

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

---



Année 2006

Thèse n° 103 / 1

**LA MELIOIDOSE A LA REUNION :  
A PROPOS D'UN CAS COMMUNAUTAIRE ET DE  
DEUX CAS DE TRANSMISSION NOSOCOMIALE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143364 7

**THESE**

pour le diplôme d'état de docteur en médecine  
qualification médecine générale

présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 2006

par

**Mademoiselle Anne-Laure PARMENTIER**  
née le 06 mars 1977 à Angers

Directeur de thèse:

Docteur Olivier MARTINET

Examineurs de la thèse:

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK

Monsieur le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC

Madame le Professeur Marie-Laure DARDE

Monsieur le Professeur Boris MELLONI

Président du Jury

Juge

Juge

Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

**ASSESEURS:**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis  
Monsieur le Professeur COGNE Michel

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

ROCHE Dorlane

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

\* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Sumombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Sumombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MERLE** Louis (C.S)  
**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie  
**PARAF** François  
**PILLEGAND** Bernard (Surnombre 31/08/2008)  
**PIVA** Claude (C.S)  
**PLOY** Marie-Cécile  
**PREUX** Pierre-Marie  
**RIGAUD** Michel (C.S)  
**SALLE** Jean-Yves  
**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre  
**TREVES** Richard (C.S)  
**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)  
**VERGNEGRE** Alain (C.S)  
**VIDAL** Elisabeth (C.S)  
**VIGNON** Philippe  
**VIROT** Patrice (C.S)  
**WEINBRECK** Pierre (C.S)  
**YARDIN** Catherine (C.S)

RADIOLOGIE  
 PNEUMOLOGIE  
 PHARMACOLOGIE  
 NEUROCHIRURGIE  
 CHIRURGIE INFANTILE  
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 MEDECINE LEGALE  
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES  
 RHUMATOLOGIE  
 CANCEROLOGIE  
 NEUROLOGIE  
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE  
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION  
 MEDECINE INTERNE  
 REANIMATION MEDICALE  
 CARDIOLOGIE  
 MALADIES INFECTIEUSES  
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE  
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

**ALAIN** Sophie  
**ANTONINI** Marie-Thérèse  
**BOUTEILLE** Bernard  
**CHABLE** Hélène  
**DAVIET** Jean-Christophe  
**DRUET-CABANAC** Michel  
**DURAND-FONTANIER** Sylvaine  
**ESCLAIRE** Françoise  
**JULIA** Annie  
**LAPLAUD** Paul  
**MOUNIER** Marcelle  
**PETIT** Barbara  
**QUELVEN** Isabelle  
**RONDELAUD** Daniel  
**TERRO** Faraj  
**VERGNE-SALLE** Pascale  
**VINCENT** François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques  
 Parasitologie - mycologie  
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles  
 Médecine physique et réadaptation  
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 Anatomie – Chirurgie Digestive  
 Biologie Cellulaire  
 Hématologie  
 Biochimie et Biologie Moléculaire  
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière  
 Anatomie et cytologie pathologiques  
 Biophysique et Médecine Nucléaire  
 Laboratoire Cytologie et Histologie  
 Biologie Cellulaire  
 Thérapeutique  
 Physiologie

**P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

**BUCHON** Daniel  
**BUISSON** Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE  
 MEDECINE GENERALE

## Remerciements

**A notre Maître et Président du Jury de Thèse,**  
**Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK**  
Professeur des Universités, Faculté de Limoges  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service des Maladies Infectieuses

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect et de notre profonde gratitude.

**A notre Directeur de Thèse,**  
**Monsieur le Docteur Olivier MARTINET**  
Praticien Hospitalier, Service de Réanimation  
Centre Hospitalier Départemental Félix Guyon  
Saint-Denis de la Réunion

Je te remercie pour avoir accepté de diriger cette thèse, et de t'être investi dans ce travail avec tant de générosité et de professionnalisme.  
Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma sincère sympathie.

**A nos Maîtres et Jurys de Thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean-Marie BONNETBLANC**  
Professeur des Universités, Faculté de Limoges  
Service de Dermatologie  
Médecin des Hôpitaux

Nous vous sommes très reconnaissante d'avoir porté un intérêt à ce travail en acceptant de faire parti du jury.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde gratitude.

**Madame le Professeur Marie-Laure DARDE**  
Professeur des Universités, Faculté de Limoges  
Praticien Hospitalier  
Chef de Service de Parasitologie

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.  
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Boris MELLONI**  
Professeur des Universités, Faculté de Limoges  
Service de Pneumologie

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement à la faculté de médecine de Limoges.  
Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de notre admiration et de nos sincères remerciements.

Merci également à toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide :

**Madame le Docteur Marie-Christine JAFFAR-BANJEE**

Praticien Hospitalier

Laboratoire de Biologie, Centre Hospitalier Départemental Félix  
Guyon, St-Denis de la Réunion

Je vous remercie pour votre collaboration, et les précieuses  
informations que vous m'avez apportées pour la réalisation de ce  
travail.

**Madame le Docteur Nathalie LUGAGNE-DELPONT**

Praticien Hospitalier

Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier Départemental  
Félix Guyon, St-Denis de la Réunion

Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils  
avisés.

A Jean, avec toute ma tendresse et plein d'amour

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu depuis ma petite enfance et grâce auxquels j'ai la chance de pouvoir être là aujourd'hui.

A Damien et Marine, les frères et sœurs les plus géniaux qui soient. C'est un grand bonheur d'être revenue près de vous.

A Grand-Mère, qui m'aurait fait un honneur d'être là. A tous les souvenirs qui ont marqué mon enfance.

A Papy que j'aimais tant et à Mamy pour sa gentillesse sans limites.

A toute ma famille.

A Monique et Jean-François, ma marraine et mon beau-parrain, qui m'auront suivi comme des seconds parents depuis mon plus jeune âge. Vous me faites une joie d'être là.

A Emilie, pour son amitié sans failles depuis toutes ses années.

A Laurence, pour sa présence au-delà des mers du globe et tous les bons moments passés ensemble.  
Avec toute mon amitié.

A tous mes amis, castelleroussains, limougeauds ou réunionnais qui auront marqué de nombreuses périodes de ma vie.

## Table des matières

<b>Introduction</b> . . . . .	13
<b>I- Présentation de la réunion.</b> . . . . .	15
<b>II- La Mélioïdose.</b> . . . . .	17
1. Généralités	17
2. Historique de la maladie	17
3. L'agent pathogène : <i>Burkholderia pseudomallei</i>	19
3.1. Taxonomie	19
3.2. Caractéristiques bactériologiques	20
3.3. Habitat et relation à l'environnement	22
3.4. Relation hôte-pathogène et immunologie	24
4. Répartition géographique actuelle de la maladie	27
4.1. Régions d'endémicité de la mélioïdose	28
4.1.1. L'Asie	28
4.1.2. L'Inde et le sous continent indien	32
4.1.3. L'Australie, la Papouasie et la Nouvelle-Guinée	32
4.2. Régions de faible endémicité, cas sporadiques autochtones ou d'importation	34
4.2.1. En Afrique	34
4.2.2. En Europe	34
4.2.3. Dans l'Océan Indien	36
4.2.4. Dans les autres régions du monde	36
5. Caractéristiques cliniques	38
5.1. Facteurs de risques de l'hôte	38
5.2. Mode d'acquisition et période d'incubation	41
5.3. Différentes formes cliniques	43
5.3.1. Les formes aiguës septicémiques	44
5.3.2. Les formes localisées	45

5.3.3. Les formes chroniques	50
5.3.4. Les formes latentes avec réactivation	51
5.3.5. Les formes pédiatriques	51
<b>6. Diagnostic</b>	<b>53</b>
6.1. Diagnostic biologique	53
6.2. Diagnostic bactériologique	54
6.2.1. Examen direct	55
6.2.2. Culture	55
6.3. Diagnostic immunologique	58
6.3.1. Détection d'antigènes	58
6.3.2. Diagnostic sérologique	59
6.4. Diagnostic par technique de biologie moléculaire	60
6.5. Diagnostic anatomopathologique	60
6.6. Diagnostic radiologique	60
6.6.1. Radiographie thoracique	60
6.6.2. Echographie	61
6.6.3. Tomodensitométrie / IRM	61
<b>7. Diagnostic différentiel</b>	<b>62</b>
<b>8. Traitement</b>	<b>64</b>
8.1. Antibiothérapie	64
8.1.1. Traitement d'attaque	65
8.1.2. Traitement d'entretien ou d'éradication	67
8.2. Le recours à d'autres traitements	68
8.3. Vaccination	69
<b>9. Evolution et pronostic</b>	<b>69</b>
9.1. Morbidité et mortalité	69
9.2. Rechutes	72
<b>III- Un cas de mélioïdose communautaire et deux cas de transmission nosocomiale . . . . .</b>	<b>74</b>
<b>1. Présentation des trois cas cliniques</b>	<b>74</b>
1.1. Cas clinique n°1	74
1.2. Cas clinique n°2	82
1.3. Cas clinique n°3	87

2. Difficulté d'établir un diagnostic bactériologique	90
3. Mise en évidence et chronologie de la contamination nosocomiale	91
3.1. Récapitulation chronologique des faits	91
3.2. Enquête hospitalière	93
4. Prise en charge des patients exposés	95
4.1. Synthèse de l'exposition des patients	96
4.2. Procédure d'information et de rappel des patients	97
4.3. Résultats	97
<b>IV- Discussion . . . . .</b>	<b>101</b>
<b>Conclusion . . . . .</b>	<b>107</b>
<b>Bibliographie . . . . .</b>	<b>108</b>
<b>Annexes. . . . .</b>	<b>121</b>

## Annexes

Annexe 1 : Activité in vitro de certains antibiotiques contre *Burkholderia pseudomallei* (13)

Annexe 2 : Répartition géographique actuelle de la mélioïdose

Annexe 3 : Aspect en culture de *B. pseudomallei* sur milieu de Mueller-Hinton à 37°C après 48 et 72 heures

Annexe 4 : Les différentes manifestations cliniques de la mélioïdose (62)

Annexe 5 : Variation entre les différentes présentations cliniques de mélioïdose dans le monde (13)

Annexe 6 : Relation entre la létalité et les différents tableaux cliniques observés (23)

Annexe 7 : Etiologies des rechutes au cours d'une étude australienne sur 30 cas (25)

Annexe 8 : Antibiogramme de la souche de *Burkholderia pseudomallei* (patient 1, réalisé en mars 2004)

Annexe 9 : Antibiogramme des souches de *Burkholderia pseudomallei* retrouvées chez nos patients et sur le fibroscope, refaits avant le début de la prophylaxie

Annexe 10 : Courrier adressé aux médecins traitants des patients susceptibles d'avoir été contaminés par *Burkholderia pseudomallei*

Annexe 11 : Courrier adressé aux patients susceptibles d'avoir été contaminé par *Burkholderia pseudomallei*

Annexe 12 : Compte-rendu d'identification des souches de nos 3 patients et du fibroscope (Centre de Recherches du Service de Santé des Armées)

Annexe 13 : Saison cyclonique de l'Océan Indien 2003-2004

## Illustrations

Figure 1 : Carte de la Réunion

Figure 2 : Relation entre le niveau de précipitations et l'incidence de la mélioïdose en Thaïlande

Figure 3 : Facteurs de risque chez les patients atteints de mélioïdose

Figure 4 : Radiographies de thorax du patient 1 du 15 mars et du 16 mars 2004

Figure 5 : Scanner thoracique du patient 1 (22 mars 2004)

Figure 6 : Radiographie thoracique du patient 1 (10 mai 2004)

Figure 7 : Radiographie thoracique du patient 2 (13 août 2004)

Figure 8 : Radiographie thoracique du patient 2 (18 août 2004)

Figure 9 : Radiographie thoracique du patient 3 (le 3 septembre 2004, avant le lavage broncho-alvéolaire)

Figure 10 : Radiographie thoracique du patient 3 (le 9 septembre 2004, après le lavage broncho-alvéolaire)

Figure 11 : Relation motifs des fibroscopies et mortalité des patients concernés

## INTRODUCTION

La mélioïdose est une anthroponose due à un bacille gram négatif, *Burkholderia pseudomallei*.

Cette infection qui sévit essentiellement dans les régions tropicales situées entre les 20<sup>ème</sup> parallèles nord et sud de notre planète est endémique dans le sud-est asiatique et le nord de l'Australie. Mais on l'observe de façon sporadique dans d'autres régions tropicales et même dans certaines zones tempérées où elle reste encore relativement méconnue.

Sa présentation clinique est très variée : dans sa forme grave, elle se manifeste par une forme septicémique avec un pronostic très péjoratif.

A l'heure actuelle, il s'agit d'une maladie émergente qui cause de réels problèmes de santé publique dans certains pays.

Sur l'île de la Réunion, en 2004, un premier cas humain de mélioïdose septicémique, probablement acquis à Madagascar, a été décrit au CHD Félix Guyon de St Denis.

Secondairement, nous avons observé dans le même établissement deux autres cas de mélioïdose respectivement 5 et 6 mois après l'admission du premier patient.

A l'origine de ces deux cas secondaires, on a incriminé une transmission nosocomiale par un fibroscope bronchique présentant un défaut de fabrication rendant les procédures de décontamination inefficaces.

Ce fibroscope avait servi pour les trois patients.

Une procédure de rappel des patients potentiellement contaminés entre la date d'utilisation du fibroscope chez le premier patient et la date de mise en évidence du problème, a été mise en place avec une prise en charge prophylactique protocolisée.

Dans une première partie, nous présenterons d'abord l'île de la Réunion et ses spécificités géographiques, climatiques et démographiques.

La seconde partie, au regard d'une revue personnelle de la littérature, décrira la mélioïdose, son historique, l'agent pathogène en cause, sa distribution géographique, ses caractéristiques cliniques et les investigations paracliniques nécessaires au diagnostic, ainsi que les moyens thérapeutiques actuellement disponibles.

La troisième partie sera consacrée à l'étude de nos trois cas cliniques. Nous relaterons également les différentes étapes du diagnostic bactériologique rendu difficile compte tenu de la rareté et de la méconnaissance du germe en cause sous nos latitudes, ainsi que la démarche chronologique ayant conduit à déterminer le caractère nosocomial de la transmission aux deux autres patients.

Nous détaillerons les procédures de suivi et de prophylaxie mises en place pour les patients exposés au germe par le fibroscope en cause.

Enfin, la quatrième partie réservée à la discussion mettra en avant l'origine de cette épidémie et les méthodes envisagées pour limiter le risque d'atteinte nosocomiale au sein d'établissements hospitaliers.

## I. PRESENTATION DE L'ÎLE DE LA REUNION

La Réunion, département d'outre mer français depuis 1946, est une île située dans l'Océan Indien, entre l'équateur et le tropique du Capricorne, sur le 21<sup>ème</sup> parallèle.

D'une superficie de 2512 km<sup>2</sup>, elle fait partie, avec l'île Maurice et l'île Rodrigues de l'Archipel des Mascareignes.

Son relief accidenté d'origine volcanique culmine au Piton des Neiges à 3069m et son dernier volcan encore actif, le Piton de la Fournaise atteint 2631m.

Le massif principal est évidé de cirques profonds, Cilaos, Mafate et Salazie, débouchant par des gorges sur des plaines intérieures ou littorales, sauf dans le sud-est qui reste pierreux et désertique.

La population réunionnaise compte plus de 700.000 habitants, son trait caractéristique est sa jeunesse, 60% des réunionnais ayant moins de 20 ans. La Réunion a connu un spectaculaire brassage de population d'origine européenne, africaine, malgache, indienne et asiatique, lui conférant une très grande richesse culturelle et ethnique.

Le climat est tropical, relativement tempéré par l'influence océanique. L'île est soumise au régime climatique général du sud de l'Océan Indien et presque toute l'année aux alizés d'est et sud-est.

On distingue deux saisons à la Réunion :

- l'hiver austral de mai à novembre, saison fraîche et relativement sèche.
- l'été austral de décembre à avril, saison chaude et humide avec une pluviométrie abondante. C'est la saison cyclonique.

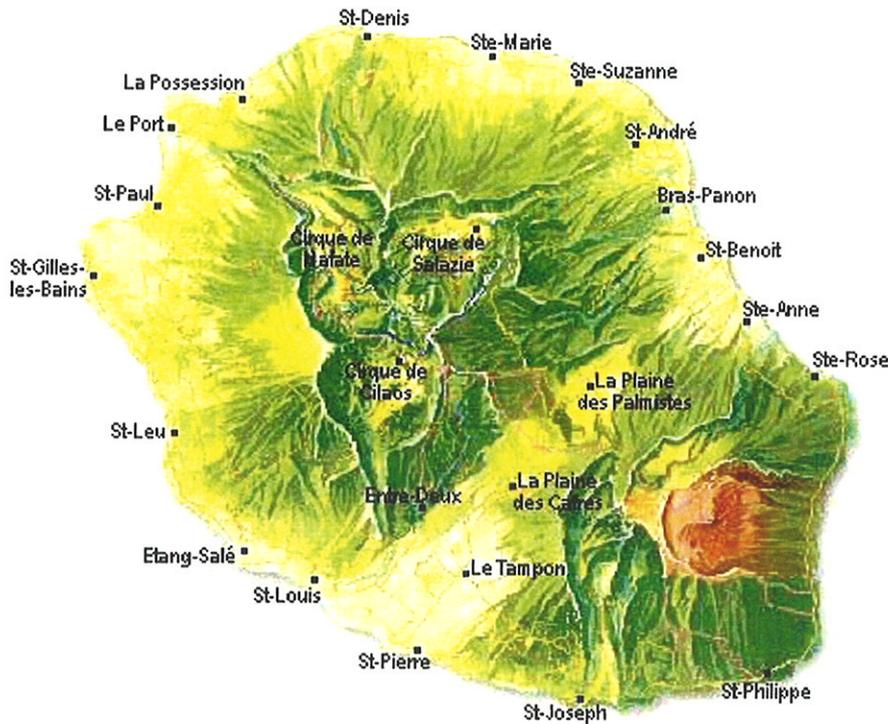
L'équipement sanitaire de La Réunion est comparable à celui de la métropole. Au 1<sup>er</sup> janvier 2004, il dispose de 18 établissements hospitaliers répartis sur l'ensemble de l'île, dont 4 hôpitaux généraux à St Denis, St Pierre, St Paul et St Benoit. Au total, la capacité d'accueil des patients est de 2700 lits avec une tendance à la création de nouvelles infrastructures, nécessaires devant la croissance démographique.

Alors que la Réunion et l'île Maurice sont indemnes de la plupart des pathologies tropicales classiques, les populations de l'Océan Indien voyagent beaucoup.

Les pays voisins de la zone Océan Indien élargie connaissent une recrudescence de maladies tropicales, notamment Madagascar, l'Afrique de l'est et du sud, le continent Indien et l'Asie, ce qui expose la Réunion à des phénomènes d'importation qui doivent être connus.

Jusque là aucun cas humain de mélioïdose n'avait été rapporté sur l'île de la Réunion (46).

Figure 1 : Ile de la Réunion



## II. LA MELIOIDOSE : REVUE DE LA LITTERATURE

### 1. Généralités

La mélioïdose est une maladie tropicale rare, en voie de dissémination, due à un germe hydro tellurique, saprophyte de l'environnement, *Burkholderia pseudomallei*.

Il s'agit d'un bacille gram négatif, principalement retrouvé en région tropicale et avec une prévalence élevée en Asie et en Australie, zone d'endémicité de la maladie.

Cependant, des cas sporadiques ont par ailleurs été décrits dans d'autres régions comme l'Afrique, les pays tempérés d'Amérique ou d'Europe depuis le développement et l'augmentation croissante des voyages internationaux.

La transmission se fait par inoculation, plus rarement par inhalation ou ingestion.

La mélioïdose est caractérisée par sa diversité clinique pouvant aller de l'infection asymptomatique au choc septique sévère avec défaillance multi viscérale.

Le diagnostic est difficile et le traitement contraignant avec un taux de létalité considérable.

### 2. Historique de la maladie

Le premier cas de mélioïdose a été rapporté par le capitaine Alfred Whitmore et son assistant le Dr Krishnaswami en 1911 à l'hôpital de Rangoon, en Birmanie, chez un toxicomane de la ville, décédé par la suite.

Par la suite, ces deux auteurs ont décrit de nombreux cas d'une maladie caractérisée par une septico-pyohémie, et par la présence de multiples abcès siégeant principalement dans les poumons, le foie, les reins et la rate.

Le germe isolé et incriminé dans cette maladie est appelé l'année suivante « *Bacillus pseudomallei* » du fait de ses analogies avec l'agent de la morve, *Bacillus mallei*.

La morve est avant tout une zoonose touchant les équidés, et caractérisée par une infection pulmonaire de mauvais pronostic. Accidentellement, elle peut être transmise à l'homme soit par inoculation transcutanée soit par inhalation (48).

En 1913, une épizootie chez des rats, et des cobayes de laboratoire à Kuala Lumpur, en Malaisie est attribuée à *Bacillus pseudomallei* (100).

Environ une trentaine de cas sont par la suite recensés par Whitmore, toujours caractérisés par le développement d'abcès viscéraux diffus (29).

En 1921, lors du 4<sup>ème</sup> congrès de Médecine Tropicale, Stanton, le directeur de l'institut de recherche médical de Kuala Lumpur et Fletcher dénomment la maladie « mélioïdose » : du grec melis, morve et oidos, en forme de (8).

Par la suite, le germe est isolé à partir de cas humains, de petits rongeurs, de bovidés, de chevaux. Il est identifié à Saïgon en Chine en 1925, au Sri Lanka en 1927, au Cambodge en 1930, à Singapour en 1931, puis en Indochine en 1932 et aux Philippines en 1948 (45).

Jusque vers 1960, on croyait que la mélioïdose était avant tout une infection limitée à l'Asie, et que les cas sporadiques, observés dans d'autres régions du monde, touchaient des personnes ayant séjourné sur le continent asiatique.

En réalité, la distribution du germe s'avère rapidement être beaucoup plus vaste, touchant aussi des zones tempérées. Certains auteurs parlent de maladie émergente (35).

Actuellement, les deux plus grands foyers d'endémicité de la mélioïdose sont l'Asie du sud-est et l'Australie du nord.

### 3. L'agent pathogène : Burkholderia Pseudomallei

#### 3.1. Taxonomie

Actuellement, *Burkholderia Pseudomallei* est classé dans le genre des bêta-proteobacteria, à l'ordre des Burkholderiales et à la famille des Burkholderiaceae (80).

Il appartient à la classe 3 des micro-organismes pathogènes, et sa manipulation nécessite des précautions particulières (54).

En 1913, peu de temps après sa découverte par Whitmore, le germe responsable de la mélioïdose est individualisé, et, quoique présentant des analogies avec l'agent responsable de la morve, il en diffère par sa vitesse de croissance en culture et sa mobilité. Il est nommé « *Bacillus pseudomallei* ».

En 1957, Haynes transfère cette bactérie dans le genre *Pseudomonas*.

Puis les progrès de l'analyse génomique vont conduire à de nombreux remaniements de la classification du genre *Pseudomonas*.

En 1973, Palleroni et ses collègues, divisent le genre *Pseudomonas* en 5 groupes d'homologie ; le groupe 2 renfermant 7 espèces dont *Pseudomonas pseudomallei*.

En 1992, Yabuuchi et ses collègues, en se basant sur la séquence des ARNr 16S, sur les homologies ADN-ADN, sur les compositions des acides gras et sur les caractères phénotypiques transfèrent les espèces du groupe d'homologie 2 dans le nouveau genre *Burkholderia*.

Le bacille de Whitmore devient *Burkholderia pseudomallei* (B.P.) (79).

Les autres espèces de *Burkholderia* actuellement mises en évidence sont au nombre de 8 :

- *B mallei*, l'agent causal de la morve. Cette maladie a été éradiquée en France par la vaccination systématique des chevaux au début du siècle (80).

- *B. thailandensis* aussi dénommée *B. pseudomallei*-like du fait de leurs ressemblances génotypiques. Cette souche essentiellement isolée dans le sol, n'assimile pas le L-arabinose et ne semble pas avoir de réel pouvoir pathogène (6).

- Le complexe *cepacia* qui comprend *B. cepacia* stricto sensu, *B. multivorans* et *B. vietnamensis*. Il s'agit de l'espèce type du genre *Burkholderia*.

- *B. gladioli*

- *B. ubonensis* qui a été isolé du sol de l'accotement d'une route à un endroit où un jeune enfant, ayant présenté par la suite une mélioïdose a fait une chute de bicyclette. Malgré cela, le pouvoir pathogène du germe reste inconnu (44).

- *B. fungorum*

### 3.2. Caractéristiques bactériologiques

*B.P.* est un bacille gram négatif droit ou légèrement incurvé de petite taille, de 0.5 à 2  $\mu\text{m}$  de long, non sporulé et mobile grâce à une ciliature polaire, ce qui le différencie de *B.mallei*, lui-même étant dépourvu de flagelle, donc immobile (44).

Il a une tendance marquée à la coloration bipolaire ou en « navette », et prend parfois l'aspect de chaînette ou de palissades.

Il s'agit d'un germe aérobic capable de nombreuses activités métaboliques comme les bactéries du genre *pseudomonas* mais cependant capable de croître en anaérobiose en présence de nitrate ou d'arginine (54).

L'énergie de croissance est de type respiratoire et non fermentaire (79).

Il est catalase positive comme tous les Pseudomonaceae (54) et oxydase variable ; il utilise le glucose et le galactose par voie oxydative.

Il peut croître dans un environnement où la température est comprise entre 37 et 39°C mais les souches sont cultivables à une température de 43°C (4).

La culture du germe n'est pas possible à 5° C mais celui-ci est capable de survivre plus de 6 mois à cette température, ce qui pourrait expliquer sa dissémination et sa résistance dans certains pays froids.

Sur la plupart des milieux de culture usuels, sa croissance est rapide, aux alentours de 24h.

Les colonies obtenues après 24h d'incubation sur gélose peptonée sont petites, rondes, lisses, bombées, blanchâtres, d'un diamètre de 2 à 3 mm.

Après 72h d'incubation, elles s'agrandissent jusqu'à 5 à 10 mm de diamètre, deviennent opaques, de couleur crème avec une odeur de terre ou de truffe caractéristique.

Souvent, on observe un mélange de colonies lisses et de colonies rugueuses ayant un aspect plissé, ridé. L'aspect des colonies est rapporté en annexe 3.

Il exprime de manière constitutive des exo polysaccharides de surface ou micro-capsule lui apportant une protection face aux agents extérieurs (44).

Des inclusions de poly-béta-hydroxybutyrate sont contenues dans son cytoplasme constituant un matériel de réserve (79).

Sa résistance à de nombreux antibiotiques in vitro comme les  $\beta$ -lactamines, les céphalosporines de première et deuxième génération, les aminoglycosides et les macrolides peut contribuer à son identification et soulève la réelle difficulté thérapeutique de la mélioïdose.

L'activité in vitro de certains antibiotiques contre *B.Pseudomallei* est rapportée en annexe 1 (13).

Sa capacité de modification cellulaire et de ralentissement métabolique lui confère une grande résistance à l'environnement (79).

Cinq types d'antigènes ont été identifiés. Quatre sont des antigènes cellulaires : O est un antigène somatique, K capsulaire, M polysaccharidique inconstant, H flagellaire. Le cinquième est une hémolysine diffusible et toxique, commune à toutes les souches (85).

Récemment séquencé, le génome de B.P. est relativement long (7.24 Mb), divisé inégalement en deux chromosomes de 4.07 Mb et 3.17Mb, qui ont différentes fonctions. Le plus long est impliqué dans le métabolisme cellulaire et la croissance du germe, le plus court dans la survie et les facteurs de virulence (100).

Deux biotypes de B.P. ont été récemment individualisés. Malgré leurs ressemblances morphologiques, antigéniques et une susceptibilité aux antibiotiques comparable, ces deux organismes présentent des différences biochimiques, et notamment leur capacité à assimiler le L-arabinose (6,7). La souche Ara (+) est une souche non pathogène qui est retrouvée uniquement dans le sol des régions endémiques, alors que la souche Ara (-), également isolée de l'environnement est en plus pathogène pour l'homme ou l'animal (88). L'étude de la séquence des gènes codant pour les ARNr16S de ces deux espèces montrent qu'elles en diffèrent par 15 nucléotides, et on propose de les individualiser en deux espèces distinctes : la souche Ara (+) est dénommée B.Thailandensis (44, 37, 6).

### 3.3. Habitat et relation à l'environnement

Le germe responsable de la mélioïdose, *B.pseudomallei* est un germe hydrotellurique, saprophyte de l'environnement.

Il est essentiellement retrouvé dans les eaux des rizières, les eaux stagnantes des mares et marigots ainsi que dans les sols humides, boueux et sédimentaires des zones tropicales.

Mais, ces bacilles peuvent aussi survivre en dehors de ces régions tropicales et résistent très bien au froid.

Une étude réalisée en 1966 par Finkelstein en Thaïlande a permis de mettre en évidence une très forte incidence du germe, avec 30% à 50% d'échantillons d'eaux et de sols humides retrouvés positifs à *B. pseudomallei* (62).

De même, au Laos, on retrouve B.P dans 36% des échantillons de sols prélevés sur l'ensemble du territoire (104).

Ceci explique la forte incidence de la maladie chez les agriculteurs et les riziculteurs des régions endémiques.

La distribution géographique du germe est influencée par de nombreux facteurs environnementaux, qui conditionnent sa survie dans le sol et les eaux stagnantes parfois pendant plusieurs années.

Parmi ces facteurs, on retrouve la température, le taux d'humidité, le pH, la composition chimique du sol (12).

B.P est un germe très résistant, capable de survivre dans des milieux particulièrement hostiles in vitro, pauvres en nutriments, milieux acides, ou dans des solutions détergentes ou antiseptiques.

Il est par contre sensible aux UV et à la lumière directe (62).

Il n'a pas été déterminé de type de sol dans lequel le germe aurait un meilleur tropisme, par contre il a été démontré qu'un pH acide était favorable à sa croissance, ce qui est le cas dans les rizières du Nord de la Thaïlande (12).

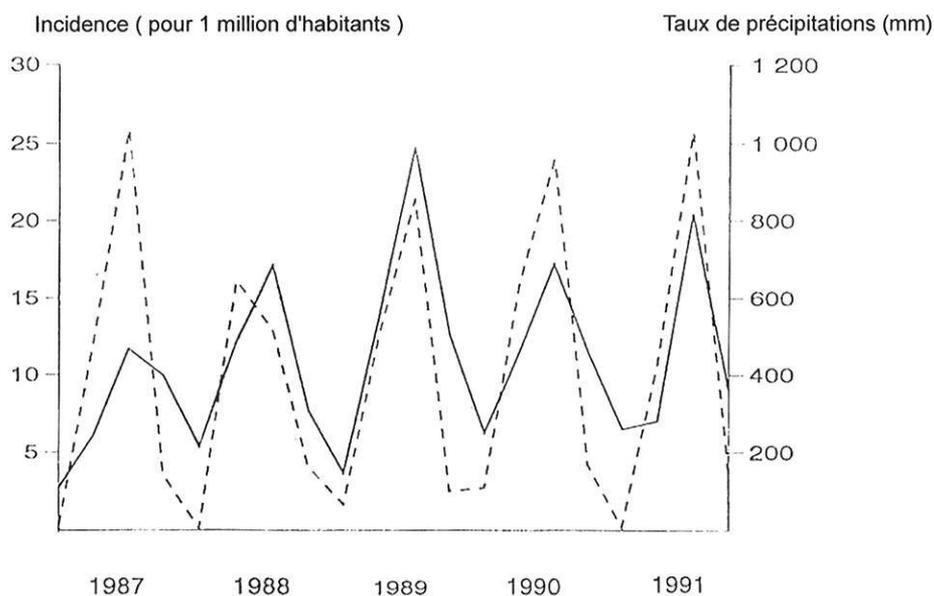
Certains herbicides utilisés en agriculture et donc présents dans certains sols cultivables seraient favorables au développement de B.P (27).

Il semble exister une étroite corrélation entre le niveau de précipitations et l'incidence de la mélioïdose (21,91).

En effet, dans une étude réalisée sur 5 ans et concernant 423 patients résidents à Ubon Ratchatani dans le Nord-est de la Thaïlande, 75% des cas surviennent pendant la saison des pluies, indépendamment de la présence ou de l'absence d'une pathologie sous-jacente (91).

De même, dans l'étude prospective réalisée en Australie par Currie, on dénombre 85% des cas diagnostiqués pendant la saison humide se déroulant de novembre à avril (23).

Figure 2 : Relation entre le niveau de précipitations et l'incidence de la maladie en Thaïlande.



B.P. est également retrouvé dans l'eau douce. On a un exemple de contamination d'un élevage de poissons exotiques de la région parisienne suite à une exportation d'aquariums (44).

L'agent pathogène de la mélioïdose peut survivre longtemps dans des milieux naturels chauds et humides, ce qui pourrait expliquer sa capacité à se réactiver après plusieurs mois ou années de latence dans l'organisme infecté et entraîner des manifestations cliniques chez un sujet en bonne santé.

### 3.4. Relation hôte pathogène et immunologie

L'éventail des présentations cliniques de la mélioïdose, qui s'étend de la séroconversion asymptomatique à la septicémie avec choc septique foudroyant, avec également l'existence de formes chroniques et de réactivations tardives, illustre la complexité des relations immunologiques hôte-pathogène.

Si l'existence des formes graves souligne la présence d'un arsenal toxinique important, les facteurs de risque fréquemment retrouvés chez les malades, responsables d'une immunodépression non spécifique, ont fait considérer *B. pseudomallei* comme un germe à comportement partiellement opportuniste, et suggèrent un rôle important du statut immunitaire de l'hôte dans la pathogénie. La mélioïdose est utilisée comme modèle de sepsis à Gram négatif.

### 3.4.1. Facteurs de virulence liés au germe

De très nombreux antigènes sécrétés par *B. Pseudomallei* ont pu être mis en évidence : protéases, lécithinases, lipases, hémolysines, catalases, peroxydases, sidérophores. Seule une protéase a été caractérisée (85) et le rôle pathogène de ces différents antigènes n'est pas clairement précisé.

De façon plus récente, l'existence de systèmes de sécrétion de type III ont pu être mis en évidence, analogues à ceux existants chez certains types de salmonelles et facilitant la pénétration des cellules de l'hôte par l'induction de réarrangements du cytosquelette.

Au cours de la mélioïdose, la mortalité élevée des formes septicémiques semble due à la propension au développement fréquent de bactériémies élevées (> 1 CFU/ml). Cependant la relation entre la mortalité et le niveau de bactériémie est similaire à celle rencontrée avec les autres bactéries Gram négatives. Ceci indiquerait que le lipopolysaccharide (LPS) ou les toxines pariétales seraient prépondérantes par rapport aux exotoxines dans la mortalité (100).

*B. pseudomallei* produit une capsule de glycocalix polysaccharidique très hydratée qui forme un « slime » facilitant la croissance de micro-colonies protégées de la pénétration des antibiotiques et de leur action par des modifications phénotypiques (13).

Les concentrations élevées d'anticorps anti-LPS sont associées à un meilleur pronostic dans la mélioïdose sévère (13).

Récemment, une approche comparative entre *B. pseudomallei* et *B. thailandensis*, faiblement pathogène a été développée par une équipe de Calgary (7).

Le polysaccharide capsulaire I, précédemment considéré comme un constituant du LPS et nommé polysaccharide O-I n'existe que chez *B. pseudomallei* et semble être un déterminant majeur de la virulence (30). Ainsi, quand son expression est supprimée par manipulation génétique, la dose létale 50 de *B. positive* diminue de 5 log (30).

### 3.4.2. Système immunitaire de l'hôte

La réponse immunitaire humorale est activée au cours de la mélioïdose. De nombreux composants de la capsule, de la paroi ou du flagelle sont immunogènes. Certains anticorps dirigés contre le LPS ou la flagelline sont protecteurs dans des conditions expérimentales.

Chez les patients exposés antérieurement à B.P, la présence d'anticorps appartenant aux différents sous types d'immunoglobulines mais plus particulièrement IgG1 et IgG2 a pu être démontrée (95).

Cependant, une exposition même répétée au germe ne semble pas protectrice contre la maladie.

L'immunité innée, non spécifique semble jouer un rôle prépondérant dans la protection contre B.P. L'agent de la mélioïdose est un germe à tropisme intracellulaire capable de survivre à l'intérieur des cellules du système réticulo-endothélial, où il semble capable d'échapper à l'activité des lysosomes, voire de les détruire. Il est résistant à l'action du complément.

Les facteurs de risque classiques de la maladie sont connus pour altérer le fonctionnement des polynucléaires, ce qui plaiderait en faveur d'un rôle important de ces derniers dans cette pathologie (13).

Le fait que l'infection par le VIH ne semble pas augmenter le risque de mélioïdose irait dans le sens d'un faible impact de l'immunité cellulaire spécifique.

L'ensemble de ces éléments fournirait une explication aux capacités de B.P à rester quiescent dans l'organisme de nombreuses années, probablement en situation intracellulaire, échappant ainsi au système immunitaire.

Signalons enfin qu'une possible association entre les formes sévères de mélioïdose et le phénotype HLA DRB1 1602b a été signalée (13).

#### **4. Répartition géographique actuelle de la maladie:**

L'Asie du sud-est et l'Australie du nord sont les régions les plus touchées, et on a longtemps cru la mélioïdose confinée à ces régions. Deux propriétés de son agent étiologique, B.Pseudomallei, la rendent cependant susceptible d'être rencontrée sous d'autres latitudes :

- d'une part, ce germe doué pour la survie hydro tellurique peut contaminer des sols à l'occasion de déplacements d'animaux par exemple.
- d'autre part, sa faculté de reviviscence après une longue période de latence dans un organisme infecté autorise la survenue de manifestations cliniques à distance du moment et du lieu de la contamination.

On distingue d'une part les pays de forte endémicité comme l'Asie du sud-est, l'Australie et certaines régions chinoises, d'autre part les pays où B. pseudomallei est présent dans l'environnement et responsable de cas sporadiques comme le sous continent indien, certains pays d'Afrique ou l'Amérique centrale et enfin les pays où seuls des cas d'importation sont rapportés.

La distribution géographique mondiale de la mélioïdose est rapportée dans l'annexe 2.

#### 4.1. Régions d'endémicité de la mélioïdose

Après la découverte du 1<sup>er</sup> cas humain de mélioïdose à Rangoon en Birmanie, en 1911, il a fallu plus de 50 ans pour considérer les pays du sud-est asiatique comme région d'endémicité.

*B. pseudomallei* est essentiellement retrouvé à l'état endémique dans les sols enrichis de matières organiques et dans les rizières des eaux chaudes et stagnantes des régions tropicales.

Les professions les plus exposées sont les riziculteurs, les agriculteurs, les fermiers et toutes les professions ayant un contact avec l'eau et les sols.

##### 4.1.1. L'Asie :

- La Thaïlande :

Après la mise en évidence d'un premier cas importé en 1928 et deux cas chez des prisonniers de guerre en 1947, le premier cas autochtone confirmé est rapporté en 1955 (35).

Un test sérologique réalisé sur le personnel militaire thaïlandais en 1963 retrouvait une prévalence proche de 29% (63) et en 1975, au Congrès des Maladies Infectieuses de Thaïlande, Punyagupta et ses collègues rapportèrent dix cas de mélioïdose avec culture positive ce qui reste probablement une sous-estimation de l'incidence réelle de la maladie, ce germe n'étant encore que peu connu des biologistes et les moyens de laboratoire peu sophistiqués.

Ces résultats ont alerté les autorités médicales, et fait considérer à partir de là cette maladie avec plus d'attention (63).

Lors de la conférence de l'Association des maladies infectieuses de Thaïlande, en 1985, plus de 700 cas de mélioïdose sont répertoriés dans le pays.

A l'origine de cette nette augmentation du nombre de cas recensés, plusieurs explications ont pu être évoquées :

- une prise de conscience de l'importance de la maladie par les cliniciens et microbiologistes des régions endémiques.
- le développement de techniques de laboratoire plus sophistiquées permettant l'établissement d'un meilleur diagnostic.
- une réelle croissance de l'incidence de la maladie due à la prolifération de *B. pseudomallei* dans les sols, à l'exposition accrue au germe par les professions exposées, ou à l'augmentation des facteurs prédisposant comme le diabète.

Actuellement, la Thaïlande est le pays où l'incidence est la plus forte avec 2000 à 3000 cas par an pour une population avoisinant les 60 millions d'habitants soit une incidence estimée à 4 cas pour 100000 habitants (35).

En 1997, une étude comparative dans quatre régions de Thaïlande a montré que l'incidence de la maladie chez l'homme était corrélée à la distribution du germe dans les sols. C'est dans le nord-est du pays que l'on a isolé le plus grand nombre de *B. pseudomallei* dans le sol, ainsi que la majorité des cas de mélioïdose humaine (97).

Il existait cependant une divergence entre l'extension de la bactérie dans le sol et le nombre de malades, inférieur à ce qui était prévisible. Ceci peut dorénavant être expliqué par la découverte de cette souche Ara (+), également dénommée *Burkholderia Pseudomallei-like* ou *B. Thaïlandensis*, et longtemps assimilée à B.P.

Durant les 20 dernières années, la mélioïdose a été rendue responsable d'environ 20% de l'ensemble des cas de septicémie communautaire dans le nord-est de la Thaïlande, à l'origine de 39% des décès par septicémie et 36% des décès par pneumopathie (27).

- Le Vietnam :

L'épidémiologie de la mélioïdose au Vietnam peut être retracée depuis 1937, année où un cas de mélioïdose humaine, cervicale, a été rapportée dans un journal local (63).

Le germe B.P avait été isolé par Vaucel cette même année chez un porc exposé aux rizières près d'Hanoi (32).

Trente ans plus tard, un grand nombre de militaires américains revenant de la guerre du Vietnam ont développé de graves infections respiratoires, ou sont morts, d'où l'idée que *B. pseudomallei* était présent à l'état endémique au Vietnam et capable de survivre dans le milieu naturel pendant de longues périodes. Ceci lui a valu le nom de « bombe à retardement ». Sur les 2,5 millions de soldats américains, on estime à 225000 le nombre de cas de mélioïdose sub-clinique (100).

On rapporte également entre 1948 et 1954, une centaine de cas identifiés parmi les combattants français de la guerre d'Indochine (62).

Une étude a été menée au sud du Vietnam entre 1992 et 1998 : *B. pseudomallei* a été retrouvé dans 27% des échantillons de sol prélevés dans un rayon de 100 Km autour de Ho Chi Ming, ce qui est nettement inférieur à la région de Ubon Ratchathani dans le nord-est de la Thaïlande (76).

L'incidence plus faible de la maladie dans le sud du Vietnam pourrait être expliquée par une sous-estimation de la maladie puisque de nombreux malades décèdent sans qu'un diagnostic de certitude n'ait pu être établi, mais néanmoins il semble que la distribution du germe dans les sols de cette région soit réduite (76).

- La Malaisie et Singapour :

De nombreux cas de mélioïdose humaine et animale sont d'abord rapportés dans la région de Kuala Lumpur par Stanton et Fletcher (29).

Il s'agit d'une région de forte endémicité avec une séroprévalence estimée à 7,3% dans l'est de la Malaisie (13).

Entre juin 1976 et juin 1991, on a décrit 85 cas de mélioïdose dont 50 formes septicémiques. Il s'agit probablement d'une sous-estimation du fait de la forte ressemblance clinique avec la tuberculose pulmonaire. Effectivement, l'incidence de la tuberculose pulmonaire dans ce pays est de l'ordre de 60 pour 100000 habitants (82).

Les régions limitrophes comme Singapour ou Brunei sont également fortement touchées.

A Singapour, une nette augmentation de la fréquence de la maladie a été observée avec une incidence actuelle de 1,7 cas pour 100000 habitants.

- La Chine, HongKong et Taiwan:

Au cours de la dernière décennie, quelques cas de mélioïdose humaine et animale ont été décrits à Hong Kong (29) avec une séroprévalence chez l'homme estimée à 14% (13), ce qui suggère la forte endémicité de la maladie dans cette région.

Malheureusement, il y a un manque d'informations concernant l'incidence de la mélioïdose en Chine.

Cependant, cette région a été mise en cause dans l'exportation de certains cas décrits dans d'autres pays (29) et *B. pseudomallei* a été isolé du sol de nombreuses régions chinoises (13).

A Taiwan, l'augmentation du nombre de cas de mélioïdose décrits est probablement représentative de l'émergence de la mélioïdose durant ces dernières décennies (55). Mais elle reflète également une sous-estimation de l'incidence de la maladie avant les années 90 où le diagnostic n'était pas systématiquement établi dans certains cas de décès par septicémie.

- Myanmar (Birmanie):

C'est ici que le premier cas fut découvert en 1911. Dans les années qui suivirent, quelques cas isolés ont été rapportés et depuis 1917, on dénombre seulement 5 nouveaux cas, bien que la maladie soit encore présumée endémique dans ce pays (29).

- Autres pays d'Asie :

En Indonésie, le premier cas humain est décrit en 1929, à Java (29). Bien que peu de cas soient répertoriés dans la littérature, la région est considérée comme endémique : on a suspecté le rôle d'animaux exportés de cette région chez des patients infectés par *B. pseudomallei*.

Aux Philippines également, des cas exportés ont été suspectés (29,33).

#### **4.1.2. L'Inde et le sous continent indien :**

Le premier cas humain a été rapporté en 1927 au Sri Lanka (29).

Plusieurs cas humains de mélioïdose ont été rapportés de plusieurs régions de l'Inde ces dernières années comme Maharashtra, Kerala, Orissa ou West Bungal et notamment en 1994, lors d'une épidémie de peste, au cours de laquelle des cas de mélioïdose ont dû être méconnus du fait des similitudes cliniques entre ces deux maladies (27).

En 1996, on a recensé dans un village indien de riziculteurs, près de Vellore, 10.7% de séropositivité sur l'ensemble des habitants (35).

De nombreux cas de mélioïdose ont été découverts en Grande Bretagne chez des sujets vivant habituellement sur le continent indien, ce qui suggère l'existence de la maladie en Inde ou dans la région limitrophe (34).

#### **4.1.3. L'Australie, la Papouasie et la Nouvelle-Guinée**

La mélioïdose a été décrite pour la première fois en Australie, à Winton, dans le nord du Queensland lors d'une épidémie chez des moutons en 1949 (22).

Un an plus tard, à Townsville, un homme de 32 ans, diabétique meurt d'une septicémie qui sera attribué à la mélioïdose, c'est le premier cas humain recensé en Australie (13).

Entre 1989 et 1998, une étude de l'Hôpital Royal de Darwin (RDH) a recensé 206 cas de mélioïdose confirmées à la culture avec une incidence moyenne de 16,5 cas par an pour 100000 habitants et une mortalité moyenne de 20% (22).

Dans l'extrême nord de l'Australie, la mélioïdose est la cause la plus fréquente de pneumopathie communautaire avec septicémie (42).

Bien que la région d'endémicité de la mélioïdose ait été située entre les 20<sup>ème</sup> parallèles sud et nord, les premiers cas animaux en Australie ont été retrouvés plus au sud.

En effet, entre 1981 et 1983, une épidémie chez 159 porcs a été décrite dans la région de Burnett River, au 25,5<sup>ème</sup> parallèle sud, attribuée à une contamination par l'eau suite à de fortes pluies (22).

Le développement de la maladie dans les régions tempérées de l'Australie a été expliqué d'une part par l'importation de *B. pseudomallei* à partir du transport de bétail contaminé et de sa dissémination dans les sols et d'autre part du fait de sa capacité à survivre plus de 25 ans dans le milieu naturel.

Il s'agit désormais d'un problème de santé publique en Australie, la maladie touchant aussi bien l'animal que l'homme avec une possibilité de transmission inter espèce (18).

Depuis 1964, 6 cas de mélioïdose dont 4 fatals, ont été décrits à Port Moresby, en Nouvelle-Guinée.

Par contre deux études sérologiques réalisées en Papouasie-Nouvelle-Guinée n'ont pas retrouvé les anticorps contre *B.pseudomallei*, ce qui contraste avec la séroprévalence de 5,7% retrouvée dans le nord du Queensland en Australie (22).

Il a récemment été décrit une série de plusieurs cas confirmés de mélioïdose à Balimo, dans la province ouest de Papouasie Nouvelle-Guinée avec une séroprévalence pouvant atteindre 16,4% dans certains villages, et une forte prédilection chez les enfants.

Ceci laisse donc entrevoir que malgré une prévalence faible dans l'hôpital de référence de la région, il pourrait exister des zones géographiques proches,

comme les îles indonésiennes, Irian et Jaya où le diagnostic reste encore méconnu (22).

#### 4.2 Régions de faible endémicité, cas sporadiques autochtones ou d'importation

Durant ces deux dernières décennies, on a pu observer une augmentation considérable des cas de mélioïdose dans des régions peu touchées par la maladie, aussi bien en zone tropicale que tempérée. Il s'agit soit de cas autochtones isolés, soit de cas importés de régions endémiques.

##### 4.2.1. En Afrique :

Le premier cas humain en Afrique est rapporté au Tchad en 1960 (29).

En 1972, Ferry signale l'isolement d'un nombre important de bacille de Whitmore sur des porcs d'un abattoir au Niger, ces porcs ayant été importés de Haute Volta (Burkina Faso) (40).

Entre le Niger et la Haute Volta, de multiples souches de *B. pseudomallei* ont été retrouvées dans le sol avec un taux de séropositivité chez les villageois de Haute Volta de 10%.

Des cas sporadiques humains sont également décrits en Ouganda, en Côte d'Ivoire, au Kenya ou encore en Afrique du sud et à Madagascar (29).

##### 4.2.2. En Europe :

La maladie est également rapportée dans certains pays tempérés et notamment en France avec l'épizootie du « Jardin des Plantes ».

En effet, en novembre 1975, B.P est isolé pour la première fois à partir de prélèvements effectués chez un cheval de Préjwalski, mort à la ménagerie du Jardin des Plantes de Paris.

Puis une grande partie des espèces du zoo est progressivement décimée (100).

Il s'agit de la première épizootie à bacille de Whitmore reconnue en région tempérée, qui a par la suite entraîné la dissémination du germe dans les écuries de la Garde Républicaine et dans différents club hippiques, chez des chevaux des régions de Normandie, puis de Bordeaux (8).

L'origine de son introduction en France est encore discutée.

On a incriminé un panda provenant d'Asie, offert par Mao Tse Tung au président Pompidou en 1973.

Chez cet animal mort quelques mois après, un examen anatomopathologique a retrouvé des lésions viscérales diffuses pouvant être contemporaines d'une infection par *B. pseudomallei* (71, 100).

L'autre hypothèse de la contamination venait de l'importation de chevaux d'Iran en France, offert par le Shah à Madame Pompidou en 1971 (71).

Quatre ans plus tard, le germe est retrouvé chez un cheval importé, initialement contaminé en France et mort peu de temps après son arrivée sur l'île de la Réunion en 1979 (46).

Depuis, quelques cas annuels de mélioïdose humaine sont rapportés très épisodiquement en France, il s'agit de cas d'importation (8,47).

En 1992, 4 souches ont été isolées, chez une femme cambodgienne rescapée d'un camp de réfugiés, chez un singe importé frauduleusement de Java, chez un cavalier victime d'une fracture ouverte après une chute de cheval et chez un nouveau-né hospitalisé à l'hôpital St Antoine à Lille.

De 1988 à 1997, 15 cas cliniques avec hémocultures positives ont été recensés en Grande Bretagne, dont 6 durant la seule année 1998.

Parmi ces 15 cas de mélioïdose observés, 5 avaient été contractés au Bangladesh, 5 en Thaïlande, 2 en Malaisie et le reste dans le sous continent indien.

Ceci fait entrevoir l'importance d'évoquer ce diagnostic chez des sujets ayant des antécédents de voyages dans les régions endémiques.

Un cas de mélioïdose équine a été rapporté en Espagne et plusieurs cas humains décrits à Berlin (29).

Quelques cas humains ont été rapportés en Guyane et aux Antilles françaises : en Martinique, un cas de forme septico-pyohémique chez un patient qui avait voyagé 40 ans plus tôt en Amérique du sud et en

Afrique (74); en Guadeloupe, un enfant de 4 ans originaire du Havre et en vacances pour trois semaines (78).

#### 4.2.3. Dans l'Océan Indien :

A Madagascar, *Pseudomonas pseudomallei* est retrouvé par Girard en 1936 pour la première fois dans un enclos de porcs, au zoo de Tananarive (29).

A la Réunion, le premier cas est un cas d'importation. Le germe est retrouvé dans la rate d'un cheval mort trois semaines après son arrivée par avion de la métropole (46).

Le germe est par la suite isolé du sol de plusieurs clubs hippiques, ce qui confirme le déplacement des chevaux comme étant à l'origine de la contamination.

En 2004, un premier cas autochtone a été retrouvé chez une femme Mauricienne qui n'aurait pas quitté son île (57).

#### 4.2.4. Dans les autres régions du monde :

- En Amérique et au Canada, ont été décrits de nombreux cas importés, notamment parmi les combattants de la guerre du Vietnam et plus tard chez des américains de retour de vacances au Panama (41).

Des cas d'infection dans des laboratoires furent également rapportés au Canada (45).

- Au Brésil, dans l'état de Céara, en février 2003, ont été rapportés 4 cas de syndrome septique chez des adolescents de la même famille âgés de 10 à 15 ans et vivant dans des conditions d'hygiène difficiles, en milieu rural. Chez l'un des enfants décédé, on a retrouvé B.P dans les cultures, bien que l'analyse des sols n'ai pas été positive (70). Il s'agit du seul cas recensé de mélioïdose au Brésil.

- La mélioïdose est évoquée aussi en Amérique Centrale, en Equateur, au Panama et à Puerto Rico où un cas humain a récemment été décrit. Il s'agit d'une Portoricaine de 55 ans, décédée brutalement à la suite d'une forme septicémique de mélioïdose, sans aucun antécédent de voyages (19,29).

- Les îles du Pacifiques sont sporadiquement touchées avec un cas de mélioïdose néonatale rapporté à Hawaï en 1971 et un cas aux îles Fidji (29).

- En Iran, *P. pseudomallei* est isolé chez des chevaux en 1969. On incrimine alors ce germe dans les cas découverts quelques années plus tôt dans des troupeaux de chèvres et de moutons.

Le germe est isolé plus tard dans des rizières au nord de Téhéran et le long de la mer Caspienne.

Bien que la prévalence sérologique chez les riziculteurs de cette région avoisinait les 50%, hormis des rashes cutanés, aucune atteinte sévère n'a été rapportée jusque là (46).

Le premier cas de mélioïdose pulmonaire humaine en Iran a été rapporté en 1977 par Pourtaghva (29).

- Des cas ont également été rapportés en Egypte et en Turquie (29).

La mélioïdose touche donc tous les continents, qu'elle apparaisse sous forme épidémique ou sous forme de cas sporadiques.

De plus en plus, on retrouve la présence de *B.pseudomallei* dans les sols des régions non endémiques. L'origine de son introduction reste encore floue : soit le germe aurait toujours été présent, restant à l'état quiescent dans l'environnement, soit il aurait été importé comme cela semble être le cas en France.

La faible connaissance du germe dans certaines régions du monde laisse à penser qu'il y a une réelle sous-estimation de la prévalence de la maladie.

## 5. Présentation clinique

### 5.1. Facteurs de risque de l'hôte

Des facteurs de risque ont été mis en évidence, prédisposant à une contamination par *B. pseudomallei*.

Il peut s'agir de facteurs liés à l'âge ou au sexe, à l'environnement professionnel ou encore en rapport avec des pathologies préexistantes, favorisant l'immunodépression.

La mélioïdose peut apparaître à tous âges, l'incidence étant maximale chez des patients entre 40 et 60 ans, ce qui correspond également au pic d'incidence des autres facteurs prédisposant comme le diabète.

Les enfants atteints de mélioïdose sont moins souvent porteurs de facteurs de risque que les adultes.

L'incidence chez l'homme est plus importante que chez la femme, probablement à cause de son activité plus à risque, tel que le travail à l'extérieur et le contact plus fréquent avec les sols, particulièrement dans les régions endémiques. Il faut citer notamment les Aborigènes d'Australie, fréquemment touchés par la maladie de par leur plus grande exposition au germe (20).

Dans l'étude menée en Australie par Currie, trois hommes pour une femme sont atteints (23) et 53% sont des Aborigènes (16).

Certaines professions sont plus touchées du fait de leur exposition au germe comme les riziculteurs ou leur famille, les agriculteurs et les éleveurs de porcs ou de bétail.

Dans une étude réalisée en Thaïlande en 1998, sur 192 patients atteints de mélioïdose, 163 soit 84,9% étaient des riziculteurs (90).

Certaines pathologies, susceptibles de créer une immunodépression sont des facteurs de risque de développer une mélioïdose maladie. Les plus fréquemment rencontrées sont le diabète, la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance rénale chronique, et l'insuffisance respiratoire chronique.

- Le diabète, et principalement la forme de type 2, représente le facteur de risque associé, le plus fréquemment rencontré chez les patients atteints de mélioïdose.

Il semblerait qu'un taux de glycémie élevé ou une HbA1C élevée dans le cadre d'un mauvais équilibre de diabète favoriserait l'infection. Des rats rendus artificiellement diabétiques sont plus sensibles à l'infection par B.P. (90).

Au contraire, il semblerait que l'insuline exerce un effet inhibiteur direct sur le germe (44).

Dès 1984, son rôle dans le développement de la maladie a été rapporté dans diverses études (11, 90, 91).

En Thaïlande, le diabète est présent selon les études dans 23% à 60% des cas de mélioïdose, toutes formes confondues (20).

Dans une étude Australienne, 37% des patients recensés sont atteints de diabète.

- L'insuffisance rénale chronique est un facteur de risque reconnu de mélioïdose dans les régions endémiques.

Parmi les cas de mélioïdose recensé en Australie sur une période de dix ans, on en retrouve 9% présentant une pathologie rénale, alors qu'une série en Thaïlande en dénombre jusqu'à 20% (11).

- L'insuffisance respiratoire chronique est le seul facteur prédisposant qui serait impliqué dans le pronostic de survie du patient.

Dans la série australienne, elle est présente dans 26% des cas de mélioïdose.

- L'importance de la consommation excessive d'alcool comme facteur de risque de mélioïdose a été reconnu dans diverses études cliniques en Australie, en 1981 et en 1984, mais ce n'était pas aussi évident pour les études thaïlandaises.

Currie et ses collègues, en 2004, retrouvent en Australie un taux de 37% de mélioïdose associées à la boisson alors que Supputamongkol, en 1999, ne retrouve que 12% d'alcoolisme parmi les patients atteints de mélioïdose en Thaïlande.

En Malaisie, et à Singapour, ce serait un facteur de risque mineur.

Ceci reflète les variations dans les mœurs et les cultures de ces différentes régions.

- Les atteintes hématologiques comme des thalassémies, ou des leucoses sont fréquemment retrouvées avec une incidence de 3 à 7,3% selon les études (20).

D'autres pathologies préexistantes ont été rapportées comme éléments favorisants, avec une moindre fréquence :

-consommation de Kava :

Elle a récemment été mise en évidence en Australie comme étant un facteur de risque de mélioiïdose et d'autres pathologies infectieuses.

Le Kava est issu de la racine d'une plante, le Piper methysticumI qui a été importée par les missionnaires des communautés Aborigènes pour remplacer l'alcool, qui était trop cher à la consommation à l'époque. Il s'agirait d'un facteur de risque indépendant (23).

L'étude réalisée à l'Hôpital Royal de Darwin a recensé 9% de patients atteints qui étaient consommateurs réguliers de cette boisson.

- pathologies tumorales

- antécédents de tuberculose pulmonaire

- traitement au long cours par corticoïdes

- antécédents de traumatisme ou d'intervention chirurgicale

- maladie granulomateuse chronique

- antécédent de splénectomie

- lupus érythémateux disséminé

- déficit en G6PD

- mucoviscidose, à l'exception de la Thaïlande puisque cette maladie y est très rare (64). La transmission de *B. pseudomallei* par voie respiratoire semblerait être privilégiée chez ces patients (50).

Quatre cas de mélioïdose ont été récemment rapportés en Australie chez des patients atteints de mucoviscidose (73).

Des explications physiopathologiques et la détermination du rôle de ces facteurs de risque dans le développement de la maladie pourraient être intéressante pour l'approche thérapeutique de la prise en charge.

Il a été suggéré que l'ensemble de ces prédispositions à la maladie pourrait être expliqué par une diminution des facultés de réponse immunitaire, et notamment des fonctions de mobilité, d'adhérence et d'ingestion bactérienne des polynucléaires (27).

D'ailleurs, le rôle de la co-infection par le VIH, entraînant un déficit de l'immunité cellulaire, n'a pas été démontré (100).

**Figure 3 :** Pathologies préexistantes chez les patients atteints de mélioïdose (étude sur 206 patients réalisée de 1989 à 1999 en Australie) (23).

facteur de risque	nombre de patients (%)	nombre de patients décédés	mortalité (%)
Diabète	93 (37%)	19	20
Consommation excessive d'alcool	98 (39%)	20	20
Insuff. respiratoire chronique	67 (27%)	18	27
Insuff. Rénale chronique	26 (10%)	8	31
Consommation de kava	20 (8%)	3	15
Autres	51 (20%)	13	25
Aucun	51 (20%)	1	2

\* incluant cancer, corticothérapie au long cours et maladies cardiaques rhumatismales

## 5.2. Mode d'acquisition et période d'incubation

Trois modes de transmission sont reconnus pour l'acquisition de la mélioïdose : l'inhalation, l'ingestion et l'inoculation percutanée. Cependant, la part relative de chacun de ces modes n'est pas connue.

Les premières études sur la transmission de *B.pseudomallei* chez l'animal avaient montré qu'il s'agissait le plus souvent d'une transmission par voie orale, par les sécrétions nasale et par voie digestive. On en avait alors déduit qu'il en était de même pour la transmission à l'homme, ce qui ne semble pas être le cas.

Les cas observés chez les soldats américains pendant la guerre du Vietnam, leur incidence élevée chez les pilotes d'hélicoptères, exposés aux poussières soulevées par les rotors (environ 1/3 des cas) et la fréquence des pneumopathies ont fait évoquer un rôle important de la voie de pénétration respiratoire (54, 44).

Les études épidémiologiques récentes, plaident en faveur de la place prépondérante de la transmission par inoculation. Le risque est élevé chez les riziculteurs en saison des pluies, chez lesquels des plaies cutanées des pieds sont souvent retrouvées, et notamment dans 25% des cas dans l'étude australienne de Currie (23).

Les transmissions par voie digestive existent mais seraient un mode de transmission moins fréquent (22). Récemment, deux épidémies après contamination d'eau potable ont été signalées en Australie (26,59).

Les piqûres par des aiguilles souillées peuvent être responsables de l'inoculation du germe. C'est le cas des premiers cas de mélioïdose diagnostiqués chez des morphinomanes par Whitmore en Birmanie (45).

Le premier cas de transmission chez un nouveau-né a été rapporté aux Etats-Unis. L'origine de la contamination n'a pas été déterminée avec certitude mais on a fortement soupçonné une transmission à partir du liquide amniotique (75).

Un cas de transmission périnatal a été décrit par Abbink en Thaïlande chez une femme qui avait passé des vacances en Thaïlande et qui était sous traitement corticoïdes (1).

La transmission interhumaine, dont l'une par voie sexuelle, n'a pu être rapportée qu'à 2 reprises (61).

Des cas de transmission dans des laboratoires ont été décrits (45,32).

Quant à la contamination par voie nosocomiale, elle a déjà été rapportée (54, 27), elle fera l'objet de 2 de nos 3 cas cliniques.

L'inoculation par un fibroscope bronchique a été rapportée chez un homme de 20 ans admis à l'hôpital de Honolulu en 1974 pour de multiples fractures et un pneumothorax suite à un accident de la voie publique. Au cours de son hospitalisation, une endoscopie bronchique est réalisée, il revient 7 mois plus tard devant l'apparition de signes pulmonaires aigus attribués à une transmission nosocomiale de B.P. par l'intermédiaire du fibroscope qui avait servi également à d'autres patients hospitalisés dans le même hôpital et atteints de mélioïdose (67, 68).

La transmission de l'animal à l'homme est encore anecdotique (32).

La période d'incubation du germe est très variable pouvant aller de 1 jour à 26 ans dans le cadre des formes latentes, avec une moyenne de 9 jours (25).

### 5.3. Différentes formes cliniques

La mélioïdose est codée A.24.1 à 24.4 dans la dixième Edition de la Classification Internationale des Maladies (53).

Elle est caractérisée par son grand polymorphisme clinique, pouvant aller de l'infection asymptomatique à la forme aigue septicémique, simulant parfois de multiples autres pathologies, ce qui lui a valu l'appellation de « grande imitatrice ».

En effet, la présentation clinique de la maladie dépend de nombreux facteurs parmi lesquels le mode de transmission, la dose inoculée de B.P., la virulence de la souche bactérienne et les prédispositions de l'hôte (27).

On distingue les formes aiguës septicémiques, plus fréquentes en zones d'endémie qui sont aussi les plus dramatiques en terme de mortalité, les formes localisées, essentiellement pulmonaires, les formes chroniques et les formes latentes, pouvant se manifester plusieurs mois ou années après la primo-infection. Ces dernières, avant de se manifester cliniquement sont uniquement sérologiques et concernent entre 1 et 3% de la population vivant en zone endémique.

L'étude prospective australienne de Currie réalisée sur 10 ans montrait que 88% des cas de mélioïdose se manifestaient sur un mode aigu, contre seulement 12% pour les formes chroniques (25).

La mélioïdose peut toucher différents organes, surtout le poumon, mais également les organes digestifs et hépatobiliaires, le système nerveux, le muscle squelettique, les système génito-urinaire, ostéo-articulaire, cardio-vasculaire, la peau et les tissus mous.

Elle se manifeste par la formation d'abcès après une incubation comprise entre 1jour et plusieurs années selon la forme clinique.

Les différentes atteintes cliniques de mélioïdose sont rapportées en annexe 4 et 5.

### **5.3.1. Les formes aiguës septicémiques**

Le début est le plus souvent brutal avec l'apparition d'un syndrome fébrile.

La phase d'état est atteinte en 48 heures.

On retrouve, 1 à 5 jours après l'inoculation des signes généraux marqués associant fièvre élevée ou hypothermie, tachycardie, hypotension, prostration.

Dans cette forme, la présentation clinique peut être dominée par des manifestations pulmonaires, digestives comme des diarrhées profuses, une splénomégalie ou hépatomégalie, cutanées tels que éruption papulaires, pustuleuses, ou abcès, neurologiques avec désorientation ou obnubilation, urinaire ou articulaires (54).

Ce tableau de sepsis grave peut aller jusqu'au choc septique avec défaillance multi viscérale : ictère cutanéomuqueux, oligo-anurie, insuffisance respiratoire aigue dont le pronostic est très péjoratif.

Dans la série de Currie, sur 252 patients atteints de mélioïdose, 50 se présentaient sous la forme d'un tableau de choc septique, dont 43 qui sont décédés soit un taux de mortalité de 86%.

Pour les formes septicémiques avec ou sans choc septique, la mortalité globale était de 37% (23).

### 5.3.2. Les formes localisées

- formes pulmonaires aigues :

Les atteintes pulmonaires sont les manifestations de la maladie les plus fréquemment rencontrées.

Dans toutes les études de cohorte, environ la moitié des patients se présentent avec des manifestations pulmonaires (23).

Le plus souvent, il s'agit d'une contamination secondaire, par voie hématogène, chez des patients initialement atteints de septicémie. C'est d'ailleurs le cas le plus fréquent dans les régions endémiques.

Parfois, c'est la contamination par inhalation qui est le point de départ de la maladie.

Les premiers symptômes cliniques sont souvent bruyants avec apparition d'une fièvre élevée, d'une prostration, de sueurs, d'une anorexie, associés à une dyspnée et parfois des crachats purulents ou hémoptoïques.

Une altération de l'état général avec perte de poids est retrouvée chez 80 % des malades.

Souvent s'associent des signes peu spécifiques tels qu'une toux modérée ou encore des douleurs thoraciques ou pleurales.

Sur le plan radiologique, on retrouve classiquement une infiltration alvéolaire diffuse, non systématisée avec de multiples lésions nodulaires de 0,5 à 1 cm de diamètre (84).

Dans les formes plus évoluées, apparaissent des micros abcès envahissant les lobes supérieurs et des lésions cavitaires pouvant faire évoquer une tuberculose ou une autre pneumopathie à Bacille Gram Négatif.

Une atteinte pleurale est retrouvée dans 5 à 20 % des cas : pleurésies réactionnelles de faible abondance ou liquide purulent issu de la rupture d'abcès (54).

Un épanchement péricardique, rare, peut cependant se rencontrer.

Mais les caractéristiques radiologiques de mélioïdose ne sont pas spécifiques, et souvent source d'erreurs diagnostiques avec d'autres infections pulmonaires.

Selon une étude réalisée à Singapour sur 30 cas de mélioïdose, entre 1997 et 2001, 67% des patients atteints d'une forme pulmonaire aigüe nécessitent une prise en charge en réanimation et une mise sous ventilation mécanique (72).

- formes cutanées :

Des rashes maculo-papuleux, pustules, urticaires ou encore abcès sous-cutanés accompagnent le plus souvent les formes aigües septicémiques, ou pulmonaires.

Les formes cutanées avec pustules ou abcès évoluent vers des lymphangites, lymphadénites, cellulites, ou lésions ulcératives (83).

Plus rarement, on peut voir apparaître des aspects similaires à l'ecthyma gangrenosum (62).

Les lésions peuvent également se chroniciser en même temps que la maladie, responsables de lésions granulomateuses.

Ces formes cutanées sont fréquentes dans la mélioïdose de l'enfant.

En Iran, on a décrit une dermatite prurigineuse d'allure allergique chez des riziculteurs du sud de la Mer Caspienne.

Une désensibilisation des individus peut être obtenue par l'injection intradermique de la fraction antigénique (46).

- formes neuroméningées :

L'atteinte neuroméningée est retrouvée dans 3 à 13% des cas de mélioïdose selon les zones et les études réalisées : 3% en Thaïlande, 13% en Australie avec un taux de mortalité élevé.

La plupart du temps, elle est associée à une atteinte septicémique ou pulmonaire et caractérisée par son polymorphisme clinique.

Il s'agit d'abcès cérébraux, de méningite aiguë ou subaiguë, d'encéphalite, de myélite ou radiculite, ou d'empyème sous duraires réalisant divers tableaux cliniques.

Les symptômes sont très variables, associés à la fièvre, on peut retrouver des céphalées, un syndrome cérébelleux, une hémiparésie ou hémiplégie, une paraparésie flasque, avec parfois une ataxie et des convulsions (5).

L'atteinte des paires crâniennes est classique : paralysies faciales, paralysie des nerfs oculomoteurs, ou atteintes des centres respiratoires caractérisant la présence d'abcès du tronc cérébral, ou encore un déficit sensitivomoteur des 4 membres, simulant un syndrome de Guillain Barré (24).

L'analyse du LCR montre en cas de méningite une hypercellularité à prédominance lymphocytaire, mononucléée ou panachée, avec une hyperprotéinorachie et une glycorachie normale ou légèrement diminuée.

Les caractéristiques radiologiques de ces lésions sont très polymorphes, apparaissant à distance des premiers signes cliniques sous forme d'abcès de petite taille, ou macro abcès avec un pronostic alors très péjoratif (5,9).

L'IRM est plus sensible que la tomodensitométrie, permettant de faire un diagnostic plus précoce.

*B. pseudomallei* est rarement retrouvé à la culture du LCR, ce qui a fait suggéré le rôle d'une exotoxine dans les atteintes neuroméningées (54).

- Atteintes viscérales :

Une étude rétrospective réalisée en Thaïlande sur 81 patients atteints de mélioïdose viscérale entre 1985 et 1993 met en évidence la rate comme étant la deuxième localisation préférentielle des abcès avec 72,9% de patients atteints, après le poumon (38).

Ces atteintes sont d'évolution aiguë ou chronique, associées ou non à d'autres atteintes, notamment la forme aiguë septicémique.

Les localisations hépatiques et rénales représentent respectivement 47% et 12% des abcès (38).

Les patients présentent souvent une fièvre isolée, pouvant être associée dans 39% des cas à une douleur abdominale ou à la perception d'une masse à l'examen clinique.

L'échographie abdominale permet d'objectiver dans 97% des cas des abcès viscéraux en précisant leur taille, leur localisation et leur nombre. Les lésions ont un aspect kystique ou en forme de « cible », le plus souvent de petites tailles et multiples au sein d'un même organe.

L'examen scannographique est cependant plus sensible et détecte les micros abcès (38).

Le drainage des lésions sous contrôle radiologique a un intérêt diagnostic et thérapeutique, cependant dans les atteintes spléniques, le recours à la splénectomie est le plus souvent nécessaire (54).

- Atteinte musculo-squelettique :

Les atteintes ostéo-articulaires sont moins fréquentes, et peuvent être difficiles à différencier cliniquement des autres causes infectieuses ou des rhumatismes inflammatoires. Elles sont isolées ou associées à une atteinte systémique (13).

Elles se manifestent par des arthrites aiguës ou chroniques touchant principalement les grosses articulations (genou, cheville, sacro-iliaque, épaule et coude) ou ostéomyélite siégeant préférentiellement au niveau des os longs et du rachis.

En 1998, l'hôpital Royal de Londres a recensé 3 cas d'arthrite septique chez 3 patients originaires du Bangladesh. Ces 3 patients présentaient une fièvre élevée et une mono arthrite du genou pour l'un et du coude pour les deux autres. On a ensuite identifié *B. pseudomallei* sur les prélèvements articulaires (51).

En plus du traitement médical, un drainage articulaire et une mise à plat des lésions osseuses est souvent nécessaire (54).

Les atteintes musculaires se caractérisent par des abcès musculaires aigus ou chroniques faisant parfois évoquer à tort un abcès tuberculeux (54).

- Atteinte urogénitale :

Elle est fréquemment rapportée, pouvant être isolée mais le plus fréquemment associée à une atteinte pulmonaire.

Le tableau clinique est variable, pouvant se manifester par une prostatite, un ou des abcès de prostate, une épидидymite, une orchite, ou une infection vésico-rénale avec douleurs, dysurie, pollakiurie, ou rétention urinaire.

En 2002, on a diagnostiqué un cas de mélioiïdose prostatique en Belgique chez un homme de 38 ans ayant passé des vacances au Vietnam (49).

Lors d'une étude prospective australienne réalisée sur 254 cas, on a recensé 18% de cas de prostatite ou d'abcès prostatique, le plus souvent

associés à une autre manifestation de la mélioïdose (93), ce qui est plus important qu'en Thaïlande où on a retrouvé au cours d'une étude seulement 1,5% des cas de mélioïdose prostatique (38).

Les examens couramment utilisés sont l'échographie transrectale et le scanner pouvant mettre en évidence un œdème de prostate ou des micro abcès.

Outre l'antibiothérapie, le traitement spécifique est la résection transurétrale de prostate (RTUP) ou le drainage des abcès.

- Autres atteintes :

L'infection à B.P. peut toucher d'autres organes comme l'appareil cardiovasculaire avec des tableaux de péricardite purulente, d'endocardite ou d'anévrisme mycotique de l'aorte abdominale (89).

Des atteintes médiastinales, thyroïdiennes ou scrotales ont aussi été décrites (23).

Les localisations ORL sont dominées par l'atteinte parotidienne, contemporaine de la mélioïdose de l'enfant (66).

### **5.3.3. Les formes chroniques**

Des manifestations chroniques de mélioïdose doivent être systématiquement évoquées chez des patients vivant ou ayant séjourné en zone d'endémie, même après de nombreuses années.

Il peut s'agir d'une fièvre au long cours ou d'une altération de l'état général associée ou non à toutes les manifestations cliniques déjà décrites.

On peut mettre en évidence la présence d'abcès profonds évoluant de façon chronique, ou encore des adénopathies périphériques.

Les formes pulmonaires, pouvant évoluer sur plusieurs années sont souvent confondues avec une tuberculose ou une sarcoïdose.

La confusion avec cette dernière peut être dramatique, car la mise en route d'une corticothérapie aggraverait considérablement la pathologie infectieuse (80).

#### **5.3.4. Les formes latentes avec réactivation**

Certaines infections peuvent rester latentes pendant plusieurs mois ou années, avant que la maladie ne se déclenche à la faveur d'un facteur favorisant : stress, infection intercurrente, immunodépression.

Ces formes concernent des patients ayant séjourné ou vivant en région endémique, présentant uniquement une sérologie positive à *B. pseudomallei* sans aucune manifestation clinique de la maladie, autrement dit il s'agit d'un portage asymptomatique du germe.

La réactivation peut avoir lieu jusqu'à 26 ans après la primo-infection. Il semble que 10% des soldats combattants ayant séjourné au Vietnam pendant la guerre auraient contracté une forme latente puisque l'ayant exprimé cliniquement de nombreuses années après.

Ces formes sont fréquentes en zone d'endémie, dans l'étude prospective du RDH, elles représentent 3% des cas décrits (25) et des études sérologiques ont retrouvées une séropositivité élevée chez les habitants des régions endémiques.

Il faut distinguer ces formes des rechutes survenant après une antibiothérapie de posologie ou de durée insuffisante, ou une mauvaise observance du traitement.

#### **5.3.5. Les formes pédiatriques**

La mélioiidose chez l'enfant est plus rare que chez l'adulte avec un meilleur pronostic et un taux de mortalité plus faible.

Sa prévalence est estimée entre 5 % et 17 % des mélioïdoses selon les études avec une incidence dans les régions les plus endémiques proche de 6/100000 habitants (43).

La discordance mélioïdose maladie et mélioïdose infection chez les enfants en Thaïlande pourrait être expliquée par la séroconversion due au contage de souche non pathogène Ara (+), puisque dans certaines régions de Thaïlande, la séroconversion peut atteindre 80% des enfants à l'âge de 4 ans.

La mélioïdose de l'enfant diffère de celle de l'adulte par ces manifestations cliniques.

A la différence de ce qui est observé chez l'adulte, elle se manifeste beaucoup plus rarement par une atteinte septicémique, avec 36 % de cas septicémiques recensés au cours de l'étude de Lumbigagnon contre 10 % pour l'étude australienne de Currie.

Les formes septicémiques ressemblent à celles de l'adulte avec atteinte associée du poumon dans 75% des cas.

Dans les formes localisées de mélioïdose de l'enfant, l'atteinte parotidienne est fréquemment rapportée, compliquée parfois d'une paralysie du nerf facial ou d'abcès pouvant se rompre dans le conduit auditif ou évoluer vers une cellulite périorbitaire. Ces infections restent de bon pronostic avec très peu de passage systémique du germe.

Les infections cutanées ou des atteintes ganglionnaires de localisation cervicale haute ou occipitale, sont aussi des formes localisées fréquentes chez l'enfant (54).

L'atteinte pulmonaire est moins fréquente que chez l'adulte et les formes prostatiques et génito-urinaires n'ont pas été rapportées.

L'association à une maladie sous-jacente est moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, présente dans 20 à 55% des cas selon les études dans les atteintes septicémiques (66).

Hormis le diabète, les maladies rénales ou respiratoires, et les facteurs de risque déjà décrits chez l'adulte, les affections retrouvées chez l'enfant sont

dominées par les viroses : dengues hémorragiques, grippe ou oreillons, qui pourraient être à l'origine de la réactivation d'une infection latente à *B. pseudomallei* chez l'enfant (28).

Il faut savoir évoquer le diagnostic de mélioïdose chez tout enfant auparavant en bonne santé, qui se présente avec une fièvre, une suppuration parotidienne, ou des abcès cutanés, et à plus forte raison s'il est allé dans une région endémique pendant la saison des pluies (66).

## 6. Diagnostic

En l'absence de caractéristiques cliniques spécifiques, le diagnostic de mélioïdose peut être difficile.

Certains arguments anamnestiques ou cliniques peuvent cependant orienter vers cette affection ou redresser une hypothèse éronnée comme celles de pneumopathies à pyocyanique « résistant aux aminosides » ou de tuberculose à « BK non apparents » :

- une notion de séjour en zone d'endémie même plusieurs années auparavant.
- un état pathologique sous-jacent : diabète, affections malignes, insuffisance rénale.
- une perte de poids importante, en moyenne de 8 kg chez 90% des patients.
- la présence d'excavations parenchymateuses pulmonaires
- des manifestations extra-pulmonaires

Dans ce contexte, la place des explorations complémentaires est centrale.

## 6.1. Diagnostic biologique

Les examens biologiques, systématiquement réalisés dans le cadre d'un syndrome infectieux sont non spécifiques.

La NFS pourra cependant retrouver une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, ou une lymphopénie.

Des perturbations métaboliques, du ionogramme sanguin, du bilan hépatique pourront être retrouvées, comme dans toutes infections à bacilles Gram négatifs sans que ce ne soient de réels facteurs d'orientation diagnostique : hyponatrémie, acidose métabolique, insuffisance rénale.

De plus, les facteurs prédisposant de mélioïdose comme le diabète ou l'insuffisance rénale seront fréquemment associés à des retentissements biologiques tels que des modifications de la glycémie ou des signes d'insuffisance rénale biologiques.

Les marqueurs de l'inflammation n'ont pas non plus montré d'intérêt majeur pour le diagnostic de mélioïdose.

Une étude australienne récente réalisée sur 175 patients a montré que la valeur de la CRP n'était pas corrélée avec la gravité de la maladie, celle-ci pouvant être négative ou très peu élevée même chez des patients présentant des sepsis sévères (14).

## 6.2. Diagnostic Bactériologique

Le diagnostic de certitude repose principalement sur la positivité de la culture de *B. pseudomallei*.

L'arrêté du 18 juillet 1994 classe *Burkholderia pseudomallei* au sein du groupe des germes présentant un niveau de risque 3 et la manipulation des prélèvements et des cultures doit s'effectuer dans un laboratoire de type P3.

Les prélèvements chez un patient suspect de mélioïdose sont réalisés sur les sites d'infection, comme le pus des abcès localisés, des prélèvements d'aspiration bronchique ou de lavage broncho-alvéolaire, de liquide pleural, recueil d'urines, prélèvements de gorge et bien sûr des hémocultures à renouveler à plusieurs reprises.

### 6.2.1. Examen direct

L'examen direct retrouve un petit bacille à Gram négatif, mobile, encapsulé avec une ciliature polaire et une coloration bipolaire marquée au bleu de méthylène et à la coloration de Wright.

Cependant, la confusion avec d'autres organismes bacilles Gram négatifs est possible, notamment les organismes du genre *Pseudomonas* ou *Y.Pestis*, l'agent de la peste. Le diagnostic est d'autant plus difficile qu'il est réalisé dans des régions non endémiques où les agents de laboratoires n'ont pas souvent eu l'occasion de manipuler ce germe.

### 6.2.2. Culture

*B.pseudomallei* pousse facilement sur des milieux de culture d'usage courant et peut être isolé sans problèmes particuliers à partir de tissus ou de fluides biologiques normalement stériles.

Les colonies de *B.pseudomallei* sont habituellement visibles à partir de 24h d'incubation à 37°C.

L'aspect des colonies est visible en annexe 3.

Les milieux usuels utilisés le plus couramment sont les milieux type gélose Columbia (gélose au sang frais), gélose chocolat, gélose trypticase soja ou encore Mueller-Hinton.

*B. pseudomallei*, se développe facilement sur ces milieux de croissance classiques mais il faut compter 48h au minimum pour pouvoir identifier le germe compte tenu de sa croissance lente par rapport à certaines souches

bactériennes, ce qui pose problème pour la mise en route d'une thérapeutique adaptée chez les patients suspects, et d'autant plus qu'ils présentent un état septicémique grave.

Si les prélèvements ont été contaminés par une flore associée (prélèvements de gorge, cutanés, ou biopsies rectales par exemple) ou provenant d'échantillons de sol, l'identification du germe est plus difficile et le recours à des milieux sélectifs accroît les chances d'isolement.

Les milieux de Ashdown et Ashdown-modifié (ASA) sont les plus employés en zone endémique. Pour le premier, il s'agit d'un milieu à base d'eau distillée, de glycérol, de solution aqueuse de cristal violet et de rouge neutre avec 5mg de gentamicine, dans le second, on a ajouté 100 microgrammes de streptomycine et 15 microgrammes de gentamicine.

On obtient en 24h des colonies opaques, rugueuses et pigmentées en pourpre foncé avec cette odeur de terre ou de truffe caractéristique. Compte tenu du risque représenté par l'inhalation du germe, ce moyen diagnostique doit être réalisé avec réserves en laboratoire.

Burkholderia Pseudomallei Selective Agar (BPSA) est un autre milieu sélectif qui a été comparé au milieu de Ashdown. Il représenterait une alternative à celui-ci, plus sensible que le milieu ASA dans la détection de B.P. (44).

D'autres milieux sélectifs sont utilisables comme le milieu de Galimand-Dodin, milieu minimum contenant de la thréonine, et pouvant être supplémenté avec de la colistine (50mg/L) (80).

De plus, l'ensemencement d'un milieu sélectif est parfois associé à une première phase d'enrichissement dans un bouillon sélectif comme c'est le cas pour le milieu CVCB, ce qui permet d'accélérer le processus d'isolement et d'identification.

La culture en milieu liquide (bouillon cœur cerveau, bouillon nutritif) permet également de mettre en évidence *B. pseudomallei*, qui prend un aspect de germe aérobic strict avec un voile (80).

Il existe également des systèmes automatiques d'hémocultures permettant une identification plus rapide du germe tel que le système Bac/Alert® (87).

La culture du germe à partir de prélèvements de gorge sur milieux sélectifs est simple, non invasive et peu coûteuse. Il s'agit d'un examen performant, avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 63% qui pourrait être utilisé systématiquement chez des patients suspects de mélioïdose, et en complément d'autres techniques, à fortiori si les lésions purulentes ne sont pas accessibles aux prélèvements ou lorsque les prélèvements sont difficiles à réaliser comme chez l'enfant (105).

Une fois la souche cultivée, des tests ordinaires et facilement réalisables orientent le diagnostic :

- Test à l'oxydase positif
- Catalase positif
- Aspect typique métallique et brillant des cultures sur gélose Columbia
- Résistance du germe à certains antibiotiques comme la gentamicine et la colistine étudiée sur une gélose Columbia.

Pour confirmer ces tests diagnostiques, on fait appel à des « kits » prêts à l'emploi comme les galeries d'identification type API 20E mais surtout API 20NE (31).

Cette dernière consiste en un ensemble de 8 tests standards et 12 tests d'assimilation, qui sont lus après 48 heures d'incubation à 30°C et permet d'identifier la souche plus facilement.

Les souches donnent des profils numériques qui permettent d'identifier le germe de façon précise avec une sensibilité proche de 98%. Pour *B. pseudomallei*, les profils les plus courants sont 1156577, 1156576, ou 1556577 (98).

A noter deux caractères positifs : gélatine et ADH qui peuvent faussement orienter vers *Pseudomonas* du groupe *fluorescens* (80).

Mais cette d'identification sur galeries reste très coûteuse et n'est peu utilisée en région endémique.

Par contre, elle est souvent utilisée dans les régions de faible prévalence, où les laboratoires n'ont pas forcément accès aux milieux de cultures spécifiques.

L'utilisation de la galerie API 20E est à proscrire, les résultats obtenus étant difficile à interpréter.

Des techniques bactériologiques alternatives ont été proposées, afin d'obtenir un diagnostic plus rapide. En effet, les durées d'obtention des résultats en culture peuvent retarder l'instauration rapide d'une thérapeutique efficace.

### 6.3. Diagnostic immunologique

#### 6.3.1. La détection d'antigènes

Bien que de nombreuses méthodes de détection d'antigènes aient été étudiées, aucune n'est encore utilisée couramment.

L'agglutination au latex à partir d'un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine spécifique de B.P. est la technique la plus répandue en Thaïlande, avec une sensibilité de 95% et une spécificité proche de 100% puisqu'il n'y a pas d'agglutination pour les souches Ara (+) ou B.Thailandensis.

La détection d'antigènes réalisée par immunofluorescence directe sur des crachats, des urines ou du pus est beaucoup moins sensible que la culture (sensibilité de 75%) et également moins spécifique (98%). Cette technique serait plus sensible sur les prélèvements urinaires avec un taux de 86% (36). Les faux négatifs sont dus à la présence d'un faible nombre de germes dans le prélèvement. Un minimum de  $10^4$  à  $10^5$  bactéries par mL est estimé nécessaire.

Des faux positifs pourraient se rencontrer lors de réactions croisées avec *Legionella pneumophila* et *B. mallei* (99).

Cette méthode permet un diagnostic rapide en 30 minutes (100) mais nécessite du matériel de laboratoire spécialisé qui n'est pas répandu dans les régions de forte prévalence.

La technique immuno-enzymatique de type ELISA sandwich a également fait la preuve de son efficacité permettant de détecter des antigènes dans divers liquides biologiques avec une sensibilité de 75% à 92% et une spécificité de 91 à 98%. Cette technique est peu utilisée en pratique courante.

### 6.3.2. Sérologie

La mise au point d'un diagnostic sérologique a fait l'objet de nombreux travaux.

Globalement, la sérologie est décevante, manque de sensibilité et de spécificité et n'est plus utilisée couramment pour le diagnostic.

La méthode la plus ancienne était un test de fixation du complément.

L'hémagglutination indirecte reste le sérodiagnostic le plus répandu, de faible coût, de réalisation simple. Cette technique est utilisée depuis 1965.

Les problèmes d'interprétation proviennent de la présence de nombreux patients séropositifs asymptomatiques en région d'endémie, des seuils différents employés par les laboratoires, de l'hétérogénéité des souches, et de la difficulté de réalisation de la recherche des IgM.

Des tests ELISA, basés sur la détection d'antigènes du LPS ont été validés en pratique clinique avec une sensibilité de 74 à 82% et une spécificité de 75 à 80 % pour les IgG (13).

Plus récemment, un test rapide immunochromogénique australien a été développé, avec des résultats prometteurs mais non encore validés de façon prospective.

### 6.4. Diagnostic par technique de biologie moléculaire

La technique de détection rapide du germe par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) commence à être développée, avec des amorces dirigées contre des ARN ou le système de sécrétion de type III. Elle ne fait pas partie des outils diagnostiques de routine.

D'autres examens de laboratoires, plus sophistiqués et plus complexes comme l'analyse des fragments de restriction, l'étude des ribotypes, l'amplification en chaîne par polymérase à l'aide d'amorces arbitraires ou l'analyse électrophorétique des iso enzymes, permettent de caractériser les souches pour des études épidémiologiques.

## 6.5. Diagnostic anatomopathologique

L'aspect histologique est caractérisé par des lésions granulomateuses non spécifiques des tissus ou organes rencontrés.

Une étude en Malaisie, l'analyse de 14 biopsies et 5 autopsies a permis d'éclaircir les différents types de lésions rencontrées dans les mélioïdoses maladies, avec la plupart du temps la présence d'une zone de nécrose inflammatoire, comprenant de nombreux bacilles regroupés en « globi », un nombre variable de polynucléaires neutrophiles, de macrophages et de « cellules géantes », celles-ci étant probablement de volumineux macrophages ayant phagocyté les leucocytes (103).

On retrouve 2 types de lésions élémentaires :

- d'une part, des micro abcès bien circonscrits, entourés d'un anneau de tissu nécrosé, centrés sur une zone suppurative et dont la coalescence peut engendrer de volumineux abcès.
- d'autre part, des granulomes à couronne épithélioïde et giganto-cellulaire, cernés de fibrose, à centre nécrotique d'allure volontiers caséuse pouvant également aboutir à de gros nodules (79).

En réalité, les lésions sont souvent mixtes.

## 6.6. Diagnostic radiologique

### 6.6.1. Radiographie de thorax

L'aspect radiologique de mélioïdose pulmonaire n'est pas très spécifique quelle que soit la forme clinique de la maladie.

Dans les formes aiguës, il s'agit le plus souvent d'infiltrats parenchymateux, irréguliers et non systématisés, confluents comme de classiques opacités alvéolaires.

Ils sont fréquemment bilatéraux et de localisation plutôt distale, faisant alors évoquer d'autres pneumopathies infectieuses.

L'évolution est marquée par l'apparition d'excavations au sein des infiltrats avec formation d'images cavitaires pouvant faire évoquer à tort une tuberculose pulmonaire, à fortiori si les lésions sont apicales (8).

L'association à un épanchement pleural ou péricardique peut se voir (39).

Dans les formes chroniques, les radiographies mettent en évidence des opacités diffuses et irrégulières associées à des micronodules, qui peuvent orienter le diagnostic vers une miliaire tuberculeuse ou une lymphangite carcinomateuse (79).

### 6.6.2. Echographie

L'échographie est un examen de choix, non invasif, et utilisé notamment dans la détection d'abcès viscéraux.

Au cours d'une étude prospective sur 81 cas de mélioïdose avec abcès viscéraux, pour 95 % des cas, l'examen échographique seul était suffisant pour établir un diagnostic radiologique précis des lésions existantes. L'aspect le plus courant est celui d'abcès multiples, de petite taille, et très échogènes (38,102).

Cependant les abcès microscopiques ne sont pas détectables en échographie et nécessitent le recours à un examen tomodensitométrique.

Dans les symptomatologies urinaires fébriles, elle permet d'objectiver les abcès prostatiques, pouvant être complétée par un examen scannographique pour préciser les lésions.

L'échographie trans-urétrale de prostate est l'examen de choix pour les atteintes prostatiques. Facilement réalisable, elle permet de pratiquer dans le même temps des prélèvements comme l'aspiration de pus pour mise en culture, et si besoin le drainage transrectal d'un éventuel abcès (93).

### 6.6.3. Tomodensitométrie, IRM

Le scanner est un examen de choix dans le diagnostic de la maladie, malheureusement, il n'est pas toujours accessible dans certaines régions endémiques.

Il est utile dans les formes pulmonaires de mélioïdose et permet soit de préciser les lésions visibles sur les radiographies thoraciques soit de détecter des micros abcès, des hydro pneumothorax, des lésions pleurales ou des empyèmes qui ne sont pas toujours mis en évidence sur de simples clichés thoraciques (86).

Il est parfois difficile de différencier des lésions contemporaines de la mélioïdose avec des lésions dues à d'autres germes, comme par exemple le BK, agent de la tuberculose. En revanche, cet examen permet de suivre l'extension et l'évolutivité de la maladie au cours du long traitement qu'elle nécessite.

Le scanner a également un rôle important dans la détection des lésions viscérales de mélioïdose notamment au niveau hépatique, splénique, rénal et prostatique. Il permet de détecter les micro abcès, ou les abcès multi cavitaires parfois non vus à l'échographie (38).

Dans les atteintes prostatiques, il est souvent réalisé en complément de l'échographie trans-urétrale (106).

Dans les formes de mélioïdose neurologiques, il permet de visualiser les lésions abcédées, il est souvent associé à un examen par résonance magnétique pour plus de précision.

Par contre, les lésions cérébrales visibles sur ces examens complémentaires ne sont pas du tout spécifiques, elles permettent cependant la réalisation de ponction stéréotaxique ou de drainage pour un diagnostic bactériologique.

## 7. Diagnostic différentiel

La mélioïdose est souvent méconnue, notamment dans les régions non endémiques. B.P. ayant des similitudes bactériologiques avec d'autres agents pathogènes, rencontrés également dans les atteintes aiguës septicémiques, pulmonaires ou autres, la difficulté diagnostique de la maladie réside avant tout dans l'identification du germe en cause.

Les infections à pyocyaniques surviennent tout comme la mélioïdose chez des sujets fragiles ou débilisés. Ces germes sont très ressemblant à B.P sur le plan bactériologique, et souvent à l'origine d'erreurs diagnostiques. De même, *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp ou *Pseudomonas cepacia* sont souvent confondus avec *Burholderia pseudomallei* (79).

De plus, la présentation clinique de la maladie étant très vaste, elle peut faire évoquer de multiples pathologies.

Dans les tableaux aigus pulmonaires, on s'orientera souvent à tort vers de nombreuses autres causes de pneumopathies aiguës ou de septicémies avec localisations pulmonaires, comme les staphylococcies, qui nécessitent la plupart du temps un traitement antibiotique différent (92).

Les atteintes pulmonaires localisées pouvant prendre de nombreux aspects radiologiques, peuvent être confondues avec une sarcoïdose, mais également avec une lymphangite carcinomateuse, ou encore avec les mycobactérioses ou mycoses profondes. Ceci d'autant que d'éventuels prélèvements histologiques pourront révéler des formations granulomateuses totalement aspécifiques (79).

Les formes sub-aiguës ou chroniques peuvent orienter vers une atteinte tuberculeuse étant donné ses similitudes clinico-radiologiques.

En effet, traînant sur plusieurs mois ou années, elles sont souvent caractérisées par une importante altération de l'état général, une toux traînante et une fébricule durable.

Des images d'infiltrats excavés, préférentiellement au lobe supérieur finissent d'orienter le clinicien vers une tuberculose, qui nécessite cependant une prise en charge tout à fait différente que la mélioïdose.

On aura recours à l'intradermoréaction et à la recherche de BAAR dans les sécrétions pulmonaires et lavages gastriques.

Dans les atteintes rénales ou hépatiques de mélioïdose, l'aspect échographique des abcès est similaire à des abcès à germes pyogènes (92).

Il a été rapporté en 1999 quelques cas d'abcès hépatiques de mélioïdose visualisés en échographie, faisant évoquer les lésions métastatiques du foie (102).

La peste peut également être évoquée dans les formes septicémiques avec atteinte pulmonaire.

## **8. Traitement**

Le traitement de la mélioïdose constitue un véritable « challenge » compte tenu de ses facultés de survie en intracellulaire et de sa forte résistance à de nombreux antibiotiques.

Ses objectifs sont de réduire la mortalité immédiate des mélioïdoses septicémiques, d'assurer la guérison de l'infection, d'éviter les rechutes et tout cela au moindre coût.

La prise en charge initiale d'une infection sévère à B.P est la même que toute septicémie à bacille gram négatif (100). Les formes les plus graves nécessiteront le recours aux techniques actuelles de réanimation : ventilation mécanique, cathécolamines, monitoring hémodynamique, épuration extra rénale.

## 8.1. Antibiothérapie

*B. pseudomallei* est résistant à divers groupes d'antibiotiques et notamment à la pénicilline, aux aminopénicillines, aux céphalosporines de première et deuxième génération, à la rifamicine, aux aminosides et à la majorité des macrolides et des quinolones (96).

In vitro, les antibiotiques qui semblent être les plus actifs sur les souches de *B. pseudomallei* sont l'imipénème, la ceftazidime, l'association amoxicilline/acide clavulanique, la pipéracilline, la doxycycline et l'association pipéracilline/tazobactam (94).

Les mélioiïdoses maladies doivent bénéficier d'un traitement d'attaque, par voie intra veineuse pour les atteintes septicémiques ou localisées à plus d'un organe, ou per os pour les formes localisées simples.

Le traitement de référence actuel se fait habituellement en deux phases, une phase d'attaque d'au moins 10 jours à la phase aigue de la maladie suivie d'un relais par voie orale par un traitement d'entretien de 20 semaines :

### 8.1.1. Le traitement d'attaque

Le traitement actuel de référence pour la phase d'attaque consiste en un traitement par ceftazidime (Fortum®) à la dose de 120mg/kg/jour, administré en 3 injections intraveineuses pendant au moins 10 à 15 jours selon l'évolution clinique. Il peut être plus long, notamment en cas d'abcès viscéraux (10) et associé ou non au cotrimoxazole (13).

Jusque vers 1985, le traitement de référence dans les zones endémiques était une association de 4 molécules administrées par voie intraveineuse (chloramphénicol 100mg/kg/j, doxycycline 4mg/kg/j, et triméthoprime-sulfaméthoxazole 10/50mg/kg/j).

Ces antibiotiques sont plus bactériostatiques que bactéricides et présentent des antagonismes entre eux, pouvant être potentiellement toxiques.

Avec ce traitement, le taux d'échec est élevé (supérieur à 70%), particulièrement dans les atteintes septicémiques.

La ceftazidime est un antibiotique fortement bactéricide, avec très peu de résistances spontanées ; son utilisation a permis de réduire de moitié la mortalité à la phase aigue après les 48 premières heures, comparativement à la quadrithérapie classique.

Il peut être administré aux enfants et aux femmes enceintes, mais son coût est élevé (54, 10).

Il existe cependant des alternatives thérapeutiques au traitement d'attaque.

L'utilisation des carbapénèmes dans les formes sévères de mélioïdose a fait la preuve de son efficacité (CMI faible, vitesse de bactéricidie élevée, activité conservée sur les souches résistantes à la ceftazidime).

L'imipénème 60mg/kg/jour et le meropénème sont de bonnes alternatives à la ceftazidime, bien que leur coût soit supérieur (13).

L'association amoxicilline acide clavulanique 160 mg/kg/jour a été comparée à la ceftazidime.

Bien que son efficacité clinique sur *B. pseudomallei* reste inférieure, avec un taux d'échec du traitement plus important, le taux de mortalité est similaire et son spectre d'action est plus large que ceftazidime sur les autres souches impliquées dans les septicémies communautaires. Elle est donc plus appropriée comme antibiothérapie probabiliste avant le diagnostic de certitude de mélioïdose (10).

L'association cefoperazon-sulbactam / cotrimoxazole, dans une étude randomisée en double aveugle réalisée en 2001, a été comparée au traitement actuel de référence à savoir ceftazidime/cotrimoxazole et a démontré son intérêt dans les cas de mélioïdose sévère.

Cefoperazone-sulbactam aurait un spectre d'action plus large que la ceftazidime surtout sur les souches de *S. Aureus*. Cefoperazone a une activité propre sur *B. pseudomallei*, à la différence de l'amoxicilline ou de l'ampicilline, et une longue demie vie ce qui lui permet d'être administré toutes les 8 à 12h. Associé au sulbactam, qui est inhibiteur de bêta-lactamases, la CMI retrouvée in vitro est faible et leurs effets sont synergiques. L'association cefoperazone-sulbactam/cotrimoxazole serait donc

une bonne alternative thérapeutique à ceftazidime/cotrimoxazole dans des cas de mélioïdose sévères (17) mais ces traitements ne sont pas encore commercialisés en France.

L'émergence de souches résistantes à la ceftazidime a été mise en évidence en Asie du sud-est, ainsi on a évoqué la possibilité d'associer piperacilline/tazobactam pour le traitement des formes sévères. Peu d'études sont disponibles pour l'instant (58).

Le temps moyen d'obtention de l'apyrexie est de 9 jours, mais les patients avec des abcès multiples ou empyèmes peuvent présenter des fièvres fluctuantes pendant au moins un mois (100).

### **8.1.2. Le traitement d'entretien ou d'éradication**

C'est un traitement oral, débuté à partir du 10<sup>ème</sup> jour de traitement, qui sera poursuivi pendant 20 semaines pour limiter le nombre de rechutes.

En Thaïlande, le traitement de référence en relais du traitement d'attaque est l'association de quatre molécules : chlorampénicol 40 mg/kg/jour en 4 prises pendant 8 semaines, doxycycline 4 mg/kg/jour en 2 prises, triméthoprim-sulfaméthoxazole 10/50 mg/kg/jour en 2 prises pendant 20 semaines.

Ce traitement a l'avantage d'être peu onéreux, mais présente cependant des inconvénients à savoir une toxicité élevée avec 12% d'effets secondaires, une compliance plus difficile, et demeure contre indiqué chez les enfants et les femmes enceintes.

Avec ce traitement, le taux de rechutes serait de 10% le plus souvent associé à une observance incomplète, inférieure à 20 semaines.

Une étude comparant l'association doxycycline/cotrimoxazole et la quadrithérapie classique, a mis en évidence un taux de rechutes comparable dans les deux cas. Cette association semblerait pour l'instant être la meilleure alternative thérapeutique, avec moins de toxicité donc moins d'interruption prématurée du traitement et une plus grande facilité d'observance (13).

En Australie, l'utilisation du Bactrim® seul a fait la preuve de son efficacité même si aucune étude n'a jusque là été effectuée.

L'alternative consiste à administrer amoxicilline / acide clavulanique 60/15 mg/kg/j en 4 prises. Ce traitement est mieux toléré mais moins efficace avec un taux de rechutes légèrement supérieur à la quadrithérapie. Il est cependant indiqué chez les enfants et les femmes enceintes.

La prescription de doxycycline en monothérapie pendant 12 à 20 semaines n'est plus justifiée du fait de son taux d'échec supérieur à 50% (25% de rechutes et 31% de changement de traitement).

Les fluoroquinolones telles que la ciprofloxacine ou l'ofloxacine sont également associées à un taux d'échec et de rechutes important.

Après une semaine de traitement oral, les hémocultures doivent se négativer (100).

Il ne faut pas négliger le coût de l'antibiothérapie, équivalent à environ 100 euros par jour et qui représente souvent un obstacle dans les pays en voie de développement.

Le traitement des mélioïdoses neurologiques est identique au traitement habituel (100).

## 8.2. Le recours à d'autres traitements

Dans les formes les plus sévères avec choc septique, les traitements symptomatiques récemment évalués peuvent être utilisés à savoir :

- **la corticothérapie substitutive** d'une insuffisance surrénalienne latente par administration de faibles doses d'hydrocortisone (2).
- **la protéine C activée** (Xigris® voie injectable) qui a récemment fait la preuve d'une diminution de mortalité dans les états de choc avec défaillance multi viscérale.

- De plus, il a récemment été suggéré que l'administration intraveineuse de **G-CSF** (facteur stimulant les colonies granulocytaires) pendant 10 jours améliorerait la survie de 5 à 100% chez des patients atteints de mélioïdose avec choc septique (64).

- Des **gestes chirurgicaux** peuvent être discutés dans certaines formes de la maladie.

L'évacuation d'abcès volumineux peut être justifiée au cours de la phase d'attaque, mais il faut préférer un drainage chirurgical aux ponctions, souvent à l'origine de rechutes aiguës.

Après un traitement antibiotique bien conduit de 6 mois, des images pulmonaires cavitaires ou des séquelles importantes peuvent persister et faire envisager une chirurgie d'exérèse (8).

### 8.3. Vaccination

En ce qui concerne une potentielle vaccination, plusieurs stratégies de recherche ont été mise en place mais pour l'instant, aucune n'a réellement fait ses preuves et aucun vaccin n'est actuellement disponible sur le marché.

La meilleure défense contre la maladie reste la prévention avec l'utilisation de bottes et de gants pour les professions exposées ainsi que la désinfection des plaies ou blessures souillées par des ammoniums quaternaires (65).

## 9. Evolution et pronostic

L'évolution de la maladie se fait soit vers le décès, soit vers la guérison après un traitement antibiotique. Malgré un traitement bien suivi, on note un nombre fréquent de rechutes, ou de réactivation pouvant se manifester plusieurs années après.

## 9.1. Morbidité et létalité

La morbidité de la maladie reste mal connue du fait de la sous-estimation de l'incidence.

En Australie du nord, on a estimé l'incidence moyenne annuelle de la maladie à 16,5/100000 habitants. Il s'agit d'une des régions les plus touchées par la maladie.

En Thaïlande, l'incidence est proche de 4,4/10000 habitants. Mais ce taux est probablement inférieur à la réalité puisque de nombreux cas n'ont pas été diagnostiqués dans certaines régions trop reculées des hôpitaux principaux.

Dans les régions non endémiques, le germe étant mal connu, certains décès par pneumopathies ne sont pas attribués au germe responsable *B. pseudomallei*. On peut donc difficilement déterminer la morbidité réelle de la mélioïdose.

La mélioïdose est toujours une affection sévère où le pronostic vital peut être engagé. Dans les formes aiguës, la mort est fréquente dans un tableau de choc septique ou d'insuffisance respiratoire aigue avant même que les lésions ne soit excavées.

Dans les formes chroniques, le décès peut survenir à la suite d'un processus de cachectisation ou être la conséquence d'une complication (79).

Dans tous les cas, on a mis en évidence des facteurs de mauvais pronostic qui sont :

- la survenue pendant la saison des pluies
- l'importance de l'inoculum
- les facteurs de risques de l'hôte, son âge
- la brutalité du syndrome infectieux

- l'extension rapide des images radiologiques dans le cadre d'une atteinte pulmonaire
- la présence d'une bactériémie
- l'apparition de pustules cutanées

Dans les formes aiguës, une température inférieure à 38°C durant le premier jour d'hospitalisation, une leucopénie inférieure à 5000 GB/mm<sup>3</sup> et certaines anomalies biologiques (urée > 40 mg/dl, glycémie < 0,4g/l, ASAT et ALAT > 50 UI/l, bilirubine > 50 mg/l) se sont montrés prédictifs d'une évolution défavorable.

Le nord-est de la Thaïlande et l'Australie du nord sont les régions endémiques où la mélioïdose est la cause la plus fréquente de décès par septicémie communautaire.

Une étude australienne a mis en évidence les germes responsables dans les pneumopathies bactériennes : *B. pseudomallei* est en cause dans 24% des cas après *Streptococcus pneumoniae* mais il est responsable de 36% des décès (22).

Dans l'étude australienne de Currie sur 252 cas, la mortalité est de 86% en cas d'atteinte pulmonaire avec choc septique, elle peut atteindre 100% si le choc septique s'accompagne d'une ostéomyélite ou d'une arthrite septique (23).

Dans les formes localisées non bactériémiques, le pronostic est meilleur, avec une mortalité de 4%.

Dans cette étude, le taux de létalité global, toutes atteintes confondues, avoisine les 19% (23).

Une relation entre la létalité et les différents tableaux cliniques observés est rapportée en annexe 6.

Le taux de létalité chez l'enfant est plus faible que chez l'adulte.

Une échelle prédictive de mortalité a été mise au point, établie en fonction de critères cliniques et biologiques. Allant de 0 à 11, celle-ci n'a encore pas été validée (15).

Des séquelles neurologiques ou pulmonaires ont été rapportées, notamment des délabrements pulmonaires qui secondairement entretiennent une insuffisance respiratoire chronique (79).

Sur le plan évolutif, les patients « guéris » après une antibiothérapie sont plus à risque de décéder des pathologies immunosuppressives dont ils sont initialement atteints comme diabète ou insuffisance rénale (16).

## 9.2. Rechutes

Le taux de rechutes est de 13 à 23 % des cas selon les régions et les études, elles surviennent après un délai moyen de 6 à 8 mois après l'infection initiale, mais peuvent apparaître plusieurs années après (25).

La mortalité reste la même que dans la forme primaire.

Sur les 207 patients étudiés dans une étude prospective en Australie, 13% sont des rechutes (23).

Celles-ci sont dues, dans 47% des cas à une mauvaise observance du traitement antibiotique (moins de 8 semaines de traitement d'attaque), à un traitement insuffisamment efficace dans 38% des cas (doxycycline seule ou amoxicilline-acide clavulanique pendant la phase d'éradication); et plus souvent rapportées dans les affections initiales sévères.

Elles sont parfois contemporaines d'une nouvelle infection par *B. pseudomallei*.

Ceci démontre l'intérêt d'une antibiothérapie initiale intensive pour limiter le nombre de rechutes, mais également de la poursuite du traitement en monothérapie pendant plusieurs semaines.

Les diverses étiologies de rechute sont rapportées dans l'annexe 7.

Les pathologies intercurrentes, prédisposant à l'infection par *B. pseudomallei* tel que diabète, insuffisance rénale ou insuffisance respiratoire chronique ne semblent pas être prédictives des rechutes (100).

Il semble que le pronostic de mélioïdose est meilleur chez l'enfant que chez l'adulte avec un taux de rechutes bien moindre.

Même après un traitement bien conduit, le suivi annuel des patients est indispensable à la recherche d'une rechute ou d'une réactivation.

### III- UN CAS DE MELIOIDISE COMMUNAUTAIRE ET DEUX CAS DE TRANSMISSION NOSOCOMIALE

#### 1. Présentation des trois cas cliniques

##### 1.1. Cas clinique n°1

Mr V, que l'on nommera arbitrairement patient 1, est âgé de 59 ans, il vit à Madagascar depuis de nombreuses années et séjourne très régulièrement à la Réunion. Il a par ailleurs effectué il y a 5 ans un voyage au Vietnam.

Il a comme antécédents un paludisme ancien, un tabagisme actif à 20 cigarettes par jour depuis 40 ans et sevré depuis quelques mois, un éthylisme modéré et des antécédents traumatiques : fracture de clavicule. Il n'a pas d'allergie connue.

Son traitement à domicile comporte seulement la prise de Stilnox® occasionnellement.

Le 14/3/04, il est admis aux urgences du Centre Hospitalier Départemental de St Denis à 23h30 pour une altération de l'état général fébrile après son évacuation de Madagascar. Il est hospitalisé en médecine, devant une pneumopathie radiologique et des perturbations du bilan biologique : hyperleucocytose avec GB à 12300 par mm<sup>3</sup>, CRP à 490 mg/l, hyponatrémie à 125 mmol/l. Le frottis mince est négatif.

Devant une rapide dégradation clinique avec apparition d'un état de choc et d'une détresse respiratoire, il est transféré en service de Réanimation Polyvalente le 15/3/04.

A l'entrée dans le service, il présente un état de choc avec marbrures diffuses, polypnée à 40 cycles par minute avec épuisement respiratoire. Sur le plan hémodynamique, on retrouve une pression artérielle à 85/60 mmHg, un pouls à 120 cycles / minute.

Sa saturation pulpaire en oxygène, sous oxygène au masque à haute concentration (MHC) est à 92%.

Il est fébrile à 39°C et on retrouve à l'auscultation pulmonaire des crépitations dans les deux bases.

Il n'y a pas d'œdèmes des membres, pas de reflux hépato-jugulaire, mais une turgescence jugulaire spontanée.

L'examen neurologique est normal avec un score de Glasgow à 15, pas de syndrome méningé, ni signe de localisation.

Il est par ailleurs dénutri avec un poids estimé à 50kg pour 1,75m, soit un BMI à 16, en état de déshydratation extra cellulaire avec un pli cutané.

Le bilan biologique d'entrée en Réanimation montrait :

- gaz du sang après intubation sous FiO<sub>2</sub> à 100% : pH 7,21  
PCO<sub>2</sub> 53 mm Hg, pO<sub>2</sub> 94 mm Hg, CO<sub>2</sub> total 23 mmol/l,  
BE -10 mmol/l, SaO<sub>2</sub> 100% soit une acidose mixte, respiratoire et métabolique.

- le ionogramme sanguin montrait une hyponatrémie à 132 mmol/l, une kaliémie normale à 3,6 mmol/l, une chlorémie à 97 mmol/l, une réserve alcaline à 23 mmol/l, une protidémie basse à 47 g/l, une glycémie à 9 mmol/l, et lactate à 2,9 mmol/l.

- une fonction rénale altérée avec créatinine à 131µmol/l, une urée à 11µmol/l, et une clairance de la créatinine estimée à 15 ml/min.

- une CRP à 430 mg/l

- ASAT/ALAT : 300/100 UI/l, phosphatase alcaline : 40 UI/l,  
Gamma GT : 160 UI/l, bilirubine totale 19/16 µmol/l, conjuguée : 3 µmol/l.

- L'amylasémie et la lipasémie étaient normales, respectivement à 18 UI/l et à 12 UI/l.

- Enzymes cardiaques : troponine Ic à 1 ng/ml, CK : 2000 U/l.

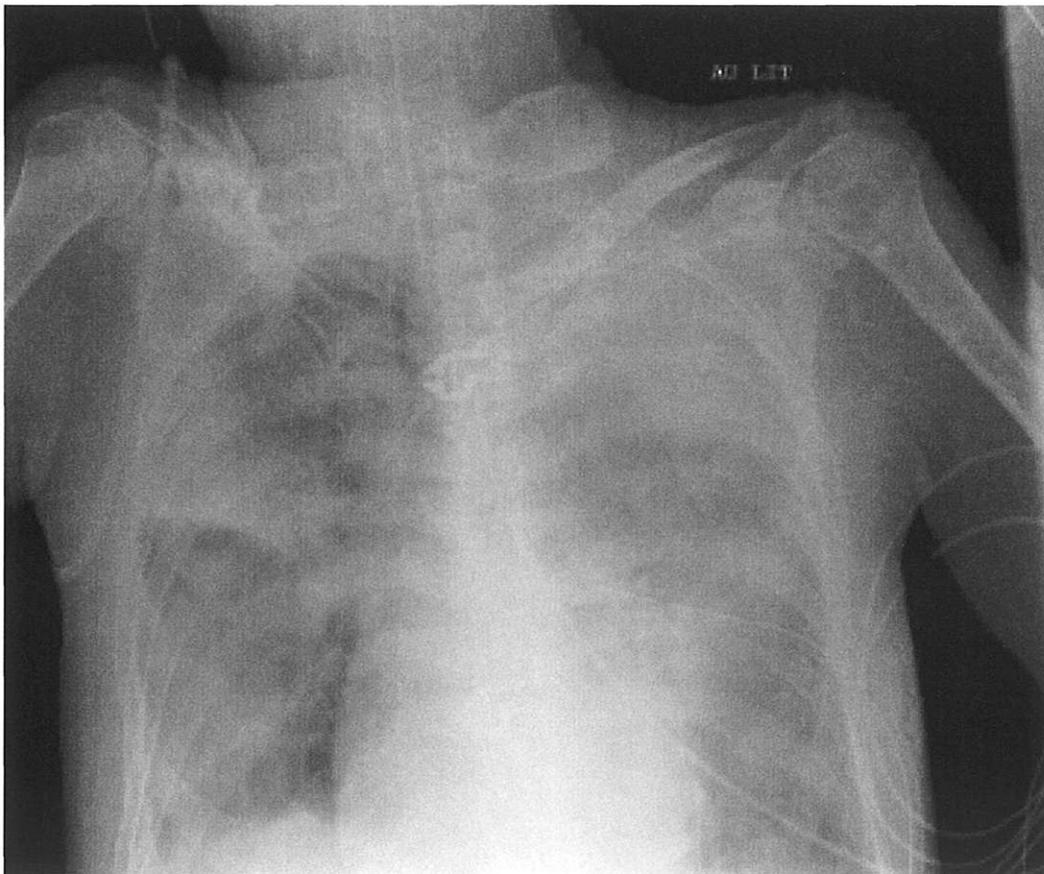
- une hypocalcémie à 1,9 mmol/l, phosphore à 1,6 mmol/l.

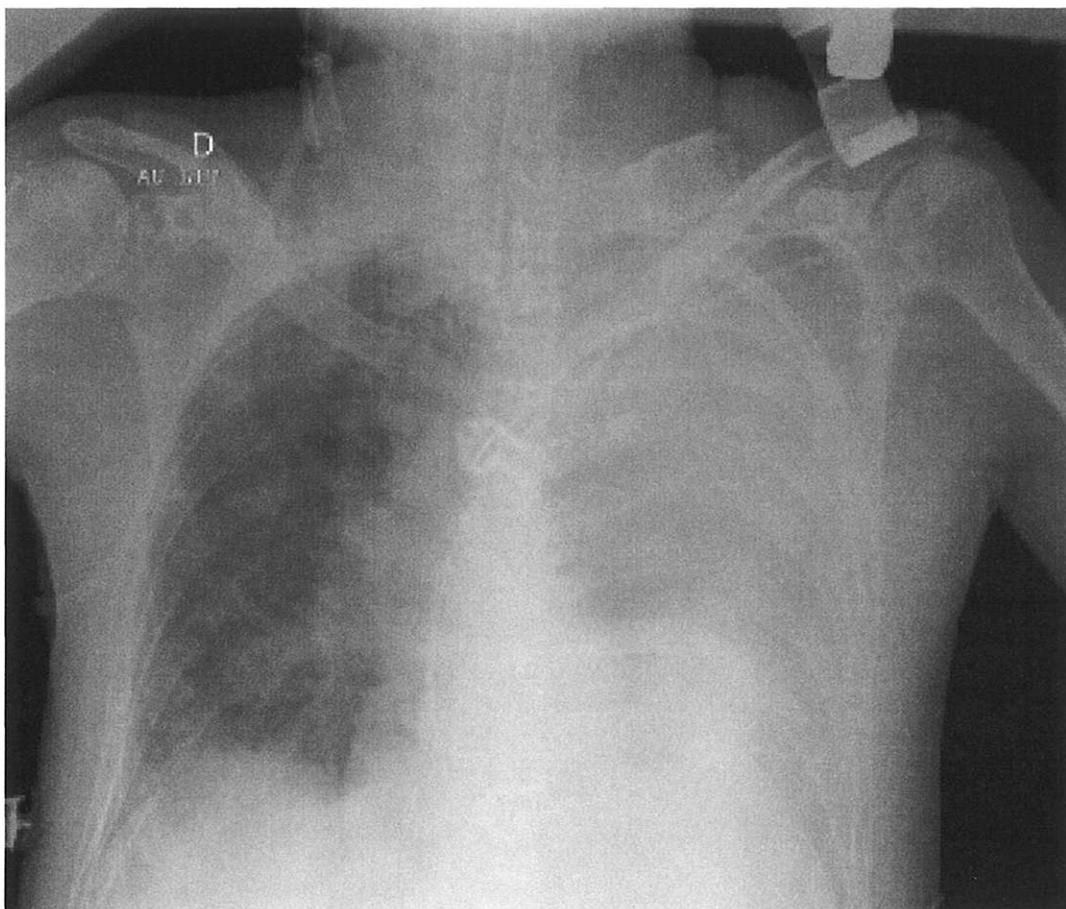
- une hémoglobine normale à 13g/dl, une leucopénie à 4000 GB/mm<sup>3</sup>, et une thrombopénie à 80000/mm<sup>3</sup>.

- bilan de coagulation TP : 63%, TCA : 37/32.

La radiologie pulmonaire réalisée dès l'entrée dans le service retrouvait des opacités bilatérales extensives, prédominantes à gauche avec épanchement pleural para pneumonique gauche et droit.

Figure 4 : Radiographies de thorax du patient 1 du 15 mars et du 16 mars 2004.





L'électrocardiogramme était sans particularité et l'échographie transoesophagienne retrouvait un ventricule gauche hypokinétique, pas de signe de cœur pulmonaire aigu.

Devant ce tableau de choc septique avec pneumopathie hypoxémiante, le patient est intubé, placé sous ventilation mécanique et catécholamines (noradrénaline + dobutamine).

Après réalisation des hémocultures, une antibiothérapie probabiliste de pneumopathie communautaire grave par céfotaxime (Claforan®) 1gX3/j IV, ofloxacine (Oflocet®) 200mg X2/j IV, et gentamycine (Gentalline®) 240mg/j IV est alors instituée le 15/03/04.

Une première fibroscopie bronchique est réalisée dans le service de réanimation. Le lavage broncho alvéolaire permet le recueil d'un liquide sale dans le lobe pulmonaire supérieur gauche, mis en culture.

Le 16/3, les 4 séries d'hémocultures, prélevées dès l'entrée aux urgences ainsi que la culture du lavage broncho alvéolaire retrouvent un bacille gram négatif du type *Pseudomonas* species sensible à la pipéracilline. L'antibiogramme de cette souche est rapporté en annexe 8 et 9.

Compte tenu de ces éléments, une nouvelle antibiothérapie est donc mise en place avec pipéracilline 4gx3/j et ciprofloxacine 400mgx 2 IV.

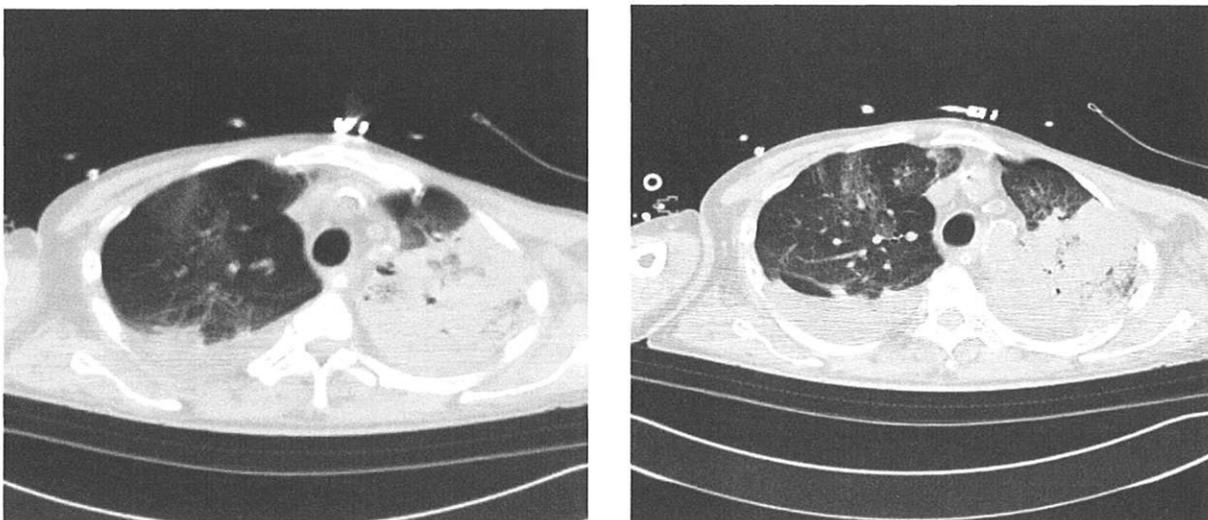
Sous ce traitement, l'évolution est marquée par une stabilisation hémodynamique et une amélioration de l'hématose.

Une dégradation de la fonction rénale avec apparition d'une oligo-anurie impose la mise en route d'une hémodiafiltration veino-veineuse continue du 18/3 au 25/3.

Le 18/3, une ponction pleurale gauche est réalisée devant un volumineux épanchement. L'examen cytologique retrouve 500 GB/mm<sup>3</sup> (96% de polynucléaires neutrophiles) et 20000 GR/mm<sup>3</sup>. L'examen direct est négatif et la culture est stérile.

Le TDM thoracique du 22/03 met en évidence une pneumopathie bilatérale prédominant à gauche et des épanchements bilatéraux.

Figure 5 : Scanner thoracique du patient 1 le 22 mars 2004.



L'enquête infectieuse a également comporté :

- ECBU stérile
- Sérologie des légionelloses, chlamydia et mycoplasme pneumoniae négatives
- Sérologies des hépatites A, B, et C négatives
- Tubages gastrique/LBA : absence de BAAR
- Recherche d'hématozoaires négative sur frottis et goutte épaisse.

L'évolution clinique favorable avec obtention de l'apyrexie le 17/3, et la stabilisation hémodynamique progressive permet la levée de la sédation et le réveil progressif du patient, conduisant à une première tentative d'extubation le 28/03.

Le 29/03, une fibro-aspiration bronchique est réalisée devant un début d'encombrement. La culture bactériologique se révèle positive au même bacille gram négatif que celui retrouvé dans les hémocultures et le LBA d'admission, qui pose des problèmes taxonomiques et est à ce stade classé comme *Burkholderia vietnamensis*. Le traitement est modifié le 2/04 à la réception du résultat pour l'association Pipérilline® /Amiklin®.

Une réintubation est nécessaire le 30/03 devant un épuisement progressif.

Puis, les valeurs biologiques se normalisent avec régression progressive de l'insuffisance rénale, des facteurs de l'inflammation (CRP à 36 le 5/4), amélioration gazométrique : le 5/4 pH 7.44, PCO<sub>2</sub> 35 et PO<sub>2</sub> 73 pour une saturation sous 1l d'O<sub>2</sub> à 95%.

Le patient est à nouveau extubé le 5/04 et transféré en service de médecine le 7/04 avec relais par ventilation non invasive et kinésithérapie respiratoire.

Le 9/04, le patient est réadmis en Réanimation pour un nouvel épisode de détresse respiratoire sur encombrement bronchique malgré la réalisation d'une fibro-aspiration quelques heures auparavant en pneumologie.

A l'entrée, il est fébrile à 38,5°C, tachycarde à 130 cycles par min avec une pression artérielle stable à 160/90 mmHg.

Sur le plan respiratoire, il est très dyspnéique, la fréquence respiratoire est à 30 cycles par min. On note un encombrement bronchique majeur, avec épuisement respiratoire.

La saturation pulpaire sous 10 litres d'oxygène au masque est à 99%.

L'état de conscience est bon, le score de glasgow à 15.

Dès son arrivée, il est réintubé et placé sous ventilation mécanique.

La même antibiothérapie est poursuivie associée initialement à la Vancomycine, rapidement interrompue devant la négativité des prélèvements.

Une nutrition parentérale puis entérale sur sonde naso-gastrique est mise en place compte tenu de l'état de dénutrition avancé du patient.

La pipéracilline est poursuivie jusqu'au 20/04, date à laquelle d'identification formelle du germe responsable, Burkholderia pseudomallei conduit à la mise en route du Fortum® à la posologie de 120mg/kg/jour.

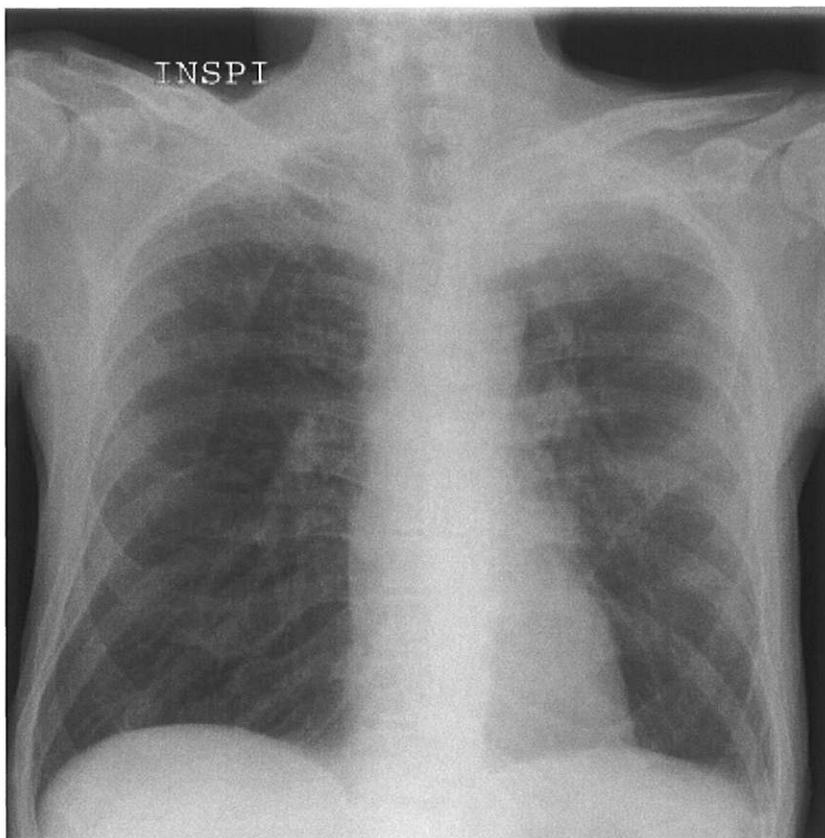
Le 14/04, une trachéotomie percutanée par méthode de Griggs est pratiquée.

Par la suite, le sevrage respiratoire se révèle possible conduisant à l'arrêt de la ventilation mécanique, et à la décanulation le 30/4 avec des suites simples.

En ce qui concerne l'antibiothérapie, un relais par Bactrim® est débuté pour une durée de 5 à 6 mois.

Une radiographie thoracique réalisée le 10 mai objective une nette régression des lésions de pneumopathie.

Figure 6 : Radiographie thoracique du patient 1 du 10 mai 2004



Il est transféré en service de pneumologie le 4/05 puis au service de réadaptation respiratoire de la Croix Rousse à Lyon le 25/05.

Durant son séjour dans cette structure, un scanner thoracique est pratiqué le 2/06 qui montre une collection mixte hydro-aérique de 65mm de grand axe, apical gauche intra parenchymateuse à contact pleural pouvant correspondre à une forme pulmonaire unique excavée de mélioïdose.

Les explorations fonctionnelles respiratoires objectivent un trouble ventilatoire obstructif fixé probablement chronique avec VEMS à 1.8litre soit 60% de la valeur théorique, et un Tiffeneau à 45%.

La gazométrie en air est normale avec PO<sub>2</sub> à 85 mm Hg, PCO<sub>2</sub> à 34 mm Hg.

Finalement, la récupération est quasi complète avec retour à l'autonomie antérieure et persistance simplement d'une dysphonie.

Mr V est retourné vivre à Madagascar.

## 1.2. Cas clinique N°2

Mr M, notre patient 2, né le 25/11/1924, est hospitalisé le 9/08/04 dans le service des maladies respiratoires de l'Hôpital Félix Guyon, à St Denis pour hémoptysies évoluant depuis une semaine.

Ce patient présente de nombreux antécédents :

- Insuffisance respiratoire chronique grave sur BPCO post-tabagique
- Tabagisme sévère depuis 1999 (consommation estimée à 100 paquet/années)
- Tuberculose pulmonaire en 1974
- Méningite en 1938
- Nocardiose en juillet 2003
- Infarctus du myocarde en 1999 avec arrêt cardiaque récupéré (Echographie transoesophagienne du 7/3/04 : HTAP à 50mmHg, FEVG : 74 %)
- Appendicectomie et cure d'hydrocèle
- Antécédents fréquents de voyages à Madagascar

Son traitement habituel comporte :

- Oxygénothérapie 1,5l/min 18h/24 depuis 2003
- Cordarone®: 1/j
- Vastarel® 20: 1/j
- Tildiem® 60: 1/j
- Kardegic® 75: 1/j
- Orocal®

Dès son entrée en Pneumologie, compte tenu de la symptomatologie et du terrain du patient, une fibroscopie bronchique est réalisée, qui ne retrouve rien de particulier hormis des sécrétions noirâtres stériles, pas de lésion néoplasique visible.

Il reste en surveillance quelques jours dans le service.

Le 12/8 Mr M présente un état fébrile (40,4°C) avec agitation et collapsus cardio-vasculaire.

Dans l'hypothèse d'une infection urinaire, une bi antibiothérapie est débutée avec Claforan® et Gentalline®.

Le lendemain, en raison de la dégradation de son état respiratoire, il est transféré en Réanimation Polyvalente.

A l'entrée, on retrouve un patient en état de choc septique fébrile à 39,2°C.

Sa pression artérielle est à 77/41 mmHg, son pouls à 97cycles/min, et le score de Glasgow à 13.

Il présente des signes de détresse respiratoire avec dyspnée, sueurs et agitation. Sa saturation pulpaire en oxygène sous 6l d'O<sub>2</sub> au masque est à 83%.

L'auscultation pulmonaire retrouve une abolition diffuse du murmure vésiculaire associée à un frein expiratoire.

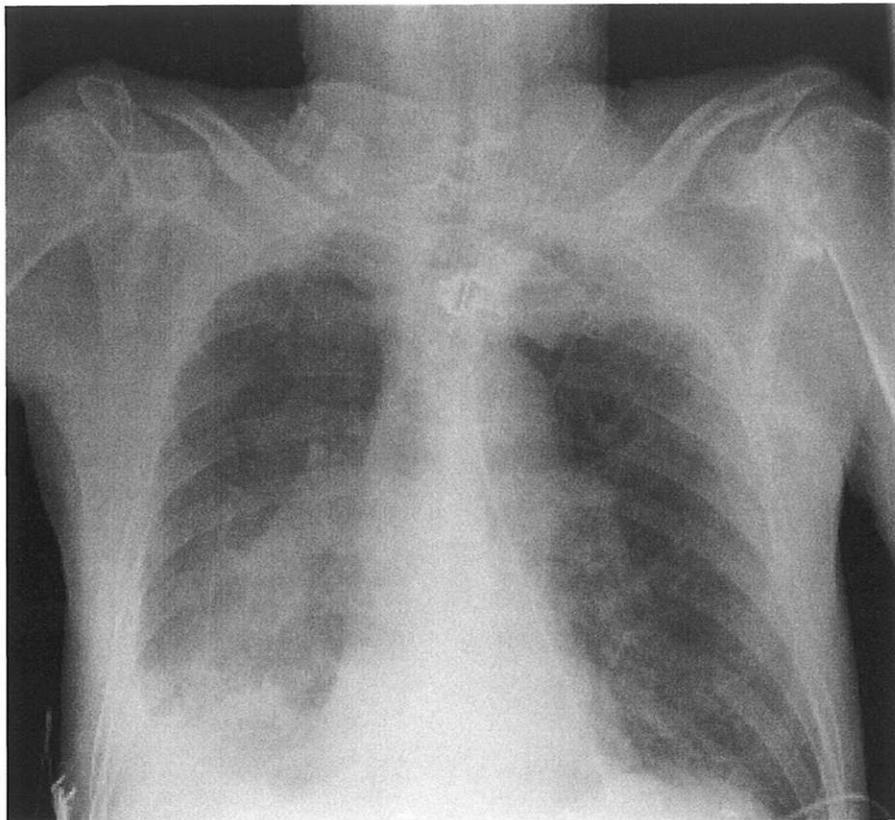
A noter également une franche altération de l'état général.

Le bilan paraclinique réalisé dès son entrée retrouve :

- Gazométrie artérielle : pH 7,48 ; PCO<sub>2</sub> 29mmHg ; PO<sub>2</sub> 55mmHg.
- Ionogramme sanguin : hyponatrémie à 126mmol/l, insuffisance rénale avec une créatinine à 178µmol/l et une urée à 12,3 mmol/l.
- CRP à 278 mg/l
- bilan hépatique et pancréatique normaux
- une hémoglobine à 12,6g/dl, une hyperleucocytose à 23300 GB/mm<sup>3</sup>, et des plaquettes normales.
- enzymes cardiaques normaux
- TP à 58%

La radiographie pulmonaire retrouve de multiples opacités bilatérales sur fond d'emphysème.

Figure 7 : Radiographie thoracique du patient 2  
(13 août 2004)



Après des essais infructueux de ventilation non invasive, et devant la dégradation respiratoire, on a recours à l'intubation et la ventilation assistée avec correction d'un collapsus par remplissage et mise en place d'amines vaso-pressives.

Une antibiothérapie probabiliste par Pipérilline® 4gX 3 IV et Ciflox® 400 mg X 2 IV est débutée à l'entrée, en relais de Claforan® et Gentalline®.

Une nutrition entérale par sonde gastrique sur la base des besoins caloriques estimés à 1700 Kcal/jour est mise en place.

L'évolution est marquée par une dégradation clinique et biologique, avec majoration de l'insuffisance rénale (le 15/8 : créatinine  $318\mu\text{mol/l}$ , urée  $26\mu\text{mol/l}$ , clairance calculée à  $18\text{ ml/min}$ ).

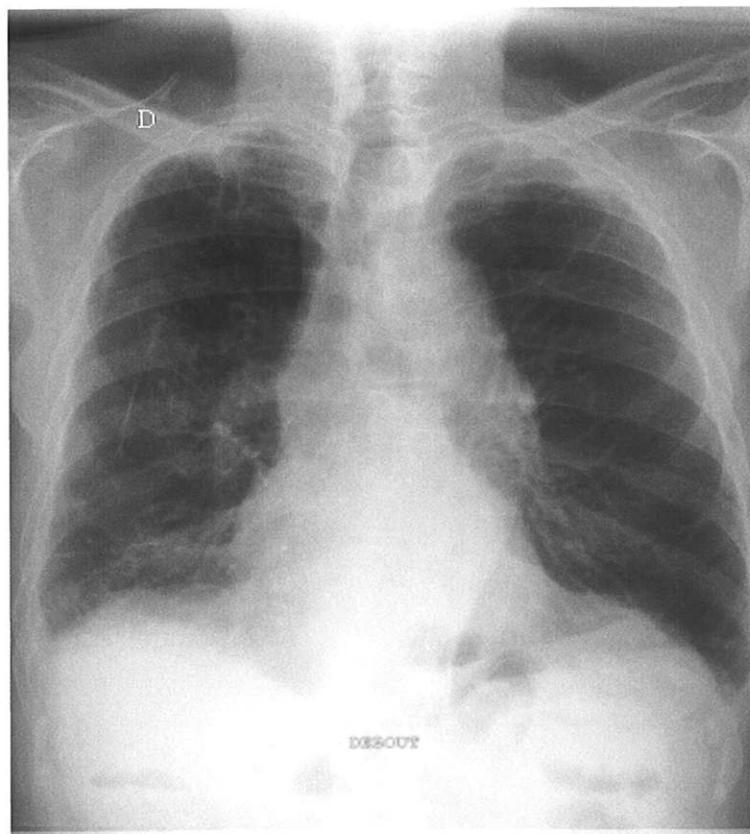
Le 16/8, les hémocultures prélevées dans le service de pneumologie mettent en évidence le germe responsable : *Burkholderia pseudomallei*, signant le diagnostic de mélioïdose.

Le germe est également retrouvé dans les prélèvements d'aspiration trachéo bronchique.

L'antibiothérapie est modifiée, remplacée par ceftazidime  $120\text{mg/kg/j}$  pendant 15 jours.

Un contrôle radiologique réalisé le 18/8 retrouve toujours une infiltration diffuse et un foyer persistant à droite.

Figure 8 : radiographie thoracique du patient 2 (le 18 août)



Le 20/8, on note une amélioration de l'état hémodynamique, impliquant le début du sevrage en noradrénaline, une amélioration de la fonction rénale avec une urée à 13.3  $\mu\text{mol/l}$  et créatinine à 100  $\mu\text{mol/l}$ , et on assiste à une régression du syndrome inflammatoire (CRP 51 mg/l et leucocytes 19800 GB/mm<sup>3</sup>).

Le 23/8, l'électrophorèse des protéines met en évidence une hypogammaglobulinémie franche à 1,7 g/L, qui pourrait rendre compte de ces infections à germes inhabituels (*Nocardia*, *B. pseudomallei*). Une cure d'immunoglobulines (Gammagard®) est pratiquée à la dose de 0,5 g/kg.

Une trachéotomie par voie percutanée est réalisée le 24/8 dans le but de faciliter le sevrage du respirateur.

Le 25/8, est isolée en hémoculture une entérobactérie BLSE nécessitant une bithérapie par Tienam® 1g X 3/j et Gentalline® 240mg /j en IV, le Tienam® étant également actif sur *B. pseudomallei*.

L'état du patient 2 se stabilise, le sevrage de la ventilation est débuté le 27/8, ainsi que le passage à une alimentation per os conventionnelle.

Le 31/8, un contrôle échographique élimine toute localisation hépatique et splénique de mélioïdose. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque non plus.

Le patient 2 a donc présenté au cours de son hospitalisation une mélioïdose septicémique avec décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique grave sur un fond de déficit immunitaire préexistant.

Il sort du service le 3/9/04 avec son traitement habituel, une oxygénothérapie longue durée 24h/24, et une aide ventilatoire nocturne.

Il est décanulé quelques mois après son hospitalisation.

La poursuite d'une antibiothérapie par Bactrim forte® 1cpX2/j est entreprise pour une durée totale de traitement de 5 mois.

Il sera revu tous les mois pour la réalisation de cures d'immunoglobulines et subira une réévaluation trimestrielle de son état respiratoire.

### 1.3. Cas Clinique N°3

Il s'agit de Mme G, patient 3, âgée de 40 ans, qui vit à la Réunion. Elle est suivie pour un lupus érythémateux disséminé, découvert en 1987, avec atteinte rénale et pulmonaire (découverte d'une fibrose pulmonaire avec HTAP en 2000). Elle est également allergique à la Pénicilline.

Son traitement comprend :

- Solupred® 40 mg/j
- Plaquenil® 200 X2/j
- Adalate® LP 1/j
- Previscan®  $\frac{1}{2}$  /J
- et Mopral® 1/j.

Elle est hospitalisée le 28/8/04 dans le service des Maladies Respiratoires au CHD Félix Guyon pour un bilan de son atteinte pulmonaire avec notion d'une majoration de sa dyspnée d'effort depuis quelques mois.

A son entrée, elle est en bon état général, apyrétique et hémodynamiquement stable.

On retrouve à l'auscultation pulmonaire quelques crépitants diffus des deux champs, prédominant aux bases, elle ne présente pas de dyspnée de repos et la SpO<sub>2</sub> en air ambiant est à 95%.

Sur le plan biologique, l'hémogramme ainsi que la gazométrie sont normaux, il n'y a pas de syndrome inflammatoire et le ionogramme sanguin est sans particularités.

Dans le cadre de son bilan d'évaluation, seront réalisés des EFR, un enregistrement polysomnographique du sommeil, une épreuve de marche,

une échographie cardiaque et une endoscopie bronchique avec LBA (réalisée le 3/9/04).

Le jour suivant l'endoscopie bronchique, elle présente une fièvre à 40°C, avec toux sèche et crépitants des 2 bases pulmonaires.

Son bilan biologique retrouve une hyperleucocytose à 13900 GB/mm<sup>3</sup> dont 86% de polynucléaires neutrophiles, une CRP à 129 mg/l le 4/9 et 401mg/l le 6/9, une insuffisance rénale avec créatinine à 113μmol/l et urée 11,3μmol/l.

A la radiographie pulmonaire, apparaît un foyer lobaire moyen droit, étonnamment à l'endroit où a été effectué le LBA 2 jours plus tôt.

Figure 9 : Radiographie thoracique du patient 3  
(Le 3/09/04, avant le lavage broncho alvéolaire)

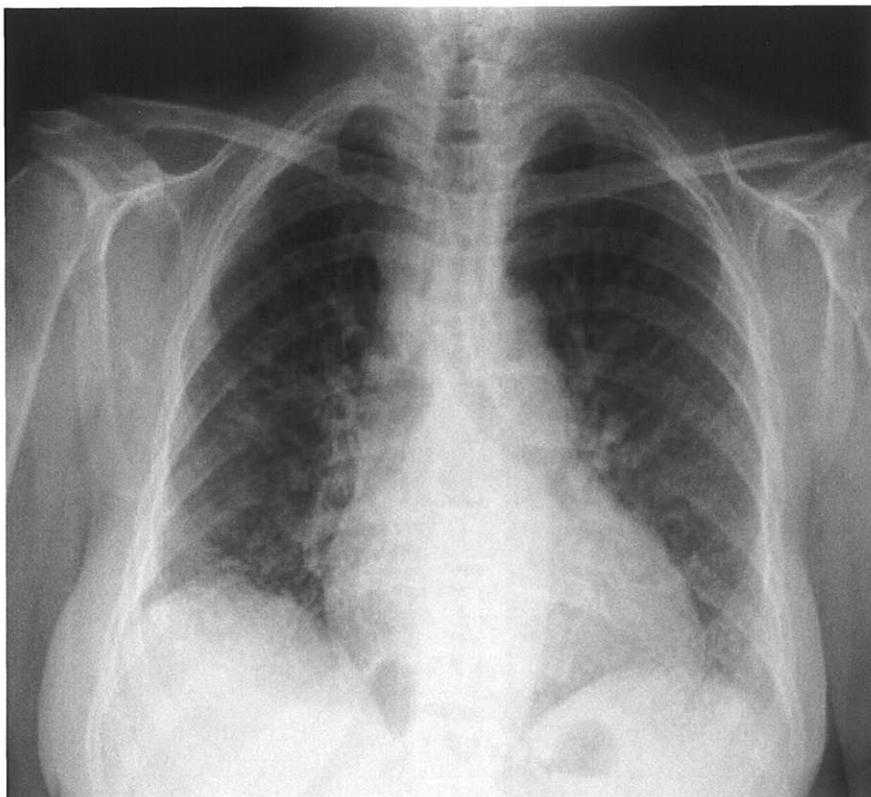
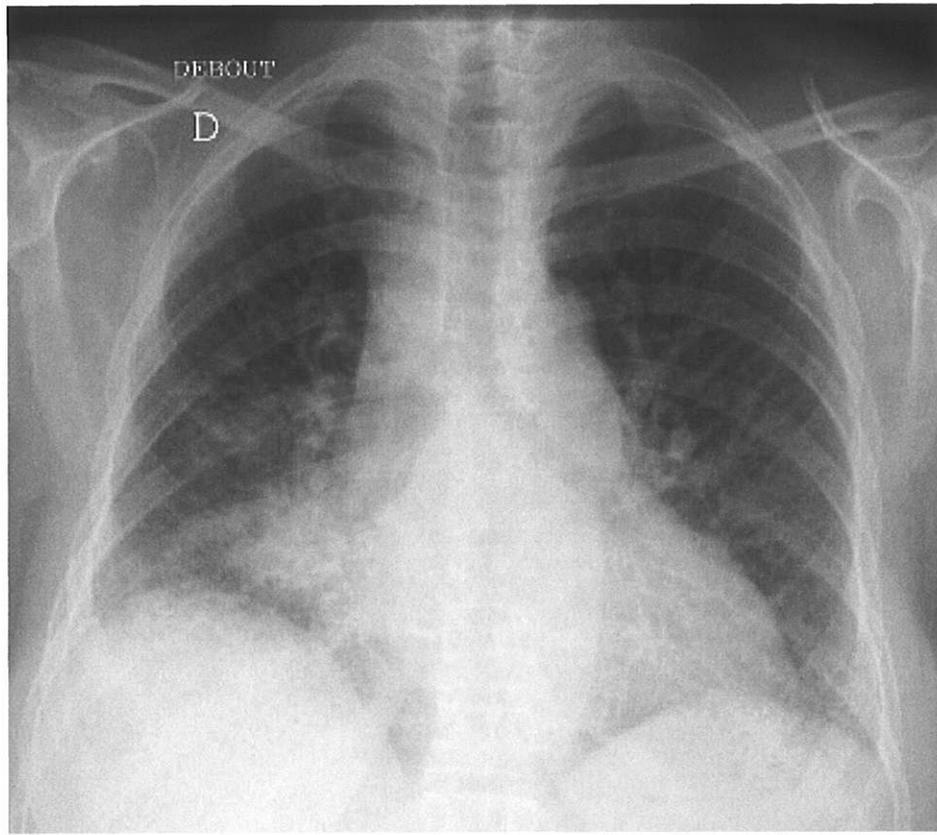


Figure 10 : Radiographie thoracique du patient 3  
(Le 9/09/04, après le lavage broncho alvéolaire)



Les hémocultures sont retrouvées positives le 13/09 à *B. pseudomallei*, l'antibiogramme montre une sensibilité du germe à la ceftazidime.

Le diagnostic de mélioïdose est posé et un traitement par Fortum® est débuté à dose de 2g X 2 /jour.

L'ECBU est stérile.

Il s'agit d'une forme localisée pulmonaire de mélioïdose, sans autre atteinte viscérale.

L'évolution clinique et biologique est favorable sous antibiothérapie.

La patiente sort le 21/9 avec son traitement habituel et une antibiothérapie par Bactrim® pour une durée totale de 5 mois.

Un examen scannographique pulmonaire réalisé en avril 2005 n'a pas retrouvé de lésions évocatrices de séquelles de mélioïdose.

## 2. Difficulté d'établir un diagnostic bactériologique

Compte tenu de la rareté du germe et de ses grandes ressemblances bactériologiques à des germes apparentés, les différentes étapes de son identification ont été longues et fastidieuses.

Les bactériologistes du Centre Hospitalier de St Denis identifient d'abord un bacille gram négatif, oxydase positive, non fermentant dans les prélèvements du 15 mars et du 29 mars 2004. Ce germe est dans un premier temps classé comme *Pseudomonas species*.

Ce résultat motive la poursuite du traitement par pipéracilline-ciprofloxacine initié de façon probabiliste chez le patient 1 du fait de ses facteurs de risque d'infection à pyocyanique et du phénotype généralement sauvage de *pseudomonas aéruginosa* à la Réunion.

Le profil d'identification sur galerie API20NE (auxanogramme) fait dans un premier temps évoquer *Burkholderia cepacia* ou *Burkholderia vietnamensis*.

Mais en raison d'une sensibilité aux antibiotiques incohérente, la souche prélevée le 29 mars est adressée le 5 avril à l'Observatoire CEPACIA à Toulouse pour complément d'identification.

En effet, le germe présente une sensibilité à l'imipénème et à l'association amoxicilline/acide clavulanique, est sensible/intermédiaire à l'amikacine, alors que l'espèce *cepacia* présente classiquement une résistance naturelle à ces trois molécules.

Le 20 avril, l'Observatoire CEPACIA nous donne ses conclusions à savoir que la souche pourrait être *Burkholderia pseudomallei* ou *B. thailandensis*.

Elle est alors adressée au laboratoire militaire de Begin, qui la dirige sur le Centre de Recherche du Service de Santé des Armées de Grenoble pour confirmation.

Nous évoquons fortement la probabilité qu'il s'agisse de *Burkholderia pseudomallei* sur le code de la galerie API (1056575) et sur le caractère arabinose négative de la souche.

En effet, rappelons que *B.thaïlandensis* est arabinose positive.

La mise en place d'un traitement adapté aux posologies usuelles est débutée chez le patient 1 le 20/04 par ceftazidime 30 mg/kg/6heures.

Le 26 mai, le Centre de recherche du service de santé de Grenoble nous confirme l'identification de *Burkholderia pseudomallei* par biologie moléculaire.

### **3. Mise en évidence et chronologie de la contamination nosocomiale**

Après la survenue du troisième cas de mélioïdose dans l'hôpital, l'hypothèse d'une transmission nosocomiale du germe a été formulée, en particulier du fait de la survenue du foyer pulmonaire dans le territoire lavé, chez une patiente dont la fibroscopie n'avait pas été motivée par un problème infectieux.

Cette hypothèse n'avait pas été envisagée pour le deuxième patient compte tenu de ses antécédents de voyages fréquents à Madagascar.

#### **3.1. Récapitulation chronologique des faits**

Retraçons de façon chronologique les événements qui nous ont permis de déterminer le caractère nosocomial de la transmission du germe au second et au troisième patient :

### Patient 1 :

- 15 mars 2004 : Hospitalisation en Réanimation Polyvalente
- Lavage bronchoalvéolaire avec un fibroscope PENTAX (PENTAX 1) en Réanimation
- Le 17 mars : les 4 hémocultures d'admission sont positives à bacille gram négatif identifié par le SIR (Système Informatisé de Reconnaissance) comme *Pseudomonas species*.
- Le 30 mars 2004 envoi du fibroscope PENTAX 1 en métropole pour maintenance.
- Le 5 avril 2004 : envoi de la souche pour identification au centre de référence des *B. cepacia* à Toulouse puis au Centre de Recherche de Santé des Armées de la Tronche. Poursuite de l'identification du germe.
- Le 9 avril 2004 : Le patient 1 est transféré durant 2 jours dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Félix Guyon. Pendant son court séjour, il va subir une fibroscopie avec un autre fibroscope (PENTAX 2) le 9 avril dans le service de pneumologie.
- Le 20 avril 2004 : Diagnostic de mélioïdose communautaire après forte suspicion d'identification de *B. pseudomallei* par le Centre des Armées de la Tronche.
- Le 25 mai 2005 : Sortie du patient avec poursuite de l'antibiothérapie.

### Patient 2 :

- Le 9 août 2004 : Hospitalisation en Pneumologie.
- Le 10 août 2004 : Lavage broncho alvéolaire avec le fibroscope PENTAX 2.
- Le 12 août 2004 : Hémocultures positives à *Burkholderia pseudomallei*.

- Du 13 août au 3 septembre : Hospitalisation en Réanimation au CHD Félix Guyon pour mélioïdose septicémique.
- Le 3 septembre : Retour en service de médecine pour poursuite des soins, puis sortie sous Bactrim®.

### Patient 3 :

- Le 29 août 2004 : Hospitalisation en Pneumologie
- Le 3 septembre : fibroscopie avec PENTAX 2
- Le 4 septembre : Contexte infectieux sévère d'apparition brutale. Hémocultures positives à *Burkholderia pseudomallei*.
- Sortie le 21 septembre sous Bactrim®

### 3.2. Enquête hospitalière

Le 9 septembre 2004, devant la mise en évidence d'un 3<sup>ème</sup> cas de mélioïdose au CHD Félix Guyon, on suspecte la possibilité d'une transmission nosocomiale de la maladie.

Le Service d'Hygiène Hospitalière et le CLIN (Centre de Lutte contre les Infections Nosocomiales) sont immédiatement informés et mettent en place une enquête hospitalière.

A l'origine de cette possible transmission nosocomiale, et après une recherche basée sur les procédures de traçabilité des endoscopes, on a soupçonné la mise en cause du fibroscope bronchique PENTAX 2, seul élément commun des hospitalisations des patients 2 et 3. Aucun matériel commun n'est dans un premier temps mis en évidence entre le patient 1 et les deux autres patients.

Le matériel suspecté dans la transmission nosocomiale est immédiatement séquestré par le service d'Hygiène Hospitalière à savoir

PENTAX 2, avec réalisation de prélèvements bactériologiques qui reviennent positifs à *B.pseudomallei* le 16 septembre.

Cette souche ainsi que les souches de B.P des 3 patients sont adressées au Centre de Recherche des Armées de la Tronche pour identifier ces quatre souches et tenter de déterminer leur éventuelle origine commune.

La forte suspicion d'un premier cas de mélioïdose nosocomiale est alors signalé au CHD Félix Guyon, il s'agit de Mme G., patient 3, contaminée le 3 septembre, le cas index étant Mr M., patient 2 contaminé lors d'une fibroscopie le 10 août.

Entre ces deux dates, 16 patients hospitalisés ont subi une fibroscopie bronchique avec ce même appareil PENTAX 2, et seraient donc susceptibles d'avoir été contaminés également.

Le 7 octobre, le Centre de Recherche du Service de Santé des Armées de la Tronche informe le CHD que les souches de B.P issues des prélèvements bactériologiques des 3 patients et du fibroscope PENTAX 2 présentent les mêmes profils de restriction en électrophorèse à champ pulsé, autrement dit, il s'agit d'une souche unique.

Le compte-rendu d'identification est rapporté en annexe 12.

L'hypothèse de la transmission nosocomiale entre le patient 2 et le patient 3 est confirmée, mais on suspecte maintenant le patient 1 comme étant le cas index à l'origine des deux autres cas de mélioïdose. Il s'agirait donc d'un cas communautaire et de deux cas nosocomiaux.

L'enquête est alors reprise, on s'aperçoit effectivement que le patient 1 a subi une fibroscopie bronchique lors de son transfert en médecine le 9 avril avec le PENTAX 2 de pneumologie, ce qui n'avait pas été noté au départ de l'enquête.

Ainsi nous avons la certitude que ces deux cas secondaires de mélioïdose sont dus à une transmission nosocomiale du germe *B.*

pseudomallei à partir d'un fibroscope bronchique, contaminé le 9 avril 2004 et retiré du service le 9 septembre 2004.

Entre ces dates, d'autres patients ont subi des fibroscopies avec cet appareil et pourraient avoir été contaminés également.

#### **4. Prise en charge des patients exposés**

Les différents services concernés doivent alors contacter tous les patients exposés au germe pendant cette période (ayant subi une ou des fibroscopies pendant la période du 15 mars au 9 septembre avec les appareils contaminés) et mettre en place un protocole de prise en charge rigoureux.

Cette prise en charge s'adresse :

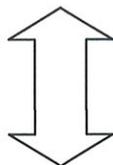
- d'une part, à tous les patients ayant reçu une fibroscopie entre le 9 avril et le 10 août avec PENTAX 2, donc susceptibles également d'avoir été contaminés, soit 48 patients concernés.

- et d'autre part, à tous les patients ayant subi une fibroscopie en Réanimation avec le PENTAX 1 entre le 15 mars (date de fibroscopie du patient 1) et le 30 mars (date de départ en maintenance de l'appareil) soit 4 patients.

Ajoutés aux 16 patients exposés entre le 10 août et le 9 septembre avec PENTAX 2, 68 patients au total sont concernés.

## 4.1. Synthèse de l'exposition des patients

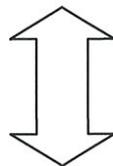
15 mars : Admission en Réanimation du patient 1 (cas index)  
Réalisation d'une fibroscopie avec PENTAX 1



4 patients  
exposés

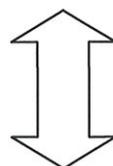
30 mars : Envoi de PENTAX 1 en maintenance

9 avril : Réalisation d'une fibroscopie chez ce patient 1 avec  
PENTAX 2 en pneumologie.



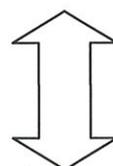
48 patients  
exposés

10 août : Infection du patient 2 par PENTAX 2 lors d'une  
fibroscopie en pneumologie



10 patients  
exposés

3 septembre : Infection du patient 3 par PENTAX 2 lors d'une  
fibroscopie en pneumologie



6 patients  
exposés

9 Septembre : Alerte du service de Pneumologie et séquestration  
du fibroscope PENTAX 2

## 4.2. Procédure d'information et de rappel

Le rappel des 68 patients exposés débute le 4 octobre 2004 :

- par téléphone
- par courrier adressé au patient
- par courrier adressé au médecin traitant

Les courriers adressés aux médecins traitants ainsi qu'aux patients sont rapportés en annexe 10 et 11.

La première visite consistait à réaliser :

- un examen clinique à la recherche de signes infectieux
- un prélèvement pour sérothèque
- une radiographie pulmonaire
- la réalisation d'hémocultures en cas de suspicion d'infection en cours
- une prescription d'antibiotique à base de doxycycline en première intention à la posologie de 200mg par jour.

En cas de contre-indications (femme en fin de grossesse, allergie, déficit en G6PD), le traitement prophylactique de seconde intention consistait en une prise de cotrimoxazole à une posologie de 800mg x 2/jour.

Le traitement est prescrit pour une durée totale de 4 semaines.

Une seconde visite est programmée à un mois.

## 4.3. Résultats

Parmi les 68 patients, 39 patients ont été revus à l'hôpital, 13 n'ont pas répondu à l'appel mais leur médecin traitant a pu être informé, et 16 étaient décédés dans l'intervalle.

Par la suite, 2 autres décès ont été rapportés chez des patients qui étaient revenus consulter.

Sur les 39 patients revus, aucun ne présentaient de signes infectieux faisant évoquer une mélioïdose et 21 sont revenus à la deuxième consultation.

La prophylaxie a été bien acceptée et tolérée. Tous les patients ont reçu de la doxycycline.

Le suivi ultérieur sera assuré par les médecins traitants, et les patients ont été informés qu'ils devaient faire état de cet antécédent en cas de pathologie infectieuse atypique et conserver la lettre qui leur a été remise compte tenu de la latence du germe.

Nous avons revu les 68 dossiers des patients exposés en nous intéressant particulièrement aux 18 patients décédés dont 16 avant le début de l'enquête et 2 sous prophylaxie pendant le suivi.

Plusieurs critères ont été retenus pour le recueil des données :

**- le sexe :**

Sur l'ensemble des 68 patients, on dénombre 40 hommes pour 28 femmes soit un sexe ratio homme/femme de 1,5.

Parmi les patients décédés, le sexe ratio H/F est de 3,5 avec 14 hommes pour 4 femmes.

**- l'âge :**

Sur l'ensemble des patients exposés, 6 avaient moins de 40 ans, 15 entre 40 et 60 ans, 35 entre 60 et 80 ans, et 12 étaient âgés de plus de 80 ans. Parmi les 18 patients décédés, 13 sont âgés de plus de 70 ans, 4 ont moins de 65 ans et une patiente avait 35 ans.

**- les pathologies préexistantes :**

On retrouve une consommation excessive d'alcool qui concerne 13 des 68 patients, l'insuffisance respiratoire chronique est présente chez 12 patients, 6 patients sont diabétiques, 4 ont un antécédent de néoplasie avec traitement par chimiothérapie, 2 sont insuffisants rénaux.

1 patient est atteint d'une drépanocytose, 2 patients ont un antécédent de tuberculose pulmonaire, et 1 est sous corticothérapie au long cours.

Parmi les patients décédés, on retrouve un éthylisme avéré pour 7 des patients, une insuffisance respiratoire sur BPCO chez 6 patients, une insuffisance rénale dans 4 cas. 1 patient était sous corticothérapie au long cours pour une polyarthrite rhumatoïde.

**-le motif de réalisation de la fibroscopie potentiellement contaminante:**  
Par ordre de fréquence décroissante, ces fibroscopies avaient été réalisées pour suspicion ou suivi de néoplasie pulmonaire, fibroaspiration chez des patients atteints de BPCO décompensée, lavage bronchoalvéolaire à visée diagnostique dans le cadre de pneumopathie, suspicion de tuberculose pulmonaire, toux inexpliquée ou hémoptysies.

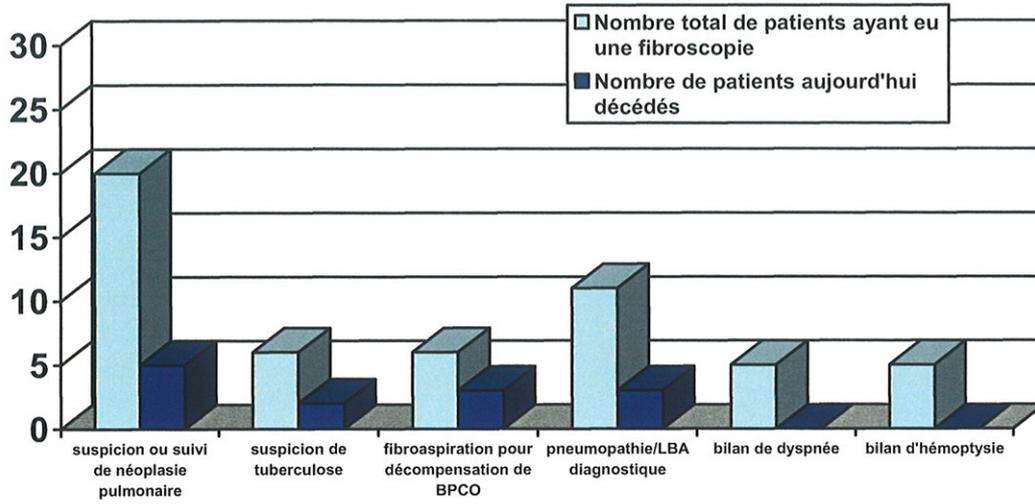
**-la cause du décès :**

Parmi les motifs de décès des **16** patients, on retrouve :

- néoplasie pulmonaire primitive ou secondaire pour **5** patients
- septicémie documentée pour **3** patients avec, retrouvés dans les divers prélèvements :
  - Staphylocoque méthi R pour 1 patient
  - Citrobacter pour 1 patient
  - Stenotrophomonas maltophilia pour 1 patient
- pneumopathie documentée chez **3** patients avec, retrouvés dans les divers prélèvements :
  - Staphylocoque aureus méthi-R pour 2 patients
  - Staphylocoque aureus méthi-S pour 1 patient
- décompensation de BPCO chez **1** patient, insuffisant respiratoire chronique
- Troubles du rythme répétés pour **1** patient
- Malheureusement, pour **3** patients, qui sont décédés à domicile, on n'a pas pu connaître la cause exacte de leur décès. Il s'agissait de patients respectivement de 89, 81 et 73 ans, de sexe masculin, tous atteints d'une bronchopneumopathie chronique obstructive.

En ce qui concerne les **2** patients décédés après la prise de la prophylaxie, il s'agissait chez l'un d'un adénocarcinome pulmonaire métastasé, chez l'autre d'une pneumopathie à *Pseudomonas aeruginosa* documentée.

Figure 11 : Relation motifs des fibroscopies et mortalité des patients concernés



## IV- DISCUSSION

La mélioïdose, décrite par Whitmore chez les toxicomanes de Rangoon il y a bientôt un siècle demeure une maladie méconnue.

Le cas de notre premier patient constitue le deuxième cas humain observé dans l'Océan Indien.

En effet, jusqu'à cette année, la revue de la littérature ne permet de retrouver que la description de cas animaux rapportés en 1936 chez des porcs à Madagascar (29) et en 1979 chez des chevaux à la Réunion (46).

Plus récemment, l'observation d'un cas fatal survenu en Janvier 2004 à l'île Maurice et probablement acquis sur place a été publiée par Issack et coll. (57).

En ce qui concerne notre patient il est vraisemblable que la contamination ait eu lieu à Madagascar. En effet, bien qu'il ait séjourné au Vietnam 5 ans auparavant, la réactivation après une contamination parfois très ancienne, comme cela a été décrit chez les vétérans du Vietnam est possible mais demeure rare.

Dans l'étude Australienne de Currie et coll. qui ont évalué de façon prospective 252 patients ayant présenté une mélioïdose sur une période de 10 ans, elle ne représentait que 3% des cas (23).

De plus, la fréquence de la maladie dans les régions d'endémie, mais également la proportion de formes graves, septicémiques ou mortelles, sont corrélées avec l'intensité des pluies.

La contamination se ferait également plus volontiers par voie pulmonaire durant ces périodes peut-être par l'intermédiaire d'aérosols fortement contaminants (21).

A Madagascar, la pluviométrie est maximale durant les trois premiers mois de l'année, période au cours de laquelle se situe notre observation.

De plus, l'été austral 2003-2004 a été marqué par plusieurs épisodes cycloniques de forte intensité durant cette période. Le cyclone tropical CELA Du 5 au 21 décembre 2003, puis ELITA du 26 janvier au 11 février 2004 ont frappé Madagascar.

Mais c'est surtout GAFILO, cyclone tropical très intense, considéré comme l'un des plus violents des 20 dernières années avec des rafales de

vent mesurées jusqu'à 250 km/h qui a été responsable des plus gros dégâts. Formée le 3 mars 2004, cette perturbation a touché la grande île le 7 Mars, pour se terminer le 12 mars. La pluviométrie a atteint 250 mm/24 heures dans la région où demeurait notre patient, l'une des plus touchées. Globalement, ces trois cyclones ont été responsables d'une pluviométrie record en 2004.

La coïncidence mérite d'être relevée, puisqu'il faut rappeler que les symptômes de Mr. V. apparaissent vers le 10 mars.

La saison cyclonique 2003-2004 dans l'Océan Indien est rapportée en annexe 13.

L'identification bactériologique de *B. pseudomallei* s'est révélée difficile. L'aspect initial sur les premiers stades en culture avait fait évoquer un *Pseudomonas*, ce qui n'avait pas surpris chez ce patient à risque pour ce germe (ethylisme, dénutrition, emphysème pulmonaire). Secondairement, des doutes étaient apparus à la lecture des galeries, faisant évoquer *B. cepacia*.

Compte tenu de la sensibilité inhabituelle du germe à l'amoxicilline-acide clavulanique, la souche a donc été transmise au centre national de référence des *Cepacia* à Toulouse.

Le diagnostic de mélioïdose a été évoqué à ce moment là, puis confirmé par le centre national de référence.

Au total, l'ensemble du processus aura pris 6 semaines.

Dans l'intervalle, l'état du patient a pu être amélioré transitoirement par une antibiothérapie active in vitro par pipéracilline aux posologies usuelles. Cette rémission partielle a permis le sevrage respiratoire, mais a été suivie par une rechute très rapide, illustrant la nécessité d'un traitement adapté à fortes posologies dans la mélioïdose.

Ces difficultés d'identification, rencontrées régulièrement lors des cas de mélioïdose importés, n'existent pas en zone d'endémie. En effet, dans ces régions, l'aspect des colonies et le profil de résistance de *B.P* sont connus et l'utilisation de milieux sélectifs ou de systèmes d'identification rapides sont courants.

La symptomatologie de notre premier patient a été celle d'une pneumopathie septicémique avec choc septique et défaillance multi viscérale (pulmonaire, rénale, circulatoire).

Aucune localisation viscérale secondaire n'a été retrouvée. La rapidité d'installation de la détresse respiratoire dans les formes pulmonaires sévères a été soulignée (81).

Les formes avec choc sont classiquement associées à une mortalité très élevée de l'ordre de 90% (64).

L'évolution favorable que nous avons observée malgré la gravité du tableau initial souligne l'intérêt de la prise en charge symptomatique en réanimation avec des moyens lourds pour ce type de patient.

Le sevrage respiratoire a été difficile du fait d'un terrain d'insuffisance respiratoire par bronchopneumopathie chronique obstructive, de la persistance très prolongée de sécrétions bronchiques purulentes et très abondantes caractéristiques du germe et d'un mauvais état général responsable d'un amyotrophie aggravée par le séjour en Réanimation.

Une trachéotomie a été nécessaire, réalisée par voie percutanée au lit du patient selon la méthode de Griggs. Deux facteurs de risque de la maladie étaient présents : éthylisme chronique et insuffisance respiratoire.

Les deux patients ayant présenté une forme nosocomiale de la maladie ont également évolué favorablement. Dans le cas n°2, le tableau a également été sévère, avec une détresse respiratoire favorisée par un terrain d'insuffisance respiratoire chronique et un choc septique. Là encore une trachéotomie a été nécessaire.

La troisième patiente a présenté une pneumopathie focalisée et une septicémie d'évolution plus rapidement favorable.

Dans ces deux derniers cas, les hémocultures sont revenues positives à *B. pseudomallei* dans les 48 heures suivant le lavage, avec apparition d'un foyer dans le territoire lavé, soulignant le pouvoir pathogène du germe. Les deux patients étaient immunodéprimés, l'un du fait d'un déficit en gammaglobulines, l'autre par la présence d'un lupus.

L'identification de *B. pseudomallei* a été rapide permettant la mise en route d'un traitement par ceftazidime.

La transmission nosocomiale de *B. pseudomallei* par fibroscopie, bien que rare a été décrite (67,68). Sur le plan physiopathologique elle est à rapprocher de la transmission par la même voie des pseudomonas. En effet ces germes, résistants dans le milieu extérieur, génèrent chez les patients des sécrétions collantes, et produisent une matrice extracellulaire (slime) les protégeant des agressions extérieures (3).

Dans l'épidémie que nous rapportons, l'origine du problème a été un défaut de conception de la pièce externe du canal opérateur des endoscopes rendant inopérantes les procédures de décontamination et de désinfection habituelles.

Le signalement transmis par le fabricant (PENTAX) n'avait pas été répercuté dans les services de soins du fait d'un défaut des procédures de vigilance.

L'identification du problème s'est produite lors de la survenue du troisième cas du fait de la présence d'un foyer pulmonaire dans le territoire lavé chez une patiente présentant une radiographie peu pathologique avant le LBA. Une contamination nosocomiale n'avait pas été évoquée après le deuxième cas, le patient ayant de nombreux voyages récents à Madagascar à son actif.

La preuve du mode de transmission a été apportée par la confirmation de l'identité des souches par RFLP (Restriction Fragment Lang Profile).

Une fois le problème identifié, une stratégie de rappel des patients exposés a été mise en place par le CLIN (Centre de Lutte contre les Infections Nosocomiales) de l'établissement, en relation avec les services ayant réalisé les fibroscopies et en collaboration avec l'administration.

L'ensemble des patients possiblement contaminés a été identifié. 16 étaient déjà décédés au moment où la procédure été mise en place. La revue des dossiers permet d'éliminer le diagnostic de mélioïdose dans 13 cas, le décès s'étant produit à l'hôpital. Les 3 autres patients sont décédés à domicile dans un contexte de maladie chronique évoluée, mais sans diagnostic formel.

La prophylaxie proposée aux patients suivis a été basée sur une prise de doxycycline 200mg par jour pendant un mois ou de cotrimoxazole en cas de contre-indication.

Le choix de ces molécules a été arrêté après consultation de plusieurs experts et du fait de leur bonne activité sur le germe, de leur pénétration intracellulaire, de la disponibilité d'une forme orale, et de leur relativement bonne tolérance.

A cet égard, la doxycycline a été choisie en première intention car elle nous a semblé présenter le meilleur rapport bénéfice/risque. Cette prophylaxie a été bien acceptée par les patients et aucun n'a présenté d'effet indésirable ayant nécessité l'interruption du traitement.

Dans la littérature, les seules données concernant une prophylaxie de la mélioïdose sont les stratégies envisagées dans le cadre de l'utilisation de *B. pseudomallei* comme arme bactériologique (48). Dans ce contexte, le cotrimoxazole est proposé, mais sans que ceci ne soit consensuel.

Aucun des patients suivis n'a présenté de signes cliniques de mélioïdose avec un recul de plusieurs mois.

Le suivi ultérieur sera réalisé par les médecins traitants. Compte tenu des possibilités de réactivation très tardives de la maladie, les patients ont été informés de la nécessité de signaler le problème en cas de syndrome fébrile ou d'une symptomatologie inhabituelle. Il leur a été conseillé de conserver le document remis par l'hôpital.

Deux malades sont décédés durant le suivi, l'un d'un adénocarcinome pulmonaire métastasé et l'autre d'une pneumopathie documentée à *Pseudomonas aeruginosae*.

D'autre part, les sérums des patients exposés ainsi que des 3 patients ont été adressés au Centre de Recherche de Santé des Armées pour une recherche d'anticorps dirigés contre la bactérie par un test ELISA.

Le test ELISA réalisé chez les patients exposés étaient tous négatifs. Deux patients avaient un taux limite mais aucun examen de contrôle n'a pu être réalisé à l'hôpital, les praticiens en charge de leur suivi ayant été prévenus.

Concernant les 3 patients atteints de mélioïdose, des sérologies ont été réalisées dès l'entrée qui sont revenues négatives.

Malheureusement, des sérums ultérieurs n'ont pu être testés pour les patients 1 et 3 ; plusieurs autres sérums ont été testés pour le patient 2

et sont restés négatifs, probablement en raison de son déficit en gammaglobulines.

Ceci soulève la faible contributivité de l'examen sérologique dans le diagnostic de mélioïdose.

Sur le plan de la communication, une information aussi complète que possible sur les raisons et les risques de cette exposition nosocomiale a été donnée aux patients. Ces informations et la prise en charge ont été dans l'ensemble bien accueillies et acceptées.

Par ailleurs, une information a été donnée à la presse et aux médias locaux sous la forme d'une conférence de presse.

## CONCLUSION :

Après la publication récente d'un cas survenu à l'île Maurice, nous rapportons le deuxième cas de mélioïdose observé dans les îles de l'Océan Indien, et probablement acquis à Madagascar.

Ces faits cliniques confirment la présence large de *B. pseudomallei* en zone intertropicale, y compris en dehors des régions classiques d'endémie.

La mélioïdose est une maladie émergente mal connue, le plus souvent grave aux manifestations cliniques très polymorphes. Le diagnostic doit pouvoir être évoqué largement chez les patients consultant après un voyage en région tropicale.

L'identification bactériologique est difficile et cependant capitale, puisqu'elle détermine la mise en route de l'antibiothérapie adaptée, spécifique par ses posologies et sa durée.

La guérison des formes graves que nous avons observées, réputées de mauvais pronostic illustre l'efficacité des mesures de réanimation symptomatique avec des moyens actuels dans cette indication.

La survenue de cas secondaires nosocomiaux souligne l'importance du respect rigoureux des procédures d'alerte, de traçabilité et de matériovigilance, qui ont été ici prises en défaut.

## Références bibliographiques :

1. Abbink FC, Orendi JM, de Beaufort AJ  
Mother to child transmission of *B. Pseudomallei*  
N. England J. Med 2001; 344: 1171-1172
2. Annane D  
Glucocorticoids in the treatment of severe sepsis and septic shock  
Current Opin. Critic Care 2005; 11(4): 449-453
3. Belleguic C, Lena H, Desrues B, Delaval  
Prevention of infection transmitted by fibroscopes  
Rev. Pneumol. Clin. 2001; 57(2): 67-72
4. Bossi P, Tegnell A, Baka A, VanLoock FV et al  
Bichat guidelines for the clinical management of glanders and melioidosis  
and bioterrorism-related glanders and melioidosis  
EuroSurveill 2004; 9(12) [en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-238.asp>  
(consulté le 15 novembre 2005)
5. Bregin P, Boyes L, Sage M  
Cerebral melioidosis  
Australas Radiol 2005; 49(1):79-83
6. Brett PJ, D Deshazer, and Wods DE  
*Burkholderia thailandensis* sp nov , a pseudomallei like species  
Int J. Syst Bacteriol 1998; 48:317-320
7. Brett PJ, Dehazer D, Woods DE  
Characterization of *Burkholderia pseudomallei* and *B. pseudomallei* like  
strains  
Epidemiol Infect 1997; 118:137-148
8. Buchet R, Tredaniel J  
La mélioirose pulmonaire  
Ann Radiol Paris 1985; 28:387-390

9. Chadwick DR, Ang B, Sitoh YY, Lee CC  
Cerebral melioidosis in Singapore: a review of five cases  
Trans R. Soc Trop Med Hyg. 2002 ; 96 :72-76
10. Chaowagul W  
Recent advances in the treatment of severe melioidosis  
Acta Trop. 2000; 74: 133-137
11. Chaowagul W, White NJ, Dance DA, Wattanagoon Y  
Melioidosis: a major cause of community-acquired septicaemia in Northern Thailand  
J. Infect. Disease 159: 890-899
12. Chen YS, Chen SC, Kao CM, Chen YL  
Effects of soil pH, temperature and water content on the growth of Burkholderia Pseudomallei  
Folia Microbiol (Praha) 2003; 48(2):253-6
13. Cheng AC, Currie BJ  
Melioidosis: epidemiology, physiopathology and management  
Clin. Microbiol Rev. 2005 Apr, 18 (2):383-416
14. Cheng AC, Obrien M, Jacups SP, Anstey NM, Currie BJ  
CRP in the diagnosis of melioidosis  
Am. J. Trop. Med. Hyg. 2004 may; 70(5):580-2
15. Cheng AC, Jacups SP, Anstey NM, Currie BJ  
A proposed scoring system for predicting mortality in melioidosis  
Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2003 sept-oct ; 97(5) :577-581
16. Cheng AC, Hanna JN, Norton R, Hills SL, Davis J, Krause VL, Dowse G, Inglis TJ, Currie BJ  
Melioidosis in northern Australia, 2001-2002  
Commun Dis Intell 2003; 27(2):272-7

17. Chetchotisakd P, Porramatikul S, Mootsikapun P, and al  
Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Cefoperazone-Sulbactam Plus Cotrimoxazole versus Ceftazidime Plus Cotrimoxazole for the treatment of severe melioidosis  
*Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 29-34
  
18. Choy JL, Mayo M, Janmaat A, Currie BJ  
Animal melioidosis in Australia  
*Acta Trop.* 2000 ; 74: 153-158
  
19. Christenson B, Fuxende Z, Morales JA, Suarez-Vittamil RA, Souchet LM  
Severe community-acquired pneumonia and sepsis caused by *B.pseudomallei* associated with flooding in Puerto Rico  
*Bol Assoc Med P. Rev* 2003 nov-dec; 95(6):17-20
  
20. Currie BJ, Jacups SP, Cheng AC, Fischer DA, Anstey NM, Huffam SE, Krause VL  
Melioidosis epidemiology and risk factor from a prospective whole-population study in northern Australia  
*Trop Med Int Health* 2004 Nov; 9(11):1167-74
  
21. Currie BJ, Jacups SP  
Intensity of rainfall and severity of melioidosis, Australia  
*Emerging infectious diseases* 2003 dec ; vol 9, n°12 : 1538-1542
  
22. Currie BJ, Fischer Dale A, Howard M, Burrow JNC and al  
The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New Guinea  
*Acta Trop.* 2000; 74: 121-127
  
23. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow JN, Lo D, Selva-Nayagam S et al  
Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10 year prospective study and review of the literature  
*Clin Infect Dis.* 2000; 31:981-986

24. Currie BJ, Fischer Dale A, Howard Diane M, Burrow James NC  
Neurological melioidosis  
*Acta Trop.* 2000; 74 :145-151
25. Currie BJ, Fisher Dale A, Anstey NM and Jacups SP  
Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation  
*Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 2000;  
94: 301-304
26. Currie BJ, Mayo M, Anstey NM, Donohoe P, Haase A and Kemp DJ A  
cluster of melioidosis cases from an endemic region is linked to the water  
supply using molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates  
*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 65: 177-179
27. Currie BJ  
Melioidosis: an important cause of pneumonia in residents of and travellers  
returned from endemic regions  
*Eur Respir J* 2003; 22: 542-550
28. Dance DA, Davis TM, Wattanagoon Y, Chaowagul W, Saiphan  
P, Looareesuwan S et al  
Acute suppurative parotiditis caused by *Pseudomonas pseudomallei* in  
children  
*J. Infect. Disease* 1989; 159: 654-660
29. Dance DA  
Melioidosis: the tip of the iceberg?  
*Clin. Microbiol Rev.* 1991; 4:52-60
30. Dance DAB  
Melioidosis  
*Current opinion in Infectious Diseases* 2002; 15: 127-132
31. Dance DA, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ  
Identification of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice: use of  
simple screening tests and API 20NE.  
*J. Clin. Pathol.* 1989; 42:645-648

32. Dance DAB

Ecology of *Burkholderia pseudomallei* and the interactions between environmental *Burkholderia* ssp. and human-animal hosts

Acta Trop. 2000; 74: 159-168

33. Dance DAB, King C, Auckan H, Knott CD, West PG, Pitt TL

An outbreak of melioidosis amongst imported primates in Britain

Vet. Rec 130, 525-529

34. Dance DA, Smith MD, Aucken HM, Pitt TL

Imported melioidosis in England and Wales

Lancet 1999; 353:208

35. Dance DAB

Melioidosis as an emerging global problem

Acta Trop. 2000 74; 115-119

36. Desakorn V, Smith MD, Wuthieakun V, Dance DA, Aucken H, Suntharasamai P, et al

Detection of *Pseudomonas pseudomallei* antigen in urine for the diagnosis of melioidosis

AM. J. Trop. Med. Hyg. 1994; 51: 627-633

37. Dharakul T, Songsivilai S

The many facets of melioidosis

Trends Microbiol. 1999; 7:138-140

38. Dhiensiri T, Eua-Ananta Y

Visceral abscess in melioidosis

J. Med. Assoc. Thai 1995; 78:225-231

39. Dhiensiri T, Puapairoj S, Susaengrat W

Pulmonary melioidosis: clinical-radiologic correlation in 183 cases in northeastern Thailand

Radiology.1988; 166:711-715

40. Dodin A, Galimand M, Chov MA, Sanson R  
Le bacille de Whitmore .Germe d'actualité  
Med Mal Infect 1976 ; 6-10b :395-398
41. Dodin A, Galimand M  
Naissance, vie et recul d'une maladie infectieuse. La mélioidose en pays  
tempéré  
Arch Inst Pasteur Tunis 1986 ; 63 :69-73
42. Douglas MW, Lum G, Roy J, Fischer DA, Anstey NM, Currie BJ  
Epidemiology of community-acquired and nosocomial bloodstream  
infections in tropical Australia: a 12 month prospective study  
Trop. Med. Int. Health 2004 Jul; 9(7):795-804
43. Edmond KM, Bauert P, Currie BJ  
Pediatric meloidosis in the Northern Territory of Australia: an expanding  
clinical spectrum  
J Pediatric child health. 2001; 37:337-341
44. Euzeby JP  
Dictionnaire de bactériologie vétérinaire, B. Pseudomallei, B.  
Thailandensis  
[En ligne]. Site disponible sur :  
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/pseudomallei.html>  
(Consulté le 18 septembre 2005)
45. Galimand M.  
Le bacille de Whitmore : caractérisation de Pseudomonas pseudomallei et  
physiopathologie de la mélioidose  
Thèse de Doctorat des Sciences, Université Paris 7, 1986 : 210p
46. Galimand M, Dodin A  
Le point sur la mélioidose dans le monde  
Bull soc. Pathologie exotique 1982 ;75 :375-383

47. Gamerman H, Mollaret HH, Dodin A, Delecloy JM, Romeo R  
Une maladie infectieuse qu'il faut savoir, désormais, évoquer en France: la mélioirose  
Med Mal Inf.1977 ; 7 :395-399
48. Guilhot A, Bricaire F, Bossi P  
Glanders , melioidosis and biowarfare  
Presse Med 2005 Jan 29;34(2 Pt 2):185-8
49. Heyse AM, Dierick J, Vanhouteghem H, Ameye F, Baert D, Burvenich P  
et al  
A case of imported melioidosis presenting as prostates  
Infection 2003;31:60-62
50. Holland DJ, Wesley A, Drinkovic D, Currie BJ  
Cystic fibrosis and Burkholderia pseudomallei infection: an emerging  
problem?  
Clin. Inf Dis. 2002;35(12):e138-140
51. Hoque SN, Minassian M, Clipstone S, Lloyd-Owen SJ, Sheridan E,  
Lessing MP  
Melioidosis presenting as septic arthritis in Bengali men in east London  
Rheumatology (oxford) 1999;38:1029-1031
52. Horn JK  
Bacterial agents used for bioterrorism  
Surg. Infect (Larchmt) 2003 Fall;4(3):281-7
53. Houssain C  
Melioidose, maladie tropicale émergente, observation d'un cas dramatique  
en France  
Thèse de doctorat en médecine Créteil. Université de Créteil, 2003
54. Hovette P, Aubron C  
Melioidose  
Encycl. Med Chir, Maladies Infectieuses Paris: Editions scientifiques et  
Medicales  
Elsevier SAS ,8-036-c-10,2001,8p

55. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Ho SW et al  
Melioidosis:an emerging infection in Taiwan?  
Emerg Infect Dis 2001;7:428-433
56. Inglis TJ, Foster NF, Gal D, Powell K, Mayo M, Norton R, Currie BJ  
Preliminary report on the northern Australian melioidosis environmental  
surveillance project  
Epidemiol Infect 2004. oct ;132(5):813-20
57. Issack MI, Bundhun CD, Gokhool H  
Melioidosis in Mauritius  
Emerg Infect Dis 2005 Jan;11(1):139-140
58. Jenney AW, Lum G, Fischer DA, Currie BJ  
Antibiotic suscpetibility of *B.pseudomallei* from tropical northern  
Australia and implication for therapy of melioidosis  
Int J Antimicrob Agents. 2001; 17:109-113
59. Ketterer PJ, Webster WR, Shield J, Arthur RJ, Blackall PJ, and  
Thomas AD  
Melioidosis in intensive piggeries in South-Eastern Queensland  
Austr. Vet. J. 63: 146-149
60. Koszyca B, Currie BJ , Blumbergs PC  
The neuropathology of melioidosis: two cases and a review of the  
literature  
Clin Neuropathol 2004 sept-oct ;23(5):195-203
61. Kunakorn M, Jayanetra P, Tanphaichitra D  
Man-to-man transmission of melioidosis  
Lancet 1991; 337:1290-1291
62. Leelarasamee A, Bovornkitti S  
Melioidosis : review and update  
Rev. Infect. Disease 1989 ;11 :413-425

63. Leelarasamee A  
Melioidosis in Southeast Asia  
Acta Trop. 2000; 74: 129-132
64. Leelarasamee A  
Recent development in melioidosis  
Current Opinion in Infectious Diseases 2004; 17: 131-136
65. Loveleena, Chaudhry R, Dhawan B  
Melioidosis, the remarkable imitator: recent perspectives  
J Assoc Physicians India, 2004 May; 52: 417-420
66. Lumbiganon P, Viengnondha S  
Clinical manifestations of melioidosis in children  
Pediatr Infect Dis J. 1995;14:136-140
67. Makokowitz A  
Transmission of infection by endoscopy  
Ann Intern Med 1993; 119: 440
68. Makokowitz A  
Inoculation by bronchoscopy  
West J Med 1979; 131:550
69. Mathai E, Jesudason MV, Anbarasu A  
Indirect immunofluorescent antibody test for the rapid diagnosis of melioidosis  
Indian J. Med. Res. 2003 Aug; 118:68-70
70. Miralles Iracema Sampaio, Maciel maria do Carmo Alves  
Burkholderia pseudomallei: a case report of a human infection in Ceara Brasil  
Rev. Inst Med trop Sao Paulo 2004; vol 46 n°1
71. Mollaret HH  
"L'affaire du jardin des Plantes" ou comment la mélioiidose fit son apparition en France.  
Med Mal. Infect. 1988(spécial novembre) :643-654

72. Murkhopadhyay A, Lee KM, Tambyah PA  
Bacteriemic melioidosis pneumonia: impact on outcome, clinical and radiologic features  
J. Infect. 2004 may;48(4):334-338
73. O'caroll MR, Kidder TJ, Coulter C, Smith HV, Rose BR, Harbom C, Bell SC  
Burkholderia pseudomallei : another emerging pathogen in cystic fibrosis  
Thorax 2003 dec ; 58(12): 1087-91
74. Olive C, Loetitia G, Desbois N, Roche B, Jouannelle J, Dodin A  
Forme septico-pyohémique de mélioiidose humaine : un premier cas aux Antilles Françaises  
Presse Med.1995 ;24 :1270
75. Osteraas GR, Hardman JM, Bass JW, Wilson C  
Neonatal melioidosis  
Am. J Dis Child 1971 ; 122 :446-448
76. Parry CM , Wuthiekanun V, Hoa NT, Diep TS, Thao LT, Loc PV, et al  
Melioidosis in Southern Vietnam : clinical surveillance and environmental sampling  
Clin Infect Dis. 1999;29:1323-1326
77. Peetermans WE, Van Wijngaerden E, Von Eldere J, Verhaegen J  
Melioidosis brain and lung abscess after travel to Sri Lanka  
Clin Infect Dis.1999;28:921-922
78. Perez JM, Petiot A, Adjide C, Gerry F, Goursaud R, Juminer B  
First case report of melioidosis in Guadeloupe , a French West Indies archipelago  
Clin Infect Dis.1997;25:164-165
79. Perret JL, Vidal L, Thibault F  
La melioidose pulmonaire  
Rev. Pneumol. Clin. 1998 ;54 :365-372

80. Philipon A, Lalande V  
Fiche technique Burkholderia Pseudomallei  
[en ligne]. Disponible sur :  
<http://www.microbe-edu.org/professionnel/pseudomallei.html>  
(consulté le 12 août 2005)
81. Puthucheary SD, Vadivelu, Wong KT, Ong GSY  
Acute respiratory failure in melioidosis  
Singapore Med. J. 2001; 42(3): 117-121
82. Puthucheary SD, Parasakthi N, Lee MK  
Septicaemic melioidosis :a review of 50 cases from Malaysia  
Trans R Soc Trop Med Hyg.1992 ;86 :683-685
83. Raja NS  
Localized melioidosis  
J. Pak Med Assoc 2003 aug;53(8):373-4
84. Reechaipichitkul W  
Clinical manifestation of pulmonary melioidosis in adults  
Southern Asian J Trop Med Public Health 2004 sep;35(3):664-9
85. Sexton MM, Jones AL, Chaowagul W, Woods DE  
Purification and characterization of a protease from pseudomonas  
pseudomallei  
Can J. Microbiol 1994; 40: 903-910
86. Singcharoen T  
CT findings in melioidosis  
Australas Radiol.1989 ;33 :376-378
87. Sirisinha S, Anuntagool N, Dharakul T and al  
Recent developments in laboratory diagnosis of melioidosis  
Acta Trop. 2000; 74 : 235-245
88. Smith MD, Angus BJ, Wuthiekanun V, White NJ  
Arabinose assimilation defines a non-virulent biotype of B. pseudomallei  
Infect. Immun. 1997; 65: 4319-4321

89. Steinmetz I, Stosiek P, Brenneke B, Bär W  
Melioidosis causing a mycotic aneurysm  
Lancet 1996; 347: 1564-1565
90. Suputtamongkol Y, Chaowagull W, Chethotisakd P,  
Lertpatanasuwun N, Intaranongpai S, Ruchutrakool T et al  
Risk factors for melioidosis and bacteriemic melioidosis  
Clin Infect Dis.1999;29:408-413
91. Suputlamongkol Y, Hall AJ, Dance DA and al  
The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, northeast Thailand  
Int. J Epidemiol. 1994; 23:1082-1090
92. Tan AP, Pui MH, Tan LK  
Imaging patterns in melioidosis  
Australas Radiol.1995 ;39 :260-264
93. Tan JK, Yip SK, Png DJ, Moorthy P  
Primary melioidotic prostatic abscess: presentation, diagnostic and  
management  
ANZ J Surg.2002;72:408-410
94. Thibault FM, Hernandez E, Vidal DR, Girardet M, Cavallo JD  
Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *B. pseudomallei* and *B.mallei* to  
35 antimicrobial agents  
J Antimicrob Chemother 2004 Dec ;54(6):1134-8 Epub 2004 oct 27
95. Vasu C, Vadivelu J, Puthuchearu SD  
The humoral immune response in melioidosis patients during therapy  
Infection. 2003;31:24-30
96. Vorachit M, Chongtrakool P, Arkomsean S, Boonsong S  
Antimicrobial resistance in *Burkholderia pseudomallei*  
Acta Trop. 2000; 74 : 139-144
97. Vuddhakul V, Tharavichitkul P, and al  
Epidemiology of *Burkholderia Pseudomallei* in Thailand  
Am J Trop Med Hyg 1999; 60(3): 458-461

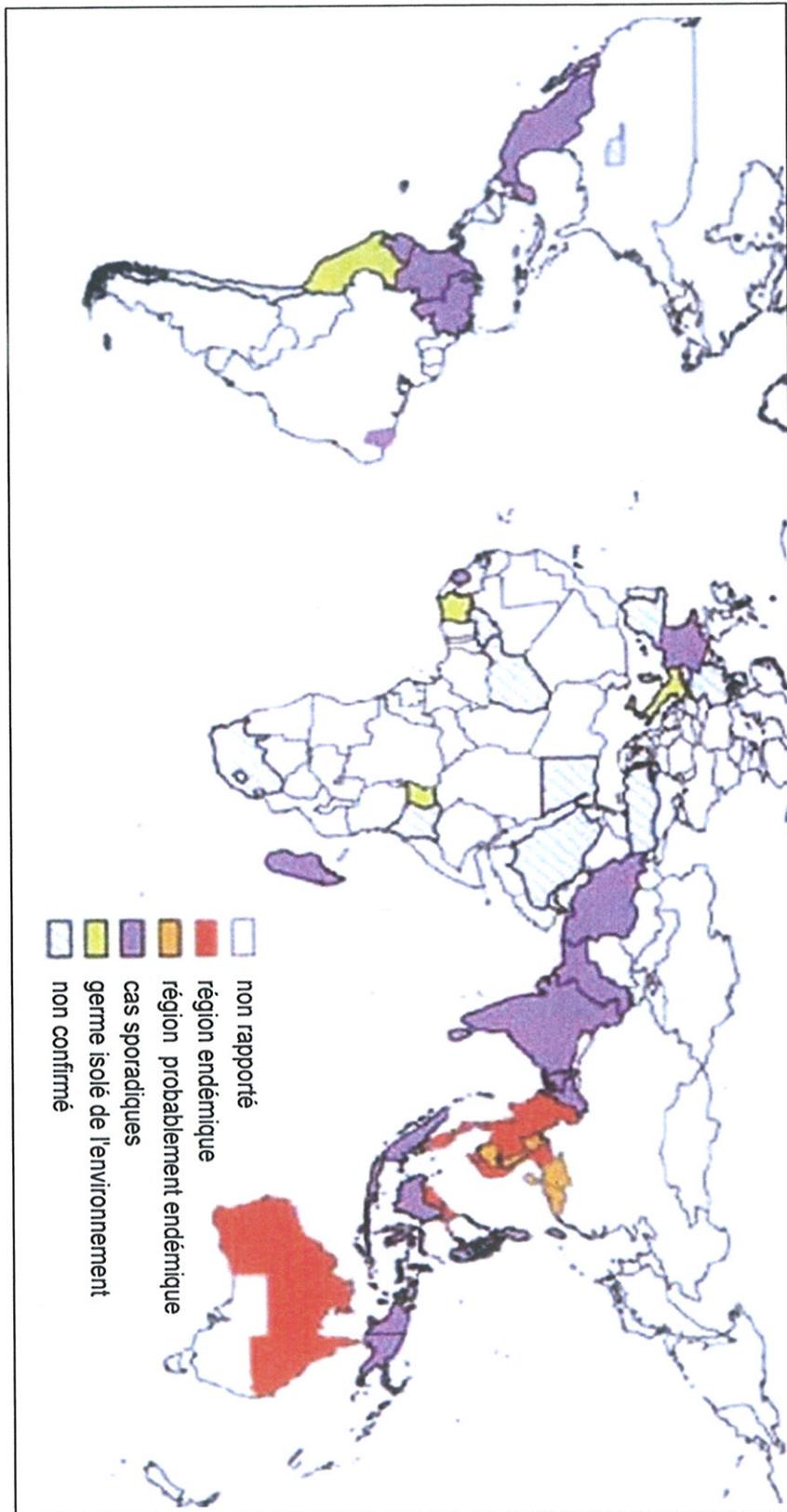
98. Walsh AL, Wuthiekanun V  
The laboratory diagnosis of melioidosis  
*Br J. Biomed Sci* 1996; 53:249-253
99. Walsh AL, Smith MD, Wuthiekanun V, Suputtamongkol Y, Desakorn V, Chaowagul W  
and al  
Immunofluorescence microscopy for the rapid diagnosis of melioidosis  
*J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 377-379
100. White NJ  
Melioidosis  
*Lancet* 2003; 361: 1715-1722
101. Whitmore A, Krishnaswami CS  
An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among  
the population of Rangoon  
*The Indian Medical Gazette* 1912;47:262-267
102. Wibulpolprasert B, Dhiensiri T  
Visceral organ abscesses in melioidosis :sonographic findings  
*J Clin Ultrasound.* 1999;27:29-34
103. Wong KT, Puthucheary SD, Vadivelu J  
The histopathology of human melioidosis  
*Histopathology.* 1995;26:51-55
104. Wuthiekanun V, Mayxay M, Chierakul W, Phetsouvanh R, Cheng AC, White NJ, Day  
NP, Peacock SJ  
Detection of *B. Pseudomallei* in soil within the Lao people's Democratic Republic  
*J Clin Microbiol* 2005 Feb;43(2):923-4
105. Wuthiekanun V, Suputtamongkol Y, Simpson AJ, Kanaphun P, White NJ  
Value of throat swab in diagnosis of melioidosis  
*J Clin Microbiol.* 2001;39:3801-3802
106. Yip SK, Ang BS, Tan J  
Clinics in diagnostic imaging (57). Melioidosis prostatic abscess  
*Singapore Med J.*2001;42:041-043

## Annexes

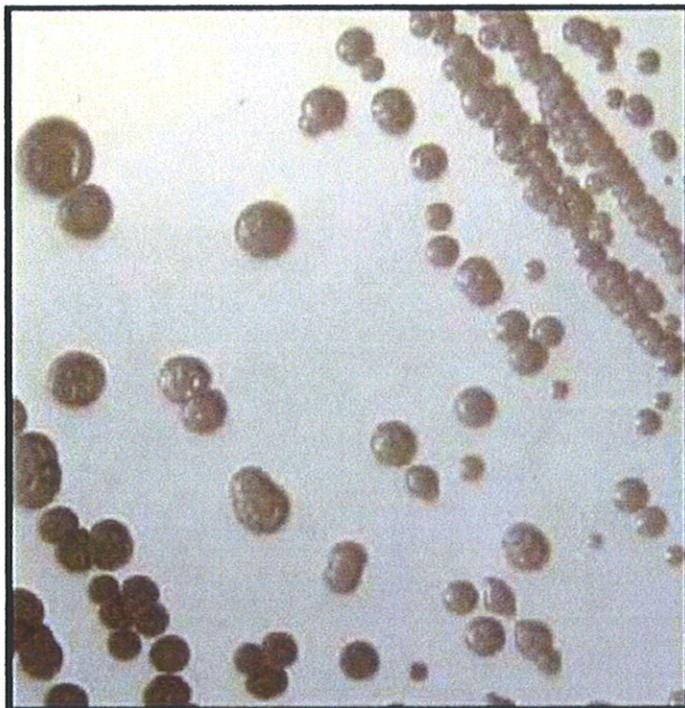
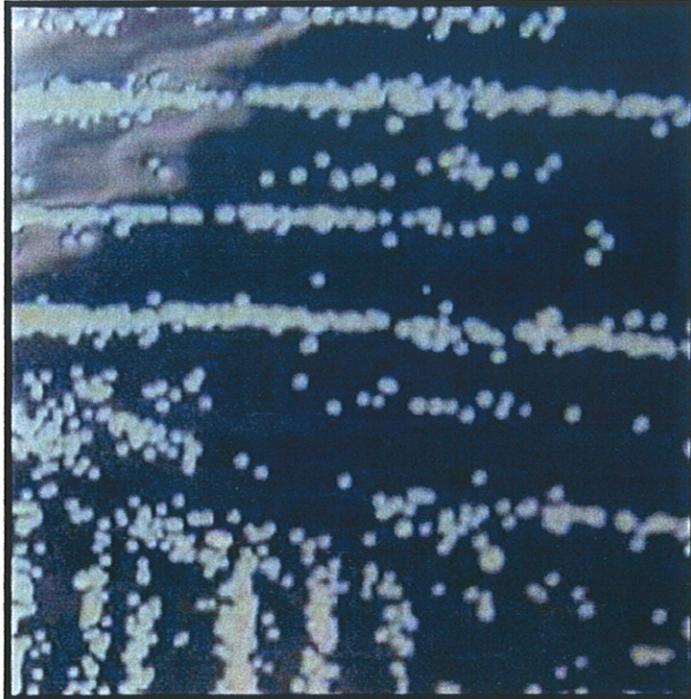
### Annexe 1 : Activité in vitro de certains antibiotiques contre *Burkholderia pseudomallei*

Antibiotique	CMI 50%	CMI 90%
Amoxicilline	>64	>64
Amoxicilline+ac.clavulanique	>64	>64
Pipéracilline	1-4	2-8
Pipéracilline+Tazobactam	1	1
Ticarcilline	128-256	128->256
Ticarcilline+ac.clavulanique	4-16	4-16
Céfalotine	>64	>64
Céfamandole	>64	>64
Céfuroxime	16-64	32->64
Céfixime	2	4
Céftazidime	0.7-2	1-4
Céfotaxime	2-4	3-8
Céfépime	12.5	12.5
Latamoxef	8	16
Aztréonam	4-16	8-32
Imipénème	0.4-0.5	0.8-1
Méropénème	0.8-1	0.8-1
Kanamycine	8	32
Gentamicine	32	64
Tobramycine	X	X
Nétilmicine	X	128
Amikacine	32	64
Ac nalidixique	25	50
Ciprofloxacine	2-4	3-8
Tétracycline	4-6	8-16
Doxycycline	0.5-5	1-8
Chloramphénicol	6.3-16	6.3-32
Sulfamides	16-50	50->64
Triméthoprime	16-25	25->64
Cotrimoxazole	0,05-0,2	0,07->64
Colistine	X	X
Rifampicine	8-25	16-64
Fosfomycine	>200	>200

Annexe 2 : Répartition géographique actuelle de la mélioïdose



Annexe 3 : Aspect en culture de *Bukholderia pseudomallei* sur milieu de Mueller-Hinton à 37°C après 48 et 72 heures



Annexe 4 : Les différentes manifestations cliniques de la mélioïdose  
(62)

système/organe	formes cliniques fréquentes	formes cliniques rares
Respiratoire	pneumopathie abcès pulmonaire épanchement pleural empyème	miliaire
peau et tissus mous	cellulite abcès sous-cutané plaies surinfectées	ecthyma gangrenosum bulles hémorragiques pustules cutanées pyomyosite
Ostéo-articulaire	arthrite septique ostéomyélite	abcès sous-périosté
Hépatobiliaire	abcès hépatique abcès splénique	cholangite abcès pancréatique
généto-urinaire	pyélonéphrite prostatite/abcès prostatique	orchite/épididymite abcès périnéphritique abcès scrotal
Lymphatique	lymphangite / adénite	
cardio-vasculaire	péricardite épanchement péricardique	endocardite endartérite
Neurologique		méningite encéphalite abcès intracérébral
Autres	fièvre prolongée septicémie	abcès parotidien

Annexe 5 : Variation entre les différentes présentations cliniques de mélioïdose dans le monde (13)

Manifestations cliniques	% des patients de		
	l'étude Australienne(1)	l'étude Thaïlandaise(2)	l'étude Malaisienne(3)
Pneumopathie/Epanchement pleural	58	45	58
Infection génito-urinaire	19	7	10
Infection cutanée ou des tissus mous	17	13	24
Atteinte neurologique/abcès cérébral	4	3	6
Abcès splénique	4	2	2
Abcès hépatique	2	7	4
Autre abcès intra-abdominal	3	5	4
Abcès prostatique	18	0	
Abcès parotidien	0	2	
Atteinte ostéo-articulaire	4	5	12
Epanchement péricardique	1	3	2
Absence de foyer clinique	10		
Choc septique	20		16
Bactériémie	46	58	100
Mortalité	19	38-61	65

1 : étude australienne de l'Hôpital Royal de Darwin sur 252 cas (1989-1999)

2 : étude de l'Association des maladies Infectieuses de Thaïlande sur 656 cas (1986-1987)

3 : étude malaisienne réalisée à Kuala Lumpur sur 50 cas (1976-1991)

Annexe 6 : Relation entre la létalité et les différents tableaux cliniques observés (23)

Diagnostic primaire de mélioïdose	Nombre de patients	Nbre de patients décédés	Taux de mortalité (%)
<b>Bactériémique</b>			
Pneumopathie			
avec choc septique	37	31	84
sans choc septique	29	0	0
Infection génito-urinaire			
avec choc septique	5	4	80
sans choc septique	18	0	0
Ostéomyélite et/ou arthrite septique			
avec choc septique	1	1	100
sans choc septique	3	0	0
Autres diagnostics			
avec choc septique	7	7	100
sans choc septique	17	0	0
<b>Non bactériémique</b>			
Pneumopathie	61	4	7
Infection génito-urinaire	14	0	0
Abcès cutané	32	0	0
Abcès des tissus mous	10	0	0
Neurologique	10	2	20
Ostéomyélite et/ou arthrite septique	5	0	0
Autres diagnostics	3	0	0
<b>Total</b>	252	49	19

Annexe 7 : Etiologies des rechutes au cours d'une étude australienne sur 30 cas (25)

Etiologie de la rechute	nombre de patients	nombre de patients décédés
mauvaise compliance au traitement d'entretien	15	3
échec du traitement d'entretien par doxycycline	10	0
échec du traitement d'entretien par ciprofloxacine	1	1
échec du traitement d'entretien par TMP/SMZ	1	0
traitement d'attaque par ceftazidime à dose trop faible	1	0
nouvelle infection	2	0

Annexe 8 : Antibiogramme de la souche de *Burkholderia pseudomallei*  
(patient 1, réalisé en mars 2004)

Antibiotique	Sensibilité	CMI (mg/l)
Ampicilline	Résistant	
Amoxicilline/Ac	Sensible	0.67
Clavulanique		
Ticarcilline	Résistant	1024
Ticarcilline/Ac.	Résistant	1024
Clavulanique		
Pipéracilline	Sensible	0.16
Pipéracilline/Tazobactam	Sensible	0.41
Imipénème	Sensible	0.87
Cefsulodine	Résistant	64
Ceftazidime	Sensible	0.25
Cefepime	Résistant	6
Cefolotine	Résistant	64
Cefixime	Sensible	1
Cefotaxime	Sensible	1.41
Aztréonam	Résistant	16
Amikacine	Résistant	8
Gentamicine	Résistant	64
Tobramycine	Résistant	23
Colistine	Résistant	>2
Ofloxacine	Résistant	16
Ciprofloxacine	Résistant	16
Ac. Nalidixique	Résistant	37
Fosfomycine	Résistant	>32
Cotrimoxazole	Résistant	13

Annexe 9 : Antibiogramme des souches de *Burkholderia pseudomallei* retrouvées chez nos patients et sur le fibroscope, refaits avant le début de la prophylaxie

Antibiotique	diamètre	Résultat
Amoxicilline-ac clavulanique	26	Sensible
Ticarcilline	6	Résistant
Ticarcilline-ac clavulanique	13	Résistant
Pipéracilline	36	Sensible
Pipéracilline-tazobactam	36	Sensible
Ceftazidime	32	Sensible
Céfépime	13	Intermédiaire
Aztréonam	11	Résistant
Imipénème	32	Sensible
Gentamicine	8	Résistant
Amikacine	15	Intermédiaire
Tobramycine	8	Résistant
Ofloxacin	6	Résistant
Ciprofloxacine	6	Résistant
Colistine	6	Résistant
Fosfomycine	6	Résistant
Doxycycline	22	Sensible
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	16	Intermédiaire

## Annexe 10 : Courrier adressé aux médecins traitants des patients susceptibles d'avoir été contaminés par *Burkholderia pseudomallei*

Cher confrère,

Votre patient madame monsieur X né le a été hospitalisé du ...au... au CHD (vu en consultation le...). Durant son séjour une fibroscopie bronchique a été réalisée avec un fibroscope Pentax. Cet appareil présentait un défaut de fabrication qui rendait moins efficaces les procédures de désinfection. Il a été contaminé le 09/04 par un bacille gram négatif exceptionnel, *Burkholderia Pseudomallei*, agent de la mélioïdose, provenant d'un patient ayant probablement acquis ce germe à Madagascar et ayant lui même eu une fibroscopie. Le risque de transmission de la maladie au cours d'une endoscopie avec un fibroscope contaminé est inconnu. La mélioïdose est une maladie potentiellement grave, caractérisée le plus souvent par une pneumopathie extensive avec septicémie, parfois associée à d'autres atteintes viscérales. Une forme cutanée, acquise par contact direct avec le germe souvent présent dans l'eau en zone d'endémie est également possible. En outre, le germe peut demeurer quiescent dans l'organisme et déclencher des infections graves à l'occasion de modifications du statut immunitaire des patients jusqu'à 30 ans après la colonisation, comme cela a été rapporté chez les vétérans de la guerre du Vietnam. *Burkholderia Pseudomallei* est résistant à de nombreux antibiotiques courants.

Cet accident grave nous a conduit à adopter l'attitude suivante, après constitution d'une cellule de crise associant les médecins et l'administration du CHD :

- recherche exhaustive des patients exposés par fibroscopie entre la date de contamination des fibroscopes et la date de leur révision technique
- information complète et transparente de ces patients
- mise en place d'une procédure de suivi des patients en collaboration avec leur médecin traitant. Ce suivi débutera par une consultation avec un médecin référent du CHD et la réalisation d'une radiographie pulmonaire, d'une hémoculture et d'un prélèvement pour sérothèque pour réalisation ultérieure de sérologies éventuelles ; il sera poursuivi par une consultation à un mois au CHD ou avec vous en fonction des souhaits du patient.
- proposition d'une prophylaxie par Vibramycine 2cp / jours pendant un mois ou Bactrim Forte 2cp/j en cas d'allergie, en sachant que cette attitude repose sur l'efficacité bactériologique des tétracyclines et plusieurs avis consensuels d'experts, mais en l'absence d'utilisation dans cette indication. .
- Médiatisation de ce problème et information de la DRASS.

Vous trouverez ci-joint une copie du document remis à votre patient lors de la première consultation d'information et de suivi au CHD. Nous comptons sur votre collaboration pour gérer ce difficile problème et restons à votre disposition pour tout renseignement.

DR.....

### Références bibliographiques :

- 1.- Melioidosis. N.J. White, The Lancet, 2003, Vol 361, 1715-1722.
- 2.- Melioidosis. Dance, A.B., Current Opinions In Infectious diseases, 2002, 15:127-132;
- 3.- Melioidose, EMC, Maladies Infectieuses, 8036 C 10

## Annexe 11 : Courrier adressé aux patients susceptibles d'avoir été contaminés par *Burkholderia pseudomallei*

Saint Denis, le.....

Madame, Monsieur,

Durant votre séjour au CHD du .../.../.... au .../.../....., votre état de santé a rendu nécessaire la réalisation d'une fibroscopie bronchique. Au cours de cet examen vous avez pu être exposé à un risque de contamination par une bactérie, *Burkholderia Pseudomallei*, agent d'une maladie rare sur notre territoire, la **mélioïdose**. Le fibroscope utilisé comportait un défaut de conception rendant les procédures habituelles de décontamination moins efficaces.

Cette bactérie ne provoque pas toujours une maladie chez les personnes exposées, mais elle peut être responsable d'infections graves. Elle peut persister dans l'organisme durant de nombreuses années et provoquer des symptômes à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires. Si la maladie devait se déclarer, il existe un traitement antibiotique **efficace, qui doit rapidement être mis en œuvre**.

Il nous a donc paru indispensable de vous informer de ce problème, et, par principe de précaution de vous proposer un suivi médical et un traitement préventif qui a fait l'objet d'un consensus d'experts et que vous serez libre d'accepter ou non après discussion avec le médecin.

**Le suivi** sera réalisé initialement au CHD par une consultation avec un médecin référent qui pratiquera un examen clinique et les examens complémentaires suivants :

- radiographie du thorax
- hémoculture en cas de fièvre
- conservation d'un tube de sang pour analyses ultérieures

**Le traitement préventif** a pour but d'éviter la survenue d'une infection. Le médicament proposé est la doxycycline à la dose de deux comprimés par jour pendant 4 semaines. Cet antibiotique est utilisé depuis de nombreuses années et il est habituellement bien toléré. Il est efficace sur la bactérie responsable. Le traitement sera entièrement pris en charge et remis par le CHD.

Un contrôle sera effectué après un mois de traitement et des consultations seront programmées en fonction de votre état de santé.

Le CHD pourra répondre à vos questions au numéro de téléphone suivant :

**Ce document devra être conservé et présenté systématiquement à toute consultation en cas de problème infectieux ou respiratoire pour information au médecin que vous consulterez.**

Cachet et signature du médecin

Nom Prénom et signature du patient

## Annexe 12 : Compte-rendu d'identification des souches de nos 3 patients et du fibroscope (Centre de Recherches du Service de Santé des Armées)



MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



La Tronche, le 15 octobre 2004  
N° 156/CRSSA/DBAT/MB

CENTRE DE RECHERCHES DU  
SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE DES AGENTS TRANSMISSIBLES

Centre Hospitalier Départemental Félix Guyon  
Laboratoire de Biologie  
Bellepierre  
97405 SAINT DENIS Cedex

Dossier suivi par :  
PC F. THIBAUT

04 76 63 69 20  
fthibault@crssa.net

### COMPTE-RENDU D'IDENTIFICATION DE SOUCHES

#### SOUCHES

- Patient 1 de mars 2004-10-15
- Patient 2 du 10/08/04
- Patient 3 du 02/09/04
- fibroscope du 10/09/04

#### IDENTIFICATION BACTÉRIOLOGIQUE

##### Coloration de Gram

Aspect identique pour les quatre souches : petits bacilles à Gram négatif à coloration bipolaire.

##### Mobilité

Les quatre isolats sont mobiles

##### Pousse sur milieu de Ashdown

Les quatre souches poussent sur milieu de Ashdown en produisant des colonies de couleur violette sans décoloration du milieu

##### Profils métaboliques

Les quatre souches ont une réaction oxydase positive

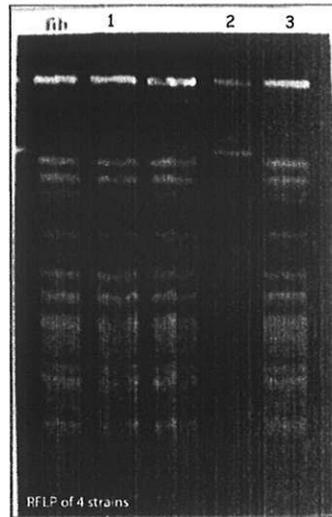
Les quatre souches fournissent le même profil en galeries API 20 NE : 1156577

Identification : *Burkholderia pseudomallei*

#### IDENTIFICATION MOLECULAIRE

L'analyse par PCR en temps réel (recherche de marqueurs des systèmes de sécrétion de type III) est cohérente avec l'identification bactériologique.

## PROFIL DE RESTRICTION DE L'ADN GENOMIQUE



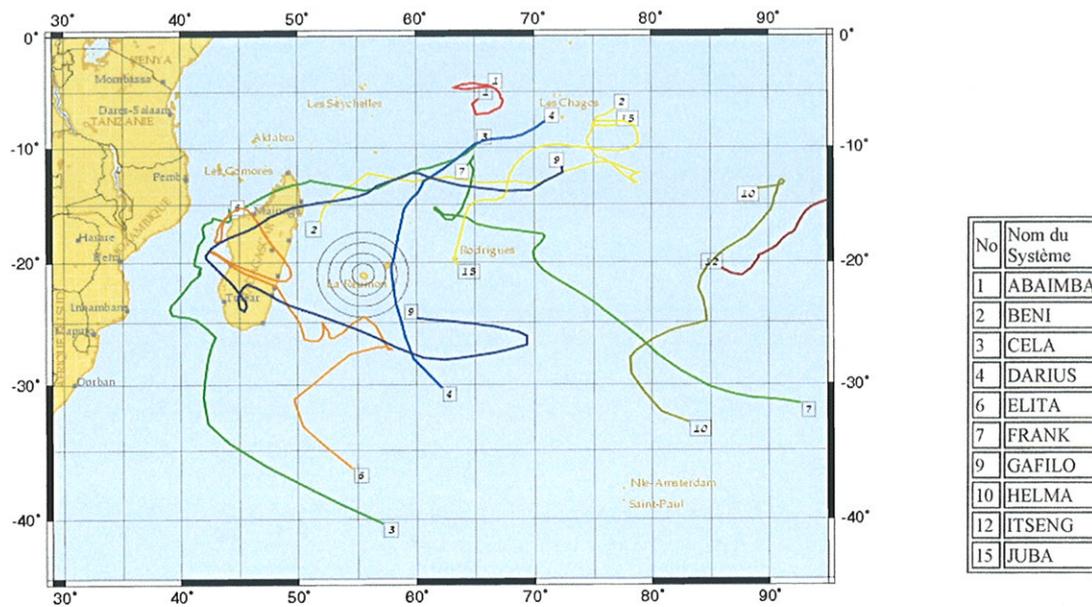
Les profils de restriction obtenus par électrophorèse en champ pulsé sur l'ADN des 4 souches après digestion par BamHI sont identiques.

### CONCLUSION

Les quatre isolats ont été identifiés comme *Burkholderia pseudomallei*.  
L'identité des profils de restriction de l'ADN génomique est en faveur d'une origine commune des quatre souches.

**Pharmacien en chef François THIBAUT**  
Spécialiste de recherches du Service de santé des armées

## Annexe 13 : Saison cyclonique de l'Océan Indien 2003-2004



## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

*En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.*

BON A IMPRIMER N° 103

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## **RESUME:**

La mélioïdose est une pathologie tropicale émergente due à *Burkholderia pseudomallei* ou bacille de Whitmore. Ce germe tellurique sévit à l'état endémique dans le sud-est asiatique et le nord de l'Australie.

Cette infection opportuniste se développe sur des terrains immunodéprimés. Elle se présente sous une forme septicémique, pulmonaire et peut être associée à de nombreux abcès. Sur l'île de La Réunion, aucune infection humaine due à *Burkholderia pseudomallei* n'avait été rapportée avant 2004.

Nous décrivons le premier cas de mélioïdose septicémique communautaire et deux cas secondaires de transmission nosocomiale à partir d'un endoscope bronchique contaminé à la Réunion.

Ce travail soulève la complexité des démarches conduisant au diagnostic bactériologique de ce germe dans les régions de faible endémicité, et s'intéresse particulièrement à la prise en charge prophylactique en cas de suspicion de contamination.

---

### **Melioidosis in Reunion Island: about one community-acquired case and two nosocomial transmission cases**

---

## **RESUME:**

Melioidosis is an emergent tropical disease caused by *Burkholderia pseudomallei* or bacillus of Whitmore. This telluric germ prevails in an endemic state in South-East Asia and the north of Australia. This opportunistic infection develops on immunocompromised grounds. It gives a pulmonary form of septicemia and can be associated with many abscesses. In Reunion Island, no human infection due to *Burkholderia pseudomallei* had been reported before 2004. We describe the first septicemic community-acquired case of melioidosis and two secondary cases of nosocomial transmission starting from a contaminated bronchial endoscope in Reunion Island.

This work shows the complexity of the steps leading to the bacteriological diagnosis of this germ in the area of weak endemicity. We were particularly interested by the prophylactic approach of this disease and try to specify the best strategy in the event of suspicion of contamination.

---

**Discipline administrative:** Médecine générale

---

**Mots clés :** mélioïdose – *Burkholderia pseudomallei* – transmission nosocomiale – île de la Réunion – prophylaxie – fibroscope

---

Faculté de Médecine de Limoges 2, rue du Dr Marcland 87000 LIMOGES

---