northern Australia. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;**3**:e364.
- [8] Inglis TJ, Sagripanti JL. Environmental factors that affect the survival and persistence of *Burkholderia pseudomallei*. *Appl Environ Microbiol* 2006;**72**:6865-75.
- [9] Rolim DB, Rocha MF, Brilhante RS, Cordeiro RA, Leitão Jr. NP, Inglis TJ, et al. Environmental isolates of *Burkholderia pseudomallei* in Ceara State, Northeast Brazil. *Appl Environ Microbiol* 2009;**75**:1215-8.
- [10] Athan E, Allworth AM, Engler C, Bastian I, Cheng AC. Melioidosis in tsunami survivors. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1638-9.
- [11] Barnes JL, Ketheesan N. Route of infection in melioidosis. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:638-9.
- [12] Peacock SJ, Schweizer HP, Dance DA, Smith TL, Gee JE, Wuthiekanun V, et al. Management of accidental laboratory exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:e2.
- [13] Mollaret HH. « L'affaire du Jardin des Plantes de Paris » ou comment la mélioirose fit son entrée en France. *Med Mal Infect* 1988;**18**:643-54.
- [14] Sprague LD, Neubauer H. Melioidosis in animals: a review on epizootiology, diagnosis and clinical presentation. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004;**51**:305-20.
- [15] How HS, Ng KH, Yeo HB, Tee HP, Shah A. Pediatric melioidosis in Pahang, Malaysia. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;**38**:314-9.
- [16] Wuthiekanun V, Pheaktra N, Puthachai H, Sin L, Sen B, Kumar V, et al. *Burkholderia pseudomallei* antibodies in children, Cambodia. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:301-3.
- [17] Phetsouvanh R, Phongmany S, Newton P, Mayxay M, Ramsay A, Wuthiekanun V, et al. Melioidosis and Pandora's box in Lao PDR. *Clin Infect Dis* 2001;**32**:653-4.
- [18] Wuthiekanun V, Langa S, Swaddiwudhipong W, Jetsadapanpong W, Kaengnet Y, Chierakul W, et al. Melioidosis in Myanmar: forgotten but not gone. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**75**:945-6.
- [19] Le Hello S, Currie BJ, Godoy D, Spratt BG, Mikulski M, Lacasin F, et al. Melioidosis in New Caledonia. *Emerg Infect Dis* 2005;**11**:1607-9.
- [20] Chen YS, Chen SC, Wu TR, Kao CM, Chen YL. Seroprevalence of anti-flagellin antibody against *Burkholderia pseudomallei* in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2004;**57**:224-5.
- [21] Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, Fischer DA, Anstey SN, Huffman SE, et al. Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole population study in Northern Australia. *Trop Med Int Health* 2004;**9**:1167-74.
- [22] Wuthiekanun V, Chierakul W, Langa S, Chaowagul W, Panpitpat C, Saipan P, et al. Short report: development of antibodies to *Burkholderia pseudomallei* during childhood in melioidosis-endemic northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**74**:1074-5.
- [23] Gilmore G, Barnes J, Ketheesan N, Norton R. Use of antigens derived from *Burkholderia pseudomallei*, *B. thailandensis*, and *B. cepacia* in the indirect hemagglutination assay for melioidosis. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**:1529-31.
- [24] Kronmann KC, Truett AA, Hale BR, Crum-Cianflone NF. Melioidosis after brief exposure: a serologic survey in US marines. *Am J Trop Med Hyg* 2009;**80**:182-4.
- [25] Mandjee A. *Burkholderia pseudomallei* infection after travelling in Southeast Asia, case study. *Med Mal Infect* 2005;**35**:88-90.
- [26] Ezzedine K, Heenen M, Malvy D. Imported cutaneous melioidosis in traveler, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:946-7.
- [27] Shih HI, Chuang YC, Cheung BM, Yan JJ, Chang CM, Chang K, et al. Sporadic and outbreak cases of melioidosis in southern Taiwan: clinical features and antimicrobial susceptibility. *Infection* 2009;**37**:9-15.
- [28] Chen WT, Chen YS, Chye SM, Wu TR, Hong WG, Lin YN, et al. Seroprevalence of melioidosis in diabetic patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;**38**:267-70.
- [29] Chierakul W, Anunnatsiri S, Short JM. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 2005;**41**:1105-13.
- [30] Dharakul T, Vejbaesya S, Chaowagul W, Luangtrakool P, Stephens HA, Songsivilai S. HLA-DR and-DQ associations with melioidosis. *Hum Immunol* 1998;**59**:580-6.
- [31] Ko WC, Cheung BM, Tang HJ, Shih HI, Lau YJ, Wang LR, et al. Melioidosis outbreak after typhoon, southern Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:896-8.
- [32] Gilad J, Harary I, Dushnitsky T, Schwartz D, Amsalem Y. *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* as bioterrorism agents: national aspects of emergency preparedness. *Isr Med Assoc J* 2007;**9**:499-503.
- [33] Bondi SK, Glodberg JB. Strategies toward vaccines against *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. *Expert Rev Vaccines* 2008;**7**:1357-65.
- [34] Kaestli M, Mayo M, Harrington G, Watt F, Hill J, Gal D, et al. Sensitive and specific molecular detection of *Burkholderia pseudomallei*, the causative agent of melioidosis, in the soil of tropical northern Australia. *Appl Environ Microbiol* 2007;**73**:6891-7.
- [35] Shams AM, Rose LJ, Hodges L, Arduino MJ. Survival of *Burkholderia pseudomallei* on environmental surfaces. *Appl Environ Microbiol* 2007;**73**:8001-4.
- [36] Zou N, Tsai S, Feng SH, Newsome T, Kim HY, Li B, et al. Relationship between antigenicity and pathogenicity for *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* revealed by a large panel of mouse MAbs. *Hybridoma* 2008;**27**:231-40.
- [37] Chuaygud T, Tungpradabkul S, Sirisinha S, Chua KL, Utaisincharoen P. A role of *Burkholderia pseudomallei* flagella as a virulent factor. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;**102**(suppl1):S140-S144.
- [38] Pilatz S, Breitbach K, Hein N, Fehlhaber B, Schulze J, Brenneke B, et al. Identification of *Burkholderia pseudomallei* genes required for the intracellular life cycle and in vivo virulence. *Infect Immun* 2006;**74**:3576-86.

- [39] Valade E, Thibault FM, Gauthier YP, Palencia M, Popoff MY, Vidal DR. The PmlI-PmlR Quorum-Sensing System in *Burkholderia pseudomallei* plays a key role in virulence and modulates production of the MprA protease. *J Bacteriol* 2004;**186**:2288-94.
- [40] Suparak S, Kespichayawattana W, Haque A, Easton A, Damnin S, Lertmemongkolchai G, et al. Multinucleated giant cell formation and apoptosis in infected host cells is mediated by *Burkholderia pseudomallei* type III secretion protein BipB. *J Bacteriol* 2005;**187**:6556-60.
- [41] Sarkar-Tyson M, Thwaite JE, Harding SV, Smither SJ, Oyston PC, Atkins TP, et al. Polysaccharides and virulence of *Burkholderia pseudomallei*. *J Med Microbiol* 2007;**56**:1005-10.
- [42] Ho PL, Cheung TK, Kinoshita R, Tse CW, Yuen KY, Chau PY. Activity of five fluoroquinolones against 71 isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *J Antimicrob Chemother* 2002;**49**:1042-4.
- [43] Thibault FM, Hernandez E, Vidal DR, Girardet M, Cavallo JD. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004;**54**:1134-8.
- [44] Schweizer HP, Peacock SJ. Antimicrobial drug-selection markers for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. *Emerg Infect Dis* 2008;**14**:1689-92.
- [45] Raja NS. Cases of melioidosis in a university teaching hospital in Malaysia. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;**41**:174-9.
- [46] Wiersinga WJ, Wieland CW, Dessing MC, Chantratita N, Cheng AC, Limmathurotsakul D, et al. Toll-like receptor 2 impairs host defense in Gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis). *PLoS Med* 2007;**4**:1268-80.
- [47] LaRosa SP, Opal SM, Utterback B, Yan SC, Helterbrand J, Simpson AJ, et al. Decreased protein C, protein S, and antithrombin levels are predictive of poor outcome in Gram-negative sepsis caused by *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Infect Dis* 2006;**10**:25-31.
- [48] Chierakul W, Wuthiekanun V, Chaowagul W, Amornchai P, Cheng A, White NJ, et al. Disease severity and outcome of melioidosis in HIV coinfecting individuals. *Am J Trop Med Hyg* 2005;**73**:1165-6.
- [49] Gan YH. Interaction between *Burkholderia pseudomallei* and the host immune response: sleeping with the enemy? *J Infect Dis* 2005;**192**:1845-50.
- [50] Anuntagool N, Wuthiekanun V, White NJ, Currie BJ, Sermswan RW, Wongratanaheewin S, et al. Lipopolysaccharide heterogeneity among *Burkholderia pseudomallei* from different geographic and clinical origins. *Am J Trop Med Hyg* 2006;**74**:348-52.
- [51] Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow JN, Lo D, Selva-Nayagam S. Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10-year prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;**31**:981-6.
- [52] Cheng AC, Jacups SP, Anstey NM, Currie BJ. A proposed scoring for predicting mortality in melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;**97**:577-81.
- [53] Chan KP, Low JG, Raghuram J, Fook-Chong MC, Kurup A. Clinical characteristics and outcome of severe melioidosis requiring intensive care. *Chest* 2005;**128**:3674-8.
- [54] De Keulenaer BL, Cheng AC. Severe sepsis due to melioidosis. *Chest* 2006;**130**:1282.
- [55] Vidyalakshmi K, Chakrapani M, Shrikala B, Damodar S, Lipika S, Vishal S. Tuberculosis mimicked by melioidosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;**12**:1209-15.
- [56] Lumbiganon P, Chotechuangnirun N, Kosalaraksa P. Clinical experience with treatment of melioidosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:1165-6.
- [57] Kandasamy Y, Norton R. Paediatric melioidosis in North Queensland, Australia. *J Paediatr Child Health* 2008;**44**:706-8.
- [58] Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, Crawford G. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as prisoner of war by the Japanese during world war II. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:970-2.
- [59] Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**:383-416.
- [60] Currie BJ. Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travellers returned from endemic regions. *Eur Respir J* 2003;**22**:542-50.
- [61] Mukhopadhyay A, Lee KH, Tambyah PA. Bacteraemic melioidosis pneumonia: impact on outcome, clinical and radiologic features. *J Infect* 2004;**48**:334-8.
- [62] Reechaipitchitkul W. Clinical manifestation of pulmonary melioidosis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;**35**:664-9.
- [63] Ng CY, Leong EC, Chng HC. Ten-year series of splenic abscesses in a general hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2008;**37**:749-52.
- [64] Arzola JM, Hawley JS, Oakman C, Mora RV. A case of prostatitis due to *Burkholderia pseudomallei*. *Nat Clin Pract Urol* 2007;**4**:111-4.
- [65] Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ. Cutaneous melioidosis in the tropical top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:603-9.
- [66] Ma TL, Huang GC, Tang HJ, Chang CM. Melioidotic necrotizing fasciitis presenting as a supraclavicular mass. *Jpn J Infect Dis* 2008;**61**:151-3.
- [67] Muttarak M, Peh WC, Euathrongchit J, Lin SE, Tan AG, Lerttumnongtum P, et al. Spectrum of imaging findings in melioidosis. *Br J Radiol* 2009;**82**:514-21.
- [68] Falade OO, Antonarakis ES, Kaul DR, Saint S, Murphy PA. Clinical problem-solving. Beware of first impressions. *N Engl J Med* 2008;**359**:628-34.
- [69] Thomas J, Jayachandran NV, Shenoy Chandrasekhara PK, Lakshmi V, Narsimulu G. Melioidosis - an unusual cause of septic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;**27**(suppl2):S59-S61.
- [70] Muthusami KA, Waran V, Puthuchery SD. Spectra of central nervous system melioidosis. *J Clin Neurosci* 2007;**4**:1213-5.
- [71] Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Wongsrikaew P, Narmwong A, Day NP, Peacock SJ. Variable presentation of neurological melioidosis in northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:118-20.
- [72] Anunnatsiri S, Chetochitsakd P, Kularbkaew C. Mycotic aneurysm in northeast Thailand: the importance of *Burkholderia pseudomallei* as a causative pathogen. *Clin Infect Dis* 2008;**47**:1436-9.
- [73] Chung HC, Lee CT, Lai CH, Huang CK, Lin JN, Liang SH, et al. Non-septicemic melioidosis presenting as cardiac tamponade. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**79**:455-7.
- [74] Zainal Abidin I, Syed Tamin S, Huat Tan L, Chong WP, Azman W. Pacemaker infection secondary to *Burkholderia pseudomallei*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:1420-2.
- [75] Rajinikanth J, Balaji V, Gaikwad P, Muthusami JC. Melioidosis of the parotid: the tip of the iceberg. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;**139**:731-2.
- [76] Maharjan B, Chantratita N, Vesaratchavest M, Cheng A, Wuthiekanun V, Chierakul W, et al. Recurrent melioidosis in patients in northeast Thailand is frequently due to reinfection rather than relapse. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:6032-4.
- [77] Pitt TL, Trakulsomboon S, Dance DA. Recurrent melioidosis: possible role of infection with multiple strains of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:680-1.
- [78] Limmathurotsakul D, Chaowagul W, Chantratita N, Wuthiekanun V, Biaklang M, Tumapa S, et al. A simple scoring system to differentiate between relapse and re-infection in patients with recurrent melioidosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;**2**:e327.
- [79] Wuthiekanun V, Suputtamongkol Y, Simpson AJ, Kanaphun P, White NJ. Value of throat swab in diagnosis of melioidosis. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3801-2.
- [80] Cheng AC, Wuthiekanun V, Limmathurotsakul D, Wongsuvan G, Day NP, Peacock SJ. Role of selective and nonselective media for isolation of *Burkholderia pseudomallei* from throat swabs of patients with melioidosis. *J Clin Microbiol* 2006;**44**:2316.
- [81] Wuthiekanun V, Limmathurotsakul D, Wongsuvan G, Chierakul W, Teerawattanasook N, Teparrukkul P, et al. Short report: quantitation of *B. pseudomallei* in clinical samples. *Am J Trop Med Hyg* 2007;**77**:812-3.
- [82] Peacock SJ, Chieng G, Cheng AC, Dance DA, Amomchai P, Wongsuvan G, et al. Comparison of Ashdown's medium, *Burkholderia cepacia* medium, and *Burkholderia pseudomallei* selective agar for clinical isolation of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol* 2005;**43**:5359-61.
- [83] Kiratisin P, Santanirand P, Chantratita N, Kaewdaeng S. Accuracy of commercial systems for identification of *Burkholderia pseudomallei* versus *Burkholderia cepacia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;**59**:277-81.
- [84] Amornchai P, Chierakul W, Wuthiekanun V, Mahakhunkijcharoen Y, Phetsouvanh R, Currie BJ, et al. Accuracy of *Burkholderia pseudomallei* identification using the API 20NE system and a latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:3774-6.
- [85] Druar C, Yu F, Barnes JL, Okinaka RT, Chantratita N, Beg S, et al. Evaluating *Burkholderia pseudomallei* Bip proteins as vaccines and Bip antibodies as detection agents. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;**52**:78-87.
- [86] Supaprom C, Wang D, Leelayuwat C, Thaewpia W, Susaengrat W, Koh V, et al. Development of real-time PCR assays and evaluation of their potential use for rapid detection of *Burkholderia pseudomallei* in clinical blood specimens. *J Clin Microbiol* 2007;**45**:2894-901.

- [87] Ekpo P, Rungpanich U, Pongsunk S, Naigowit P, Petkanchanapong V. Use of protein-specific monoclonal antibody-based latex agglutination for rapid diagnosis of *Burkholderia pseudomallei* infection in patients with community-acquired septicemia. *Clin Vaccine Immunol* 2007;**14**: 811-2.
- [88] Wuthiekanun V, Desakorn V, Wongsuvan G, Amornchai P, Cheng AC, Maharjan B, et al. Rapid immunofluorescence microscopy for diagnosis of melioidosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;**12**:555-6.
- [89] Iihara H, Niwa T, Shah MM, Nhung PH, Song SX, Hayashi M, et al. Rapid multiplex immunofluorescent assay to detect antibodies against *Burkholderia pseudomallei* and taxonomically closely related nonfermenters. *Jpn J Infect Dis* 2007;**60**:230-4.
- [90] Chuah SC, Gilmore G, Norton RE. Rapid serological diagnosis of melioidosis: an evaluation of a prototype immunochromatographic test. *Pathology* 2005;**37**:169-71.
- [91] Ulrich RL, Ulrich MP, Schell MA, Kim HS, DeShazer D. Development of a polymerase chain reaction assay for the specific identification of *Burkholderia mallei* and differentiation from *Burkholderia pseudomallei* and other closely related *Burkholderiaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;**55**:37-45.
- [92] Chantratita N, Meumann E, Thanwisai A, Limmathurotsakul D, Wuthiekanun V, Wannapasni S, et al. Loop-mediated isothermal amplification method targeting the TTS1 gene cluster for detection of *Burkholderia pseudomallei* and diagnosis of melioidosis. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:568-73.
- [93] Inglis TJ, Merritt A, Montgomery J, Jayasinghe I, Thevanesam V, McInnes R. Deployable laboratory response to emergence of melioidosis in central Sri Lanka. *J Clin Microbiol* 2008;**46**:3479-81.
- [94] Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getchalarat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:308-14.
- [95] Tan CK, Chan KS, Yu WL, Chen CM, Cheng KC. Successful treatment of life-threatening melioidosis with activated protein C and meropenem. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;**40**:83-7.
- [96] Elliott H, Anstey NM, Jacups SP, Fischer DA, Currie B. Community acquired pneumonia in northern Australia: low mortality in a tropical region using locally developed treatment guidelines. *Int Infect Dis* 2005;**9**:15-20.
- [97] Saraya S, Soontompas C, Chindavijak B, Mootsikapun P. In vitro interactions between cotrimoxazole and doxycycline in *Burkholderia pseudomallei*: how important is this combination in maintenance therapy of melioidosis? *Indian J Med Microbiol* 2009;**27**:88-9.
- [98] Cheng AC, Chierakul W, Chaowagul W, Chetchotisakd P, Limmathurotsakul D, Dance DA, et al. Consensus guidelines for dosing of amoxicillin-clavulanate in melioidosis. *Am J Trop Med Hyg* 2008;**78**:208-9.
- [99] Sivalingam SP, Sim SH, Jasper LC, Wang D, Liu Y, Ooi EE. Pre- and post-exposure prophylaxis of experimental *Burkholderia pseudomallei* infection with doxycycline, amoxicillin/clavulanic acid and cotrimoxazole. *J Antimicrob Chemother* 2008;**61**:674-8.
- [100] Goodyear A, Kelliher L, Bielefeldt-Ohmann H, Troyer R, Propst K, Dow S. Protection from pneumonic infection with *Burkholderia* species by inhalational immunotherapy. *Infect Immun* 2009;**77**: 1579-88.
- [101] Chen YS, Hsiao YS, Lin HH, Ye CM, Chen YL. Immunogenicity and anti-*Burkholderia pseudomallei* activity in Balb/c mice immunized with plasmid DNA encoding flagellin. *Vaccine* 2006;**24**:750-8.
- [102] Elvin SJ, Healey GD, Westwood A, Knight SC, Eyles JE, Williamson ED. Protection against heterologous *Burkholderia pseudomallei* strains by dendritic cell immunization. *Infect Immun* 2006;**74**:1706-11.

Y. Buisson, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, membre de l'Académie nationale de médecine, directeur de l'Institut de la francophonie pour la médecine tropicale (yves.buisson@auf.org).

Institut de la francophonie pour la médecine tropicale, Ban Kaognoth, rue Samsenthai, BP 9519, Vientiane, RDP Laos.

V. Keluangkhot, Docteur en médecine, chef de service adjointe.  
Service des maladies infectieuses, Hôpital Mahosot, Vientiane, RDP Laos.

M. Strobel, Professeur des Universités.  
Institut de la francophonie pour la médecine tropicale, Ban Kaognoth, rue Samsenthai, BP 9519, Vientiane, RDP Laos.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Buisson Y., Keluangkhot V., Strobel M. Mélioidose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-036-C-10, 2009.

Disponibles sur [www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Arbres  
décisionnels



Iconographies  
supplémentaires



Vidéos /  
Animations



Documents  
légaux



Information  
au patient



Informations  
supplémentaires



Auto-  
évaluations



Cas  
clinique