

UNIVERSITE VICTOR SEGALEN – BORDEAUX 2

CAPACITE DE MEDECINE TROPICALE
Mai 2005

**Mélioïdose d'importation : à propos d'un cas.
Actualités et perspectives**

DIRECTEUR DE MEMOIRE
DR REMI VATAN

JURY
PR DENIS MALVY, PRÉSIDENT
DR RÉMI VATAN
DR INNOCENT SAFEUKUI

SOMMAIRE

Introduction :	3
<u>Première Partie : Observation d'un cas</u>	4
I- Observation :	5
II- Discussion du cas clinique :	11
<u>Deuxième Partie : L'Agent Pathogène et son hôte</u>	13
I- Actualités sur son épidémiologie et son complexe pathogène :	14
I-1. Répartitions géographiques :	14
I-2. <i>Burkholderia pseudomallei</i> et son milieu :	17
I-2.1. Distribution de la bactérie dans son milieu :	17
I-2.2. Facteurs influençant la distribution de la bactérie :	17
I-3. Facteurs bactérie-hôte :	17
I-3.1. Transmission et incubation :	17
I-3.2. Les facteurs de risque (FR) et déclenchants :	18
I-3.3. Âge et sex ratio :	19
II- Aspects cliniques :	19
II-1. Les formes cliniques :	19
II-1.1. Formes aiguës et subaiguës :	19
a) Bactériémie aiguë :	20
b) Infections pulmonaires aiguës :	20
c) Infection localisée suppurative aiguë :	22
II-1.2. Formes chroniques (essentiellement en zone d'endémie) :	22
II-1.3. Formes latentes :	22
II-2. Les localisations par organe :	22
II-2.1. Cutanées :	22
II-2.2. Musculo-squelettiques :	22
II-2.3. Abscesses viscéraux :	23
II-2.4. Formes neurologiques :	23
II-2.5. Les localisations rares :	23
II-3. Les formes pédiatriques :	23
II-3.1. Néonatalogie :	23
II-3.2. Période post-néonatale :	24
II-4. Pronostics clinico-biologiques et mortalité :	24
II-5. Les récurrences :	24
II-6. Diagnostics différentiels :	25

III- L'Agent Pathogène – Microbiologie et Biologie Moléculaire :	25
III-1. Morphologie :	25
III-2. Caractères cultureux :	26
III-3. Phénotype d'assimilation du L-Arabinose :	27
IV- Diagnostic Biologique :	28
<u>Troisième Partie : Actualités sur les traitements « des mélioïdoses »</u>	29
I- Antibiothérapie :	30
I-1. Spectres de résistances et de sensibilités :	30
I-2. Mécanismes de résistance :	30
I-2.1. Résistance naturelle aux β -lactamines :	30
I-2.2. Résistances acquises :	31
II- Traitement chirurgical :	31
III- Protocoles thérapeutiques selon les formes cliniques :	32
III-1. Patient asymptomatique :	32
III-2. Formes localisées :	32
III-3. Bactériémies :	32
III-3.1. Traitement parentéral :	32
III-3.2. Traitement de maintenance :	33
IV- Traitements préventifs :	34
IV-1. Mesures collectives :	34
IV-2. Mesures individuelles :	35
IV-3. Perspectives : un vaccin ?	35
IV-3.1. Vaccination passive :	35
IV-3.2. Essais de vaccinations actives :	35
<u>Quatrième Partie : Conclusion</u>	36

Introduction :

L'intensification des voyages internationaux n'est plus une chose nouvelle. Mais elle augmente le risque d'importation de pathologies peu connues des médecins occidentaux et modifie la pratique de la médecine dans les pays tempérés. La survenue récente d'une mélioïdose chez un Français soulève cette problématique concernant le diagnostic et la prise en charge d'infections à germes « rares ».

Ce mémoire représente l'aboutissement de plusieurs années de recherches et d'un séjour à l'étranger dans le cadre de la Capacité en Médecine Tropicale, au Vietnam, pays touché par la mélioïdose. Bien que le Vietnam ne fasse pas partie des pays visités par le patient du cas clinique, cette histoire aurait très bien pu s'y dérouler.

En infectiologie, certaines bactéries telluriques sont à connaître dont *Burkholderia pseudomallei*, ubiquitaire mais posant plus spécifiquement des problèmes sanitaires importants en zone intertropicale et en Asie/Océanie en particulier. Le cas rapporté dans ce mémoire illustre bien la présentation trompeuse ou imitatrice de son expression clinique. ^[1]

Première Partie

Observation d'un cas

I- Observation : ^[1]

J.F. est un jeune homme de 23 ans, sans antécédent particulier (tabac 6 PA) ayant réalisé deux séjours en Australie. Le premier était en mars 2001 et avait duré 2 mois, le second en novembre 2001 pour une durée de 6 mois (logeant dans des hôtels). Le trajet du deuxième séjour est représenté sur la carte ci-dessous (Sydney, Melbourne, Brisbane, Ayers Rock (Territoire du Nord) et Darwin). Il n'eut aucun problème médical sauf une perte de 12 kg (attribuée par le patient à un dégoût pour la nourriture locale). Il a ensuite poursuivi son séjour dans le Sud de la Thaïlande sur l'île de Ko Phangan (au Sud du pays, près de la presqu'île de Malacca) pendant 2 mois (juin-août 2001) où il s'était blessé à un pied en marchant sur un rocher (blessure ayant mis un mois à cicatriser) et s'était baigné (mer, étangs d'eau douce stagnante). Il avait repris en Thaïlande 5 kg en mangeant des poissons.

Il n'avait aucune chimioprophylaxie antipalustre, ni répulsifs cutanés ou moustiquaire.

Seuls quelques épisodes de diarrhées liquidiennes étaient remarqués par le patient (sans glaires ni sang ni fièvre).

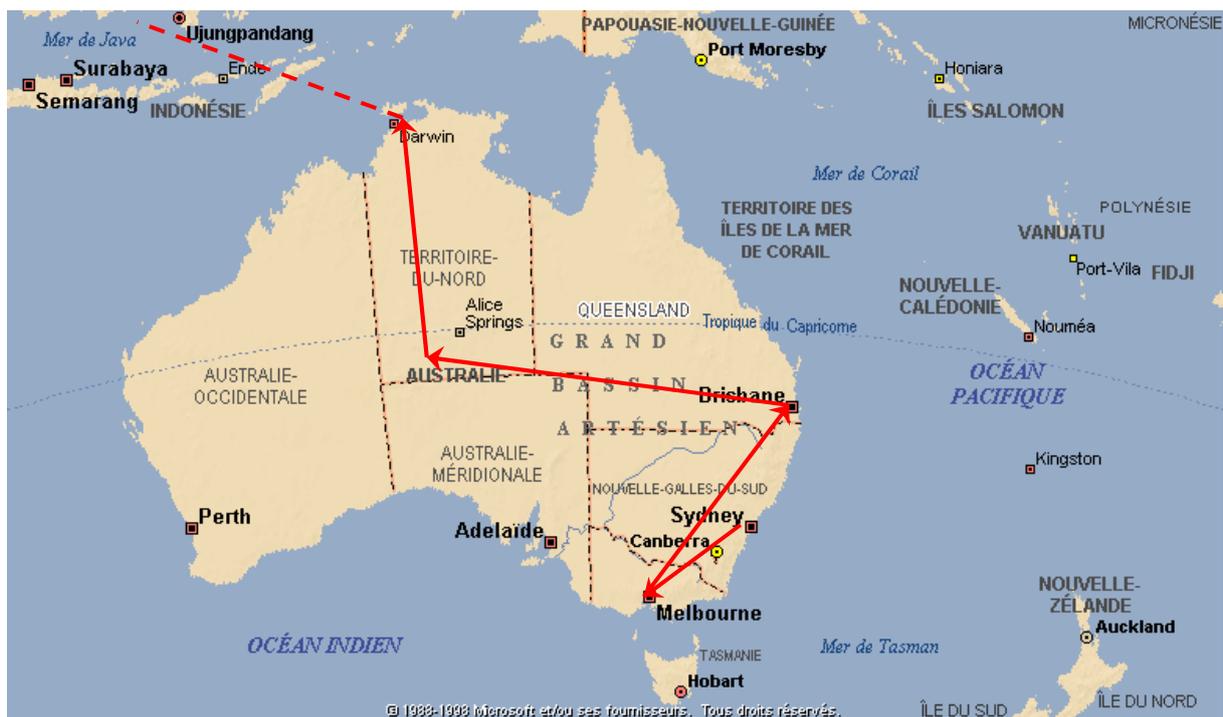


Image N°1 : Australie : Trajet du patient (Source : Atlas Encarta 1999)



Image N°2 : Ko Phangan (Thaïlande) : Trajet du patient (Source : Atlas Encarta 1999)

Le 8 août 2002 (6j après son retour) était apparu un syndrome pseudogrippal avec asthénie, arthromyalgies, céphalées occipitales violentes, fièvre (avec des pics fébriles à 40°C), sueurs profuses, vomissements et diarrhée glaireuse.

Le 15 août, un traitement symptomatique de gastro-entérite était entrepris.

A la suite du bilan biologique du 20 août, son médecin traitant avait décidé de lui prescrire de l'Amoxicilline + Vibramycine[®] devant la persistance des symptômes.

Mais la fièvre avait persisté avec apparition d'une toux grasse et d'expectorations purulentes associées à une douleur scapulaire droite aiguë violente, puis à des crachats hémoptoïques.

Il était hospitalisé le 2 septembre devant la persistance de symptômes pulmonaires fébriles. L'examen d'entrée objectivait une polypnée, une fièvre (39,8°C) avec frissons intenses intermittents et une asthénie marquée. Enfin, un souffle de condensation du tiers supérieur pulmonaire droit, une hépatomégalie.

La radiographie thoracique du 2 septembre mettait en évidence un syndrome alvéolaire condensé lobe supérieur droit excavé en son centre.



Image N°3 : Radiographies thoraciques du 2 septembre 2002.

Le bilan infectieux restant non contributif par ailleurs (voir le tableau N°2)

- Hémocultures et ECBU stériles.
- Recherche de BAAR (Bacilles Acido-Alcool Résistants) dans les tubages gastriques.

Le scanner thoracique montrait des images de pneumopathie alvéolaire avec bronchogramme aérique du lobe supérieur droit avec excavation, niveau hydroaérique, deux opacités alvéolaires du segment antérieur du lobe supérieur droit ainsi qu'une adénopathie centimétrique dans la loge de Baréty.

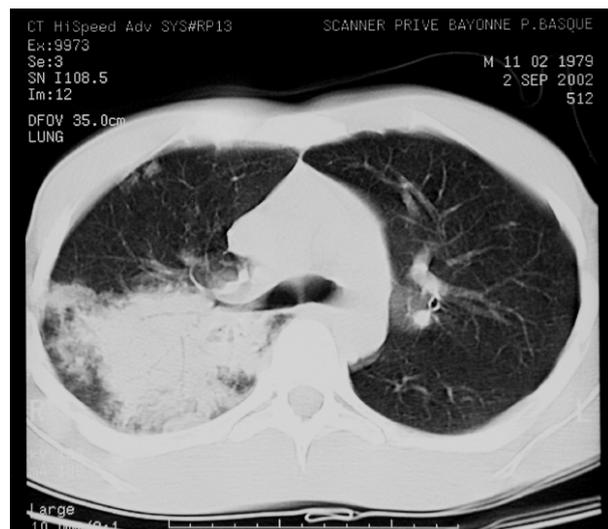


Image N°4 : Scanner thoracique du 2 septembre 2002.

La fibroscopie bronchique avec LBA a été réalisée en urgence (à 72H d'arrêt des antibiotiques) le 2/09/2002. L'examen direct montrait 18.000 polynucléaires neutrophiles/mm³ et de nombreux bacilles à Gram négatif.

Le traitement probabiliste IV du 2 au 5 septembre, par Augmentin[®] 6g/j + Ciflox[®] 800mg/j, avait permis une chute de la fièvre en 48H.

La culture et l'identification mettaient en évidence *Burkholderia pseudomallei* (100.000 bactéries/mL).

Le 5 septembre, une fièvre à 40°C reprenait et une modification de l'antibiothérapie était réalisée : Claventin[®] (15g/j en 3 prises) + Ciflox[®] (400mg ×2/j) du 5 au 9 septembre.

Le 6 septembre, la persistance de la fièvre et l'aggravation radiologique (syndrome alvéolaire multifocal confluant au lobe supérieur gauche) motivait le transfert au CHU de Bordeaux (Service du Pr. RAGNAUD).

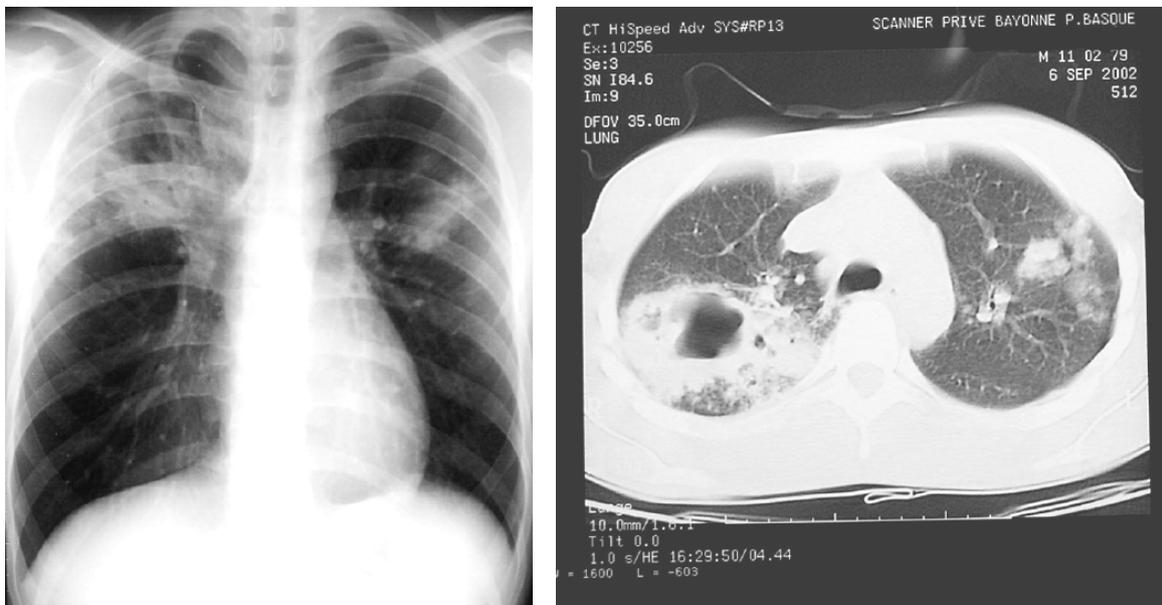


Image N°5 : radiographie et scanner thoraciques du 6 septembre 2002.

Le patient bénéficiait d'un nouvel ajustement thérapeutique par Claventin[®] 12g/j (4g×3/j) + Bactrim[®] 12amp/j (triméthoprim 240mg, sulfaméthoxazole 1200mg×4/j).

Le bilan d'extension à la recherche de métastases septiques viscérales était négatif :

- Radiographie des sinus (normale),
- Echographie abdominale et scanner abdomino-pelvien (hépatomégalie homogène sans splénomégalie),
- Echographie cardiaque transthoracique (normale),
- Scintigraphie osseuse Technétium 99^m (hyperfixation malléole interne de la cheville droite et hyperfixation punctiforme focalisée sous-malléolaire interne droite correspondant à une séquelle d'accident).

La sérologie VIH était négative. Il n'y avait ni lymphopénie CD4 ni anomalies des immunoglobulines.

L'apyrexie était de nouveau obtenue en moins de 48H. Le patient était asymptomatique 7 jours après son admission au CHU. Le traitement IV fut maintenu 4 semaines avec un relais oral par Vibramycine[®] 200mg/j (100mg×2/j) + Bactrim forte[®] 2cp/j (1cp×2/j) pendant 2 mois, puis Augmentin[®] 3g/j (1g×3/j) 3 mois supplémentaires. La durée complète du traitement antibiotique était de 6 mois (soit 24 semaines).

Le scanner thoracique de contrôle du 14 octobre 2002 à l'occasion d'une consultation de suivi montrait la disparition du syndrome de condensation du lobe supérieur droit.

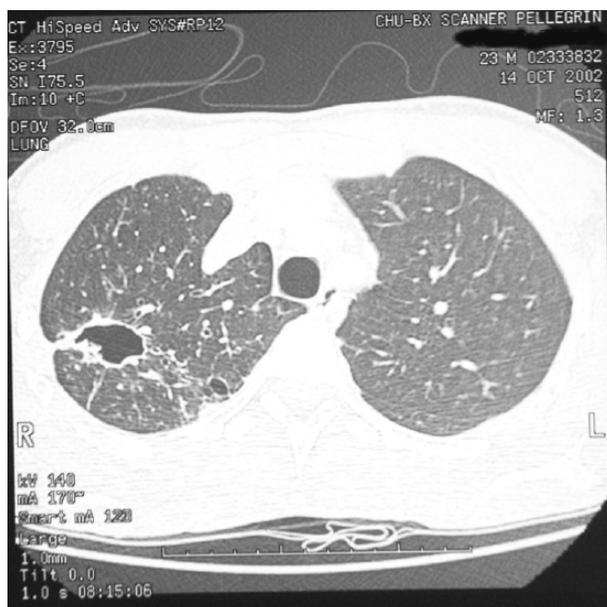


Image N°6 : scanner du 14 octobre 2002.

Monsieur J.F. est de nouveau retourné dans le Sud-est de l'Australie depuis mars 2003. Il a terminé son traitement d'entretien et se porte bien. Il reste vigilant sur son état de santé et alertera son médecin traitant au moindre doute d'une rechute de mélioïdose.

Le tableau de la page suivante récapitule les données biologiques en faisant un parallèle avec les traitements mis en œuvre.

Tableau N°1 : Résultats biologiques résumés de J.F.

Dates (Année 2002)	20/08	28/08	29/08	07/09	12/09	14/09	17/09
Antibiotiques		Amoxicilline (20 au 25/08) + Vibramycine® (20 au 23/08)	Augmentin ® + Ciflox® (2 au 5/09) Transfert à Bordeaux le 6/09	Claventin® + Ciflox® (6 au 9/09) puis Claventin® + Bactrim® (à partir du 9/09)			
Hémoglobine (g/dL)	13,3	13,3	13,1	11,7	11,3	11,3	11,9
Plaquettes (éléments/mm ³)		496 000	478 000	399 000	414 000	399 000	355 000
Leucocytes (éléments/mm ³)		14 100	15 500	16 400	10 900	3 700	6 410
Neutrophiles	10 270		11 935	11 660	7 989		3 670
Eosinophiles			0	70	174		330
Lymphocytes			1 860	2 920	1 700		1 680
Monocytes			1 705	1 670	1 013		720
CRP (mg/L)	86	113	84	152,1	51,2	26,5	15,4
VS (mm/1 ^{ère} heure)	42	85	152		87		
Créatininémie (µmol/L)		70,8	70,8	85	91	92	92
Glycémie (mmol/L)		5,58	5	5,3	5,1	4	4

Complément :

- Transaminases et γ -GT dans les limites de la normale, frottis sanguin à la recherche d'hématozoaires négatif le 20/08.
- ALAT = 74 U/L, ASAT = 29 U/L, γ -GT = 109 mg/L le 02/09.

Tableau N°2 : Antibiogramme du *Burkholderia pseudomallei* isolé.

<i>Antibiotiques</i>	<i>Sensibilité/résistance</i>	<i>Antibiotiques</i>	<i>Sensibilité/résistance</i>
Bétalactamines		Aminosides	
Ticarcilline	Résistant	tobramycine	Résistant
Ticarcilline+clavulanate	Sensible	amikacine	Résistant
Pipéracilline	Sensible	gentamicine	Résistant
Cefsulodine	Sensible	nétilmicine	Résistant
Pipéracilline+Tazobactam	Sensible	Fluoroquinolones	
Imipénème	Intermédiaire	péfloxacine	Résistant
Ceftazidime	Intermédiaire	ciprofloxacine	Intermédiaire
Aztréonam	Résistant	Sulfamides	
Polymyxines		cotrimoxazole	Sensible
Colistine	Résistant		

Dans un second temps (quelques semaines plus tard), la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) du coamoxiclav sera calculée à 8µg/mL (la concentration sanguine au pic de l'amoxicilline étant de 40µg/mL).

II- Discussion du cas clinique :

Face à un syndrome pseudogrippal initial de retour d'Australie et d'Asie de Sud-est, plusieurs hypothèses diagnostiques doivent être évoquées. Parmi celles-ci, les principales sont :

- Un accès palustre, qui doit être évoqué systématiquement comme première étiologie d'une fièvre en retour d'une zone d'endémie. Dans le cas de notre patient, la zone d'endémie visitée était le Sud de la Thaïlande avec surtout un risque de contamination par *Plasmodium vivax*. Mais le frottis sanguin et la goutte épaisse se sont révélés négatifs et les données biologiques n'étaient pas en faveur du diagnostic.
- Une amibiase viscérale, devant une diarrhée fébrile liquidienne puis glaireuse, avec hyperneutrophilie et syndrome inflammatoire biologique, mais les examens parasitologiques des selles, l'échographie abdominale et le scanner thoraco-abdominal ne l'ont pas mise en évidence (sérologie non faite).
- Une fièvre typhoïde devant l'association de la fièvre et des signes digestifs mais les coprocultures et hémocultures se sont révélées négatives (test de WIDAL et FELIX non fait).
- Une leptospirose devant la notion conjointe d'une effraction cutanée et de baignades fréquentes en eau douce. Mais il n'y avait pas d'insuffisance rénale ni d'atteinte hépatique et les hémocultures se sont révélées négatives.
- Une arbovirose (la dengue en particulier) devant l'association de la fièvre, du syndrome arthromyalgique et des céphalées mais il n'y avait pas de thrombopénie lors des examens biologiques. Cependant, la sérologie de la dengue n'a pas été faite.
- D'autres viroses et notamment les hépatites virales (surtout à transmission orofécale, hépatites A et E) et les infections sexuellement transmissibles (VIH en particulier). Les sérologies à distance se sont révélées négatives.

L'apparition dans un second temps d'une symptomatologie pulmonaire avec une imagerie pulmonaire évocatrice d'abcès orientait évidemment vers une pneumopathie infectieuse bactérienne, y compris tuberculeuse.

Le diagnostic bactériologique a été réalisé sur les prélèvements faits par fibroscopie bronchique. Il est à signaler que les hémocultures sont restées stériles.

La porte d'entrée la plus vraisemblable s'est faite soit par contact lors de baignades en eau douce après s'être blessé au pied en marchant sur un rocher (en Thaïlande) soit une contamination par ingestion (en Australie ou en Thaïlande). Des cas ont en effet été décrits en Australie, même avec de l'eau provenant d'une station de chloration.

La recherche de facteurs de risque s'est avérée infructueuse :

- Il n'y avait pas de toxicomanie IV, seulement une consommation de cannabis et un tabagisme à 6 paquets-années.
- Aucune pathologie sous-jacente décelée jusqu'à ce jour (juin 2004), en particulier pas de diabète ou d'insuffisance rénale.
- Cependant, l'amaigrissement de 12 kg avec perte de l'appétit (en Australie) a pu contribuer à un affaiblissement immunitaire, favorisant l'expression clinique pathogène de *Burkholderia pseudomallei*. Nous n'avons pu élucider la cause de cette perte de poids.

L'adaptation du traitement antibiotique parentéral avec l'introduction de 2 molécules classées sensibles par l'antibiogramme a permis l'obtention rapide de l'amélioration clinique et biologique. Cela n'avait pas été le cas malgré l'introduction d'une molécule classée sensible (ticarcilline-clavulanate) et conservée par la suite.

L'évolution en deux temps de la symptomatologie avec apparition secondaire des symptômes pulmonaires est remarquable. Elle doit inciter à une grande vigilance en ce qui concerne les symptômes fébriles du retour qui ne peuvent être «étiquetés» après un bilan de «première ligne». L'éducation des patients et plus encore des cliniciens amenés à les prendre en charge est capitale quand de tels cas n'évoluent pas favorablement.

Cette forme de mélioïdose évoque fortement la classique description d'une atteinte pulmonaire occasionnée lors d'un réveil d'une «mélioïdose-infection» ou latente avec un tableau de pneumopathie localisée à un sommet pulmonaire s'abcédant rapidement en quelques jours puis se bilatéralisant.

Dans notre observation, le traitement de longue durée (6mois) a été efficace avec une observance et une tolérance semblant satisfaisante. Le patient a été informé de la nécessité absolue de signaler cet antécédent aux praticiens qui pourraient être amenés à le prendre en charge ultérieurement. Le risque majeur de cette pathologie infectieuse est la récurrence, qui sera développée plus loin.

Des symptômes évocateurs d'une parotidite chez un enfant ayant séjourné en zone d'endémie doivent faire évoquer en première intention une infection à *Burkholderia pseudomallei*.

Deuxième Partie

L'Agent Pathogène et son hôte : **Epidémiologie et manifestations cliniques**

I- Actualités sur son épidémiologie et son complexe pathogène : ^[1]

I-1. Répartitions géographiques :

Burkholderia pseudomallei est un bacille Gram négatif, flagellé et mobile, nommé au départ Bacille de WHITMORE puis *Pseudomonas pseudomallei* par STANTON avant de lui connaître son appellation actuelle (depuis 1992). ^[2]

C'est en 1911 à Yangoon (capitale du Myanmar) que WHITMORE (pathologiste Britannique) et KRISHNASWAMI (chirurgien assistant) ont rapporté 38 cas d'une infection jusqu'alors inconnue de type bactériémique caractérisée par des lésions caséuses étendues et des abcès (pulmonaires, hépatiques, spléniques et rénaux) avec une prévalence marquée chez les morphinomanes (injection IV). ^[3]

Maladie classiquement rapportée entre les deux parallèles 20°N et 20°S, sa répartition mondiale est importante la faisant qualifier de bactérie ubiquitaire : ^{[4] [5]}

- **Asie du Sud-est** : Vietnam, Laos, Cambodge, Thaïlande, Chine du Sud (Hainan, Guangxi, Guangdong, province de Fujian (latitude 25° 27'), Hong Kong, Taïwan), Corée, Malaisie, Singapour, Indonésie, Philippines. ^{[5] [6] [7]}
- **Sous-continent Indien** : Inde, Bangladesh, Sri Lanka et Pakistan. ^{[2] [6]}
- **Iles du Pacifique** : Hawaï, Nouvelle-Zélande, îles Fiji. ^{[2] [6]}
- **Australie** (Queensland dont Brisbane, Cairns, Townsville, Ipswich, Torres Strait, Cape York et Territoire du Nord dont Darwin, Top End), Papouasie Nouvelle-Guinée. ^{[2] [5] [6]}
- **Amérique du Nord** (Oklahoma, Géorgie, Californie), **Antilles françaises** (Martinique, Guadeloupe), Haïti, Antilles Néerlandaises, Porto Rico. ^[2]
- **Amérique du Sud et Centrale** : Panama, Mexique, Brésil, Pérou, Equateur, El Salvador, Chili. ^[2]
- **Afrique** : Madagascar, Tchad, Niger, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ouganda, Kenya, Gambie. ^[2]
- **Moyen Orient** : Iran, Arabie Saoudite, Somalie, Turquie, Emirats Arabes Unis. ^[2]
- **France** (de 1975 à quelques années après) → à la ménagerie du Jardin des Plantes et au zoo de Vincennes (Paris). ^[8]



Image N°6 : Répartition géographique mondiale (clinique et environnementale) de *B. pseudomallei* et *B. pseudomallei*-like selon D.A.B. DANCE. En blanc, zones endémiques principales. En hachuré et points, isoléments sporadiques. ^[2]

Tableau N°3 : répartition de la mélioïdose dans le monde en fonction de sa prévalence.

Répartitions en fonction de la prévalence de la mélioïdose	Pays concernés
Mélioïdose endémique rapportée	Myanmar, Thaïlande, Laos, Vietnam, Malaisie, Chine du Sud (Hainan, Guangxi, Guangdong, Fujian, Hong Kong, Taïwan), Singapour, Australie du Nord (Queensland, Territoire du Nord)
Mélioïdose probablement endémique	Cambodge, Philippines, Papouasie Nouvelles-Guinée, Brésil (Céara), Pérou, Iran, El Salvador, Chili
Cas sporadiques	Corée, Hawaii, Nouvelle-Zélande, îles Fiji, Amérique du Nord (Oklahoma, Géorgie, Californie), Antilles françaises (Martinique, Guadeloupe), Haïti, Antilles Néerlandaises, Porto Rico, Panama, Mexique, Equateur, Madagascar, Tchad, Niger, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ouganda, Kenya, Gambie, Arabie Saoudite, Somalie, Turquie, Emirats Arabes Unis, France

En Thaïlande :

Jusqu'en 1965 trois cas étaient rapportés. Plus de 800 cas l'étaient en 1986. [2]

Dans l'Hôpital Sapprasitprasong (Province Ubon Ratchathani, Nord-est) et l'Hôpital provincial Khon Kaen (à Khon Kaen), la mélioïdose représente 19% des cas d'admissions et 40% des causes de décès par bactériémies communautaires.

- 1983 à 1985 : 22,5 à 26 cas/10 000 admissions dans ces deux hôpitaux.
- 1987 à 1991 : 3,6 à 5,5 cas/100 000 habitants (Ubon Ratchathani). [9] [10]

De 1986 à 1987 au Nord-est, les bactériémies à *B. pseudomallei* représentaient 18% des hémocultures positives et 40% des morts par bactériémies étaient dues à *B. pseudomallei* (la mélioïdose représentant ainsi la 1^{ère} cause de mortalité par bactériémie). [10]

En 1994/95 : les taux d'isolement sont plus grands dans le Nord-est (Ubon Ratchathani, Nakhon Ratchasima, Buri Ram, Khon Kaen et Udon Thani) que dans les autres régions. Le taux d'isolement est de **4,2/1000 patients au Nord-est** et 0,7-1,8/1000 dans les autres régions. [11]

L'incidence de la mélioïdose/an était estimée en 1996 à 3,6-5,5 cas/100 000 habitants (2000-5000 thaïlandais au total). [12]

En 1997 une étude de prévalence de la bactérie dans les sols et les eaux a montré des ratios *Ara-/Ara+* (il sera expliqué plus loin les différences entre les biotypes *Ara-* et *Ara+*) différents en fonction des régions = 1,7 au Nord-est, 0,9 au Sud, 0,5 au Nord et 0,4 au Centre. Sur 412 patients ayant la mélioïdose tous avaient un *B. pseudomallei Ara-* sauf un (*Ara+*). **La présence du biotype *Ara-* est significativement plus importante au Nord-est que dans les autres régions.**

La recherche de *B. pseudomallei* dans des échantillons de sol en 1999 a montré les pourcentages d'échantillons positifs comme suit :

- 50,1% des sites explorés au Nord-est.
- 13,8% des sites explorés au Nord.
- 24,5% des sites explorés au Centre.
- 18,4% des sites explorés au Sud.
- Le taux est significativement plus élevé ($p < 0,0001$) dans le Nord-est que dans les trois autres régions. [11]

En Australie :

La mélioïdose est l'étiologie la plus fréquente des pneumonies bactériémiques communautaires acquises au Royal Darwin Hospital (incidence de 34,5/100 000 habitants durant les moussons de 1997/98). 36% des morts par pneumonies bactériémiques d'adultes sont causées par *B. pseudomallei*. [13]

I-2. *Burkholderia pseudomallei* et son milieu :

I-2.1. Distribution de la bactérie dans son milieu :

B. pseudomallei est présent dans les déjections d'animaux (selles, urines), l'eau et la terre. En Asie du Sud-est les lieux privilégiés sont les cultures irriguées, en Australie dans les paddocks contaminés par des animaux écorchés ayant contracté la mélioïdose ou dans des réserves d'eau destinées au bétail.

Il siège à une certaine profondeur dans la terre : lors de la mousson, les taux d'isolement augmentent avec la profondeur, mais restent uniformes (30 à 60 cm) durant la saison sèche, cependant des isolements jusqu'à 90 cm lors de la saison sèche ont déjà été décrits.^[14]

I-2.2. Facteurs influençant la distribution de la bactérie :

- **Température** : optimale *in vitro* entre 37 et 42°C (24-32°C dans autre étude). Certaines souches survivent plus de 190 jours à 5°C. De façon générale, le bacille est retrouvé dans les pays dont la température en janvier est supérieure à 12°C.^{[14][15]}

Et bien que la mélioïdose ne soit pas particulièrement adaptée au climat de la France, *Burkholderia pseudomallei* a été capable de survivre plusieurs années dans le sol français lors de l'Affaire du Jardin des Plantes.^[8]

- **Précipitations** : des pics d'incidence surviennent classiquement lors des moussons (environ 75% des cas diagnostiqués en Thaïlande durant l'année surviennent lors de la mousson). La mélioïdose reste rare dans les pays possédant une faible pluviométrie et les pics d'incidence en Australie ont coïncidé avec des moussons très pluvieuses.^{[14][15]}

- **Ultraviolets** : les taux d'isolement dans l'eau ou la terre sont plus faibles en surface. Les ultraviolets pourraient détruire *Burkholderia pseudomallei*.^{[14][15]}

- **Type de sol** : le bacille préfère les terreux sablonneux et surtout l'argile.^{[43][47]}

- **pH** : *Burkholderia pseudomallei* est habituellement retrouvé dans les terrains possédant un pH de 2 à 9 (avec un pH optimal de 6,8).^{[14][15]}

- **Glyphosate, fertilisants nitrés** : certaines souches de *Burkholderia pseudomallei* pourraient les utiliser comme source d'énergie.^[15]

I-3. Facteurs bactérie-hôte :

I-3.1. Transmission et incubation :

La transmission se fait le plus souvent par voie cutanée à l'occasion d'une blessure cutanée ouverte ou d'une lésion cutanée. L'ingestion d'une eau contaminée ou l'inhalation de poussière ou de vapeurs d'eau peuvent également être une voie de transmission (comme les aérosols créés par les hélicoptères lors de la Guerre du Vietnam, ...). La transmission materno-fœtale serait possible, quelques cas de suspicion materno-fœtale ont été décrits.^[15]
^[16]

La transmission se fait rarement par inoculation iatrogénique, de même que les infections acquises au laboratoire (lors d'accidents), et exceptionnellement d'humain à humain par contact ou voie sexuelle, voire d'animal à humain. ^{[17][18]}

Enfin, il est intéressant de souligner le probable rôle « d'aéro-portage » du bacille par les mouches jouant ainsi le rôle de vecteurs de dissémination de la bactérie vers différents lieux. ^[14]

L'incubation est très variable : de deux jours à 29 ans après exposition. ^[14]

I-3.2. Les facteurs de risque (FR) et déclenchants :

Soixante-dix à 90% des formes bactériémiques et 40 à 50% des formes non bactériémiques ont au moins un FR. ^[14]

L'ensemble de ces facteurs est récapitulé ci-dessous :

- **Diabète de type I ou II** (35-70% des mélioïdoses bactériémiques). ^{[14][19]}
- **Néphropathie chronique** (8-40% des mélioïdoses bactériémiques ont ce facteur de risque). ^{[14][19]}
- **Haute exposition** (riziculteurs, éleveurs de bovins ou de porcs ainsi que leurs familles). Dans les hôpitaux du Nord-est de la Thaïlande, 85,3% des patients ayant une mélioïdose étaient fortement exposés. ^[14]
- **β-thalassémie** surtout si elle est associée à une hémoglobinoïde E ou H. Dans les hôpitaux du Nord-est de la Thaïlande, 8% des patients ayant une mélioïdose sont porteurs d'une β-thalassémie majeure. ^{[14][20]}
- **Hépatopathie d'origine éthylique**. ^[4]
- **Alcoolisme** (39% des cas dans une étude australienne). ^[21]
- **Pathologies pulmonaires chroniques** (27% des cas dans une étude australienne). ^[21]
- **Patients porteurs d'une infection** (une virose comme le VIH/SIDA, la grippe, les oreillons ou la dengue, une tuberculose ou une parasitose comme le paludisme). ^[14]
- **Patients porteurs d'une pathologie concourant à une immunodépression** (radiothérapie, splénectomie, malnutrition, connectivites corticothérapées, corticothérapie au long cours pour une autre raison). ^{[14][19]}
- **Insuffisance cardiaque**. ^{[14][19]}

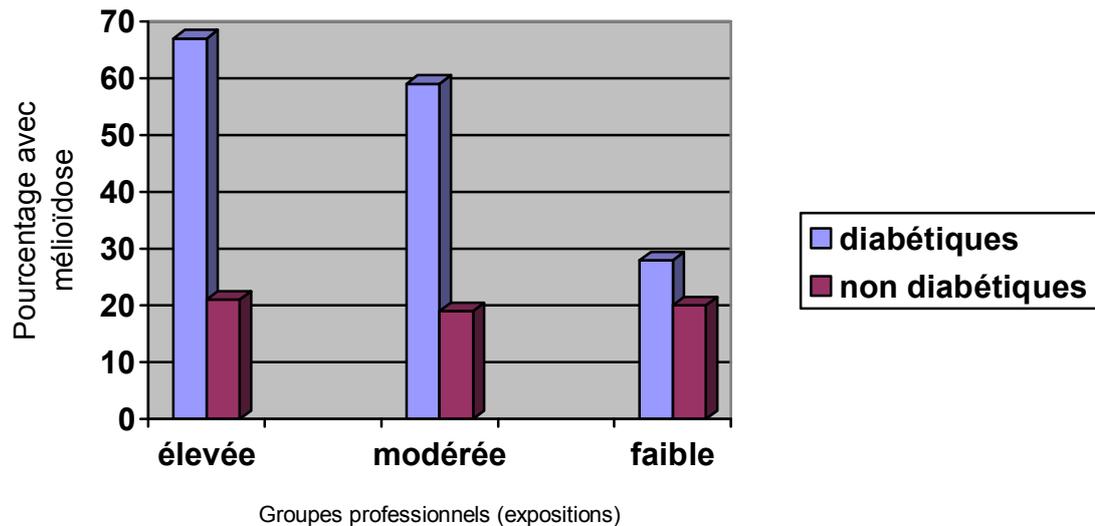


Image N°7 : Pourcentage de patients ayant une mélioïdose parmi des sujets diabétiques et non diabétiques en fonction du niveau d'exposition (sol/eau).^[22]

Exposition : élevée (riziculteurs, éleveurs de bovins ou de porcs ainsi que leurs familles), **faible** (officiers gouvernementaux actuels ou anciens, employés, hommes d'affaires, marchands ainsi que leurs familles), **modérée** (autres professions).

Parmi les diabétiques, le risque relatif de développer une mélioïdose s'ils sont riziculteurs est de l'ordre de 6 à 9.

I-3.3. Âge et sex ratio :

Le pic de fréquence est de 50 à 69 ans et le sex ratio de 5 hommes/ 1 femme (3 hommes/2 femmes dans d'autres études).^[23]

II- Aspects cliniques :

II-1. Les formes cliniques :

Les expressions cliniques sont variables allant de la forme asymptomatique à la bactériémie suraiguë rapidement mortelle.

Des études hospitalières ont évalué la fréquence de ces formes par ordre décroissant : bactériémiques, pulmonaires, musculo-squelettiques, neurologiques, viscérales puis cutanées.^[24]

II-1.1. Formes aiguës et subaiguës :

La mélioïdose peut s'exprimer de plusieurs façons allant de la forme asymptomatique (ou latente) à la forme bactériémique suraiguë. Les tableaux cliniques sont si variés qu'il est

difficile d'en faire une classification claire et simple. Elle peut mimer d'autres maladies infectieuses dont la tuberculose pulmonaire. Il est proposé ici de la classer par type (aigu, subaigu, chronique, latent) et par organe touché.

a) Bactériémie aiguë :

Ce fut la forme décrite par WHITMORE en 1912 chez les héroïnomanes. Elle survient à la suite d'une contamination massive préférentiellement sur un terrain favorisant (70 à 90% des cas). Le tableau est en général d'évolution rapidement défavorable avec un fort taux de létalité et si plusieurs organes sont touchés, la mortalité est de 87%. Il faut savoir que dans 50% des cas de bactériémie, il existe une atteinte viscérale (pulmonaire surtout, cutanée, abcès profond, arthrite septique voire atteinte neurologique).

La phase d'état est atteinte en 48 heures environ et les signes généraux sont au premier plan (fièvre ou hypothermie, frissons, hypotension artérielle, altération de l'état général) avec possible(s) insuffisances hépatique, rénale ou respiratoire aiguë associée(s). Les hémocultures sont positives dans 60% des cas. ^{[19] [24]}

b) Infections pulmonaires aiguës :

Elles sont moins graves mais plus fréquentes que les bactériémies et représentent 42% des mélioïdoses (étude australienne).

On distingue deux formes :

- Atteinte pulmonaire hémotogène (ressemblant aux pneumopathies à *Staphylocoque* ou à bacilles Gram négatif) : dans ce cas, le tableau clinique est aigu ou fulminant comprenant une fièvre élevée, une perte rapide de poids (en moyenne de 8kg), parfois des lésions cutanées et un ou plusieurs foyers de râles crépitants aux bases. La radiographie thoracique révèle des lésions nodulaires aux lobes inférieurs pouvant s'abcéder. Ces formes guérissent sans séquelles ou évoluent vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) voire vers un choc septique. Lorsqu'il reste des séquelles, elles sont sous formes de fibroses, d'emphysèmes, de pneumatocèles, d'attractions hilaires et plus rarement de calcifications.
- Atteinte pulmonaire par voie d'inhalation ou réveil d'une «mélioïdose-infection» : elle ressemble à une primo-infection tuberculeuse pulmonaire avec une fièvre (40°C) parfois associée à des frissons, une polypnée, une toux évoluant depuis des semaines ou des mois, des expectorations muqueuses, purulentes ou hémoptoïques, parfois avec des douleurs thoraciques, des céphalées et des myalgies diffuses. L'examen clinique objective des râles inspiratoires des deux champs et parfois une hépatomégalie et/ou splénomégalie. La radiographie thoracique révèle un infiltrat lobaire apical ou bi-apical (dans 70-90% des cas) évoluant rapidement vers une excavation (dans 40-70% des cas). ^{[23] [24]}

Tableau N° 4 : Fréquence des signes et symptômes ^[25]

<i>Signes et symptômes</i>	<i>Pourcentage de patients</i>
Fièvre (38 à 40°C, moyenne 39°C)	100%
Toux	97%
Toux productive	92%
Perte de poids (4,5 à 13,2kg ; moyenne 8kg)	91%
Douleur thoracique d'origine pleurale	50%
Hémoptysie	31%
Râles inspiratoires	20%
Polypnée	5%
Hépatosplénomégalie	5%

Tableau N°5 : Fréquence des signes à la radiographie thoracique ^[25]

<i>Lésions</i>	<i>Pourcentage de patients</i>
Lobe supérieur	95%
Cavité (2-7cm de diamètre)	69%
Infiltrat	31%
Epanchement pleural	5%
Adénopathie hilare	2,5%

NB : 95% des patients avaient une image au lobe pulmonaire supérieur contemporaine d'une atteinte transitoire du lobe inférieur.

Tableau N°6 : Formes pulmonaires et leurs caractéristiques ^{[23] [24]}

	Caractéristiques	Evolution	Signes de choc	Radiographies
Aiguë	Infections localisées Symptômes d'abcès Sepsis	Rapide	Fréquents	Infiltrats uni ou bilobaires (sommets) et/ou lésions nodulaires
Subaiguë	Expression clinique d'une forme d'infection chronique touchant souvent les poumons, évoquant une tuberculose	Variable	Peu fréquents	Formation cavitaire des lobes supérieurs mimant la tuberculose
Chronique	Abcès suppuré chronique touchant de nombreux sites Fièvre au long cours avec périodes de rémission	Lente	Rares	Cavité des lobes supérieurs mimant une tuberculose
Latente	Asymptomatique	Non	Jamais	Normales

c) Infection localisée suppurative aiguë : ^[23] ^[24]

Le plus classique est le nodule cutané inflammatoire s'abcédant ou s'ulcérant rapidement et pouvant entraîner un érysipèle et/ou une lymphangite et adénite régionale. La fièvre est souvent présente avec altération de l'état général et évolution vers la bactériémie.

On distingue également les abcès hépatospléniques assez fréquemment de même que les atteintes ostéoarticulaires. Les autres localisations étant moins fréquentes.

II-1.2. Formes chroniques (essentiellement en zone d'endémie) :

La formation d'abcès chroniques «froids» (peau, cerveau, poumons, myocarde, foie, rate, os, vertèbres, articulations, muscles, ganglions et yeux) n'est pas rare. La radiologie peut montrer des images d'abcès spléniques et/ou hépatiques multinodulaires. Dans certains cas, le tableau évolue sur plusieurs mois voire années avec une importante altération de l'état général à type de perte majeure de poids, une toux opiniâtre et une fébricule. ^[23] ^[26]

II-1.3. Formes latentes :

Elles ne sont pas rares et concernent surtout les rapatriés, les immigrés du Sud-est asiatique et les vétérans des Guerres d'Indochine et du Vietnam. Ce sont ces formes qui ont donné à la mélioïdose le surnom de «bombe à retardement vietnamienne» (qui se révèle à l'occasion d'un facteur favorisant). ^[23]

II-2. Les localisations par organe :

II-2.1. Cutanées :

L'effraction cutanée est la principale porte d'entrée de la bactérie et provoque habituellement un ulcère ou un nodule sous-cutané avec lymphangite et adénopathies régionales. Une fièvre et une asthénie sont souvent présentes, l'évolution pouvant se faire vers une bactériémie ou une autre forme disséminée. ^[23]

II-2.2. Musculo-squelettiques :

Les atteintes musculo-squelettiques représentent 30% des mélioïdoses (lors d'une étude faite à Singapour). Par ordre de fréquence décroissante, on distingue les arthrites septiques (48% des cas), les abcès des tissus mous (30%) et les ostéomyélites (22%). Dans les arthrites, les articulations concernées sont essentiellement les genoux (55%), les chevilles (23%), les pieds (9%) ou le rachis (9%). Les localisations multiples fréquentes. ^[27]

II-2.3. Abscès viscéraux :

Au Nord-est de la Thaïlande, 33% des abcès hépatiques ont pour cause une mélioïdose. Les organes concernés sont la rate (73% des abcès), le foie (46%), le rein (11%), rarement la prostate et les surrénales. Les hémocultures sont positives seulement dans 50% des cas. L'échographie objective des lésions spléniques de petite taille (<2cm) en cocarde ou multiloculées. Par contre, les abcès hépatiques sont dans 50% des cas de grande taille (>2cm) et d'aspect multiloculé. Dans certaines études, il existe une atteinte hépatosplénique dans 56% des cas. ^{[28] [29]}

Toute pneumonie avec abcès viscéral en zone d'endémie fait fortement suspecter une mélioïdose.

II-2.4. Formes neurologiques :

Au Royal Darwin Hospital, les atteintes neurologiques représentent 13% des mélioïdoses (dans une étude réalisée de 1984 à 1990). Les formes le plus fréquentes sont les abcès cérébraux, les méningites, les encéphalites, les myélites, les radiculites, les atteintes des paires crâniennes ou du tronc cérébral. ^[30]

L'analyse du LCR montre une hypercellularité (lymphocytes, polynucléaires ou panachée, souvent monocytes), une hyperprotéinorachie, une glycorachie normale ou abaissée, *B. pseudomallei* étant rarement retrouvé (une fois sur six) impliquant la probable participation d'une exotoxine. ^[31]

II-2.5. Les localisations rares :

- Uro-Génitales (testiculaires, prostatiques, scrotales, vaginales, urinaires basses). ^[32]
- ORL : rhinopharyngite, otite, parotidite, sinusite. ^[33]
- Oculaires : ulcère de cornée, cellulite orbitaire. ^[34]
- Cardio-vasculaires : anévrismes mycotiques, infection greffe aortique, péricardite. ^[35]
- Abscès des glandes surrénales. ^[36]

II-3. Les formes pédiatriques :

II-3.1. Néonatalogie :

Les formes néonatales sont rares et peu étudiées. La contamination peut se faire lors de l'accouchement mais il pourrait exister une transmission materno-fœtale. Les formes cliniques chez les nouveaux-nés sont principalement les bactériémies et les infections pulmonaires souvent compliquées d'une détresse respiratoire. ^[37]

II-3.2. Période post-néonatale :

Les mélioïdoses pédiatriques représentent 5 à 17% des mélioïdoses totales. Les facteurs de risque chez les enfants sont : une hémoglobinoses E, une leucémie, une anémie, une CIV, une malnutrition, un diabète, une insuffisance rénale, un syndrome néphrotique ou une virose intercurrente (dengue, grippe, oreillons). Dans une série (Nord-est Thaïlande, en 1988), 5 enfants sur 18 atteints de mélioïdose avaient une dengue hémorragique.

Les formes les plus fréquentes sont les bactériémies (55-65% des formes), les pneumopathies (30-40% des formes), les abcès parotidiens (17-38% des formes), les adénopathies superficielles (6-11% de formes), les atteintes musculo-squelettiques (6-11% des formes), les abcès viscéraux (0-13% des formes) et les atteintes génito-urinaires (0-2% des formes).

Les parotidites (40% des formes localisées) sont une forme particulière seulement décrite chez l'enfant. Les signes cliniques regroupent un œdème unilatéral joue, avec une paralysie faciale, une cellulite périorbitaire ou une blépharite homolatérale parfois un/des abcès pouvant se fistuliser dans le conduit auditif externe. Elles sont rarement associées aux bactériémies. [38] [39]

II-4. Pronostics clinico-biologiques et mortalité :

A l'Hôpital Sappasitprasong (dans la province d'Ubon Ratchatani) en 1986/87, les bactériémies à *B. pseudomallei* représentaient 19% des bactériémies communautaires et 40% des morts par bactériémie symptomatique communautaire. [10]

Il existe un mauvais pronostic (complication fatale rapide) dans les situations suivantes :

- Une bactériémie qu'elle soit disséminée (hémoculture positive et deux organes atteints ou plus) ou non disséminée (hémoculture positive sans ou avec un seul organe atteint). La mortalité des bactériémies disséminées est de 85-95% (avec mort dans les 5 jours qui suivent le début des signes dans la majorité des cas), celle des bactériémies non disséminées est de 20%. [40]
- Dans les formes bactériémiques si une hémoculture positive en moins de 24H. [41]
- Une insuffisance rénale avec une créatininémie > 265µmol/L. [42]
- Une procalcitonine ≥ 100ng/mL (normale < 0,1ng/mL). [43]
- L'existence d'abcès hépatiques multiples ou abcès hépatiques lors d'une bactériémie. [28]

II-5. Les récives :

Un adage sur la mélioïdose dit "Once a melioidosis, always melioidosis" pouvant se traduire de la façon suivante : «Mélioïdose un jour, mélioïdose toujours». [26] [27]

Dans une étude réalisée sur 5 ans (1986 à 1991) à l'Hôpital Sappasitprasong (province d'Ubon Ratchatani au Nord-est de la Thaïlande), le pourcentage de rechutes est de 15%/an. La mortalité lors d'une rechute est de 27% (42% lors d'un 1^{er} épisode, différence non significative $p=0,15$). Le décès lors d'une récive se fait au décours d'une bactériémie

fulminante dans les 48 premières heures après l'admission à l'hôpital, malgré une antibiothérapie précoce adaptée.

L'existence de pathologies sous-jacentes n'est pas un facteur de risque de récurrence.

Les facteurs de risque d'une rechute sont lors de la primo infection l'existence d'une forme multifocale, d'une bactériémie (en particulier disséminée), un traitement par co-amoxiclav plutôt que le traitement conventionnel (IV et entretien) ou un traitement d'une durée inférieure à 8 semaines.

La mélioïdose d'un patient peut récidiver avec un intervalle de temps compris entre 6 mois et 26 ans. C'est en principe la même souche qui s'exprime lors d'une récurrence que lors d'une primo-infection. ^{[44][45]}

II-6. Diagnostics différentiels :

La formation du biologiste est capitale dans le diagnostic de la mélioïdose car les diagnostics différentiels sont nombreux et très trompeurs. L'importance de la qualité du diagnostic bactériologique est majeure.

Il faut attirer l'attention sur le fait que *Burkholderia pseudomallei* peut facilement être confondu à la culture avec *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Yersinia pestis* et les autres *Burkholderia* (*B. mallei*, *B. cepacia*, *B. gladioli*, *B. multivorans*). *Chromobacterium violaceum* peut être confondu par la plupart des galeries d'identification avec *B. pseudomallei*. ^{[46][47]}

III- L'Agent Pathogène – Microbiologie et Biologie Moléculaire :

Burkholderia pseudomallei appartient au groupe 2 de la classification des *Pseudomonas*. ^[48]

III-1. Morphologie :

Bacille à Gram négatif, aérobie, capable de croître en anaérobiose en présence de nitrate ou d'arginine, flagellé (1-10 flagelles sur un seul pôle : ciliature polaire multitrèche) et **mobile, rectiligne ou légèrement incurvé aux extrémités arrondies, 0,5 × 2 µm**, non sporulé, **capsulé** (exopolysaccharides de surface).

Isolé ou en petits amas, mais dans les cultures anciennes ou les produits pathologiques les bacilles forment des chaînettes ou des palissades.

Sa coloration est **bipolaire en épingle à nourrice à la coloration de WRIGHT ou au bleu de méthylène**. En microscopie électronique, on remarque une capsule bien marquée, une absence de capsule ou une capsule intermédiaire (se différents états jouent probablement un rôle dans les mécanismes de survie de la bactérie chez l'hôte). **Bacille intracellulaire facultatif**, il peut survivre dans des macrophages, des polynucléaires ou des vacuoles de monocytes et d'histiocytes. ^{[15][23][40][49]}

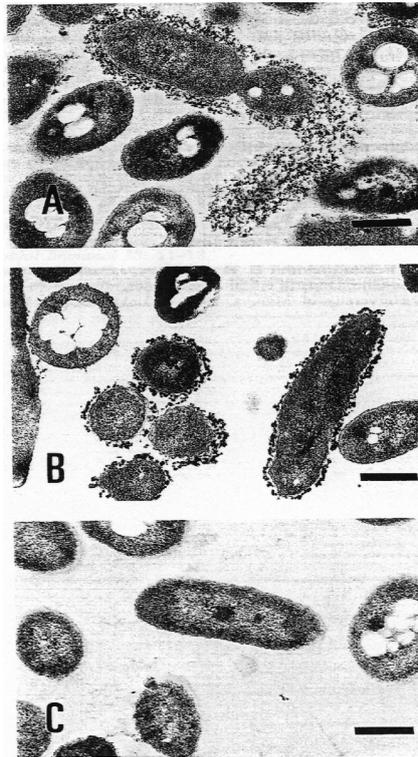


Image N°8 : Microscopie électronique à transmission de *Burkholderia pseudomallei* coloré en rouge ruthénium. A: macrocapsulé. B: microcapsulé. C: Non capsulé. Barre = 0,5µm. ^[49]

III-2. Caractères cultureux :

Le bacille croît dans des milieux très pauvres, il se cultive facilement dans des milieux ordinaires à une température optimale de 37-39°C et un pH optimum de 7,5. ^[15]
^{[23] [40]}

En milieu liquide (bouillon peptoné) : à la 6^{ème} heure le liquide est trouble en surface s'étendant rapidement à toute la hauteur du tube puis apparaît un voile fin et lisse s'épaississant après 24H pour former un dépôt visqueux au fond du tube (lisse). L'évolution vers la forme rugueuse se traduit par l'apparition de grumeaux et la formation d'un voile plissé à la surface avec liquide clair. ^{[15] [23] [40] [50]}

En milieu solide (gélose peptonée) : au bout de 18-24H, les colonies sont petites, rondes, bombées, blanchâtres et de diamètre de 2-3 mm. Après 48-72H d'incubation, les colonies deviennent grandes (5-10 mm de diamètre), opaques, de couleur crème à jaune or, et dégagent une odeur de terre ou de truffe. Après 18-48H de culture à 37°C, on distingue deux types de colonies (lisses et rugueuses). Les colonies lisses (S : Smooth) sont de 2-3 mm de diamètre, arrondies, lisses et brillantes, bleutées et transparentes ou blanchâtres et opaques. Au bout de 2-3 jours d'étuve, la différence d'opacité des cultures disparaît, les colonies deviennent rugueuses (R : Rough), ternes avec un reflet métallique. ^{[15] [23] [40] [50]}

En milieu d'Ashdown modifié : les colonies sont **rugueuses, pigmentées pourpre foncé (biotype *Ara-*)** et les colonies de ***B. thailandensis* (biotype *Ara+*)** lisses et pigmentées en rose. ^{[15] [23] [40] [50]}

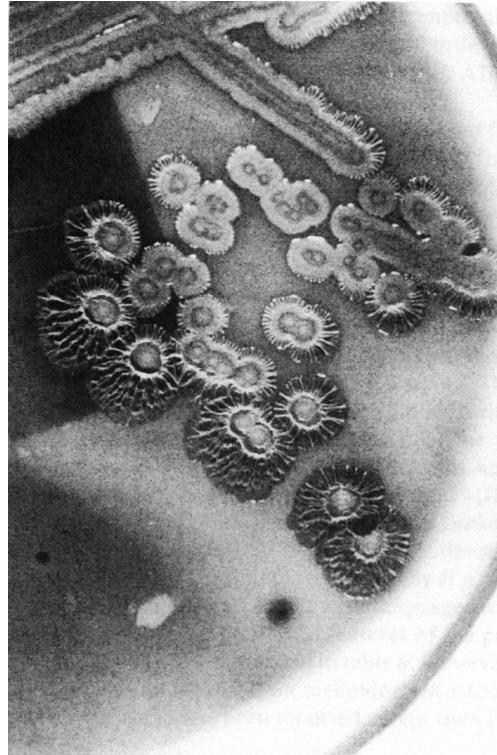


Image N°9 : Caractéristiques de colonies rugueuses (ridées) de *B. pseudomallei* après une semaine de culture sur milieu gélose-sang en boîte de Pétri. ^[51]

III-3. Phénotype d'assimilation du L-Arabinose :

Le phénotype d'assimilation du L-Arabinose de *Burkholderia pseudomallei* fait de ce bacille un micro-organisme particulier. Il existe deux biotypes de morphologie et antigénicité similaires : *Ara+*, biotype capable d'utiliser comme seule source d'énergie le L-Arabinose et *Ara-*, biotype qui en est incapable.

Il est important de pouvoir distinguer ces deux biotypes car l'*Ara-* est pathogène alors que l'*Ara+* (nommé *Burkholderia thailandensis*) est non ou peu pathogène (un inoculum important est nécessaire pour provoquer la maladie).

Au Nord-est de la Thaïlande où 20% des bactériémies communautaires sont dues à *B. pseudomallei*, 25% des isolements de *B. pseudomallei* dans les sols et eaux sont *Ara+* (le 75% restants étant *Ara-*). Au Centre où la mélioïdose est moins fréquente, ce sont les biotypes *Ara+* que l'on isole dans les sols. ^[52]

IV- Diagnostic Biologique :

L'histopathologie objective une inflammation (de type granulomateuse le plus souvent) mais le bacille est difficilement mis en évidence même à la coloration de Gram. ^[23]

La numération-formule sanguine peut être normale ou montrer une hypo ou hyperneutrophilie, une lymphopénie, une pancytopénie. La vitesse de sédimentation est normale ou augmentée de même que la CRP (C Reactive Proteine). La fonction hépatique peut être perturbée même en l'absence d'abcès hépatique. L'insuffisance rénale complique souvent les formes graves de mélioïdose. Il existe de nombreuses autres anomalies biologiques non spécifiques (hyperprolactinémie, élévation des phosphatases alcalines, hypoprotidémie, hypocholoestérolémie, élévation de cytokines pro inflammatoires. L'élévation des immunoglobulines (essentiellement IgG) est supérieure dans les bactériémies dues à *Burkholderia pseudomallei* par rapport aux autres bactéries. ^{[23][53]}

Le diagnostic biologique de certitude se fait par la mise en évidence du bacille. La culture (gélose MacConkey, chocolat ou sang) est réalisée à partir de tissus/fluides biologiques normalement stériles. Si une flore est associée ou si c'est un échantillon de sol, il est recommandé d'utiliser un milieu sélectif (Ashdown avec gentamicine ou Ashdown modifié avec gentamicine + streptomycine). L'identification se fait par galerie API 20NE en 3-5 jours. ^{[15][23][40][54]}

Dans certains cas et lorsqu'ils sont disponibles, les tests sérologiques peuvent être utiles dans la démarche diagnostique et la surveillance. Leur interprétabilité est très difficile à évaluer. ^[1]

Troisième Partie

Actualités sur les traitements « des mélioidoses »

I- Antibiothérapie :

La mortalité d'une mélioïdose bactériémique est d'environ 40% grâce au traitement par antibiotiques alors qu'elle était de 85-95% auparavant. ^[55]

I-1. Spectres de résistances et de sensibilités :

Le **Tableau N°7** résume les antibiotiques auxquels *B. pseudomallei* est habituellement sensible ou résistant.

Tableau N°7 : Sensibilité et résistance de *Burkholderia pseudomallei* à différents antibiotiques ^{[56] [57]}

Habituellement SENSIBLES	Habituellement RESISTANTS
Tétracyclines	
Chloramphénicol	Macrolides : érythromycine, streptomycine, ...
Sulfamides : triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole : Bactrim [®]), sulfadiazine (Adiazine [®]), sulfafurazole	Ciprofloxacine
Novobiocine	Rifampicine
Kanamycine	Polymyxines
Uréidopénicillines : pipéracilline, mezlocilline (Baypen [®]), pipéracilline+tazobactam (Tazocilline [®])	Mécillinam
Carboxipénicillines : ticarcilline (Ticarpen [®]), ticarcilline+clavulanate (Claventin [®])	Aztréonam, ticarcilline (inconstant)
Carbapénèmes : imipénème (Tienam [®]), méropénème (Meronem [®])	Certains aminosides : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine
La plupart des céphalosporines de 3^{ème} génération : céfotaxime (Claforan [®]), latamoxef, céfopérazone (Céfobis [®]), ceftazidime (Fortum [®]), ceftriaxone (Rocéphine [®])	Certaines β-lactamines : pénicillines, C1G, C2G

Burkholderia pseudomallei est parfois sensible à l'association amoxicilline-acide clavulanique, ce qui est inhabituel dans le genre *Pseudomonas*. ^[58]

I-2. Mécanismes de résistance :

I-2.1. Résistance naturelle aux β-lactamines :

Elle est due à une β-lactamase et/ou une céphalosporinase sécrétées en faible quantité et fortement inhibées par l'acide clavulanique. ^[59]

I-2.2. Résistances acquises :

Elles sont relativement rares (8 cas/400) : ^[60]

- β -lactamines : 6,9% malades traités par ceftazidime, 4,8% malades traités par co-amoxiclav. Non croisée avec celle du chloramphénicol, des tétracyclines ou du cotrimoxazole. L'ajout d'un inhibiteur de β -lactamase (clavulanate, sulbactam) permet la chute de la CMI de 2 à 64 fois.
- Chloramphénicol : il existe une émergence classique de résistance en cours de traitement (croisée avec les tétracyclines et le cotrimoxazole).
- Cotrimoxazole : depuis plusieurs années, 80% des souches de *B. pseudomallei* dans certaines régions de Thaïlande y sont devenues résistantes.

Tableau N°8 : Pourcentages de souches résistantes de *B. pseudomallei* (à partir de 211 isolats cliniques à Bangkok en 1989) face à différents antibiotiques ^[61]

≈ 0% résistance	Imipénème, pipéracilline, amoxicilline-clavulanate, azlocilline, ticarcilline-clavulanate, ceftriaxone, céfotaxime
0,5 à 10%	Ceftazidime, tétracycline, aztréonam, ticarcilline, chloramphénicol
25 à 60%	Sulfaméthoxazole, kanamycine, céfuroxime, ciprofloxacine
> 94%	Amikacine, triméthoprime, gentamicine, nétilmicine, rifampicine

Il apparaît une probable contradiction entre la résistance au Bactrim[®] (évaluée par la méthode standard de diffusion) et la bonne réponse clinique au traitement relais oral par Bactrim[®]. La sensibilité de la méthode standard est de 53,5% et celle de la CMI de 84%. Le taux de faux résistants (évalués par la méthode standard de diffusion) est de 67,9% (81,4% dans une autre étude). La méthode des disques pourrait ne pas être fiable pour la détermination de la sensibilité du Bactrim[®] (fausses résistances). ^[62]

II- Traitement chirurgical :

L'aspiration est réalisée dans les localisations superficielles et bien individualisées (cutanées, musculaires, articulaires). ^{[1][24]}

Le drainage et le curetage chirurgical sont très employés et possibles dans la plupart des localisations abdominales, pulmonaires, prostatiques, osseuses, musculaires et cérébrales. Elles sont certainement souhaitables dans la plupart des cas mais aucune étude afin de juger leur nécessité n'a été réalisée. ^{[1][24]}

L'exérèse peut être indiquée lorsque les autres techniques ont été inefficaces ou s'il existe des lésions multiples, diffuses ou trop importantes. Il est possible de réaliser une pneumectomie (ou lobectomie), une néphrectomie, une splénectomie, une hépatolobectomie ou une prostatectomie. ^{[1][24]}

III- Protocoles thérapeutiques selon les formes cliniques :

L'antibiothérapie prolongée est indispensable. Récemment, certaines études suggèrent un traitement de 6 à 12 mois. Des doses insuffisantes, un traitement trop court ou pris de manière discontinue ont souvent provoqué des résistances et/ou des rechutes. ^[53]

III-1. Patient asymptomatique en zone d'endémie :

Pour un sujet porteur d'une sérologie faiblement positive, sans signe d'infection, l'abstention thérapeutique est de règle. ^{[1][24]}

III-2. Formes localisées :

Les patients ayant une mélioïdose localisée sont traités par l'association de deux antibiotiques pendant 30 jours (4 semaines) puis par cotrimoxazole ou co-amoxiclav pendant 60-150 jours (8-21 semaines). ^[40]

L'avantage de l'imipénème est caractérisé par un effet post antibiotique contre *B. pseudomallei*, possède un tropisme osseux important et a la possibilité d'être administré par voie SC ou IM. ^[63]

Les protocoles thérapeutiques recommandés au Laos (Hôpital Mahosot) pour les mélioïdoses localisées (1 site atteint et pas de bactériémie) sont des traitements oraux :

- chloramphénicol 40-50mg/kg/j (en 4 prises), 4 semaines + cotrimoxazole 10/50mg/kg/j (en 2 prises), 8-12 semaines + doxycycline 4mg/kg/j (en 1 prise), 8-12 semaines.
- ou co-amoxiclav 30/15mg/kg/j (en 3 prises) + amoxicilline 30mg/kg/j (en 3 prises), 20 semaines. ^[64]

Les abcès viscéraux et les collections purulentes doivent être évacués et certains auteurs proposent une antibiothérapie prolongée pendant 6 mois à 1 an. ^[53]

III-3. Bactériémies :

III-3.1. Traitement parentéral :

La durée du traitement parentéral minimum est de 15 jours ou prolongée jusqu'à amélioration clinique en fonction de la sévérité initiale. ^[65]

Les antibiotiques les plus actifs sont l'imipénème, la pipéracilline-tazobactam, la pipéracilline, la ceftazidime, la céfapérone, la ticarcilline-clavulanate et l'ampicilline-sulbactam. ^{[65][66]}

Les recommandations de l'Hôpital Mahosot (Laos) dans les mélioïdoses sévères sont les suivantes :

- Ceftazidime IV 120mg/kg/j (en 3 prises) 10 jours minimum
- ou co-amoxiclav IV 160mg/kg/j (en 6 prises) 10 jours minimum

puis traitement oral de maintien par chloramphénicol 40-50mg/kg/j (en 4 prises) 4 semaines + cotrimoxazole 10/50mg/kg/j (en 2 prises) 12-20 semaines + doxycycline 4mg/kg/j (en 1 prise) 12-20 semaines
ou co-amoxiclav 30/15mg/kg/j (en 3 prises) + amoxicilline 30mg/kg/j (en 3 prises) 20 semaines.^[64]

Tableau N°9 : Choix du traitement initial curatif

Choix du traitement parentéral	Molécules	Remarques
Première intention	Ceftazidime (120mg/kg/j) ^{[1] [56]} ^[67] ou imipénème (60mg/kg/j) ^{[1] [68]}	Ceftazidime éventuellement associée au triméthoprime-sulfaméthoxazole (8-40mg/kg/j) ^{[1] [56] [67] [68]}
Alternative 1	Céfopérazone-sulbactam (25mg/kg/j de chaque) + cotrimoxazole (avec 8mg/kg/j de triméthoprime) ^{[1] [56] [69]}	
Alternative 2	Co-amoxiclav (160mg/kg/j) ^{[1] [56]} ^[70]	Taux d'échec thérapeutique > à la ceftazidime

La persistance de la fièvre après plus d'une semaine de traitement est fréquente et ne correspond pas forcément à un échec thérapeutique. ^[56]

III-3.2. Traitement d'entretien :

Le traitement parentéral doit être relayé par un traitement *per os* (d'entretien) : **l'augmentation de la durée thérapeutique *per os* de 2 mois à 4 mois a permis la chute des récurrences de 23% à 10% des patients traités.** Le traitement conventionnel est le suivant : chloramphénicol (40mg/kg/j) + doxycycline (4mg/kg/j) + cotrimoxazole (triméthoprime 10mg/kg/j + sulfaméthoxazole 50mg/kg/j). ^{[55] [71]}

Le co-amoxiclav (amoxicilline 30mg/kg/j) est l'alternative de choix chez la femme enceinte et l'enfant. Il permet un taux de récurrences pour 16% des patients traités.

Dans une autre étude, le taux de rechute est de : ^[72]

- 36% si le co-amoxiclav est pris moins de 12 semaines (≈ 3 mois),
- 10% de rechutes si le co-amoxiclav est pris plus de 12 semaines
- 4,9% de rechutes si le traitement conventionnel est pris plus de 12 semaines.

De manière générale, la durée totale minimale du traitement devrait être de 12-20 semaines. ^[55]

La doxycycline et les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées en monothérapie. ^{[73] [74]}

Tableau N°10 : Récapitulatif des molécules utilisées dans le traitement de maintenance

Choix du traitement oral de maintenance	Molécules	Remarques
Traitement de référence	Chloramphénicol (100mg/kg/j) + doxycycline (4mg/kg/j) + triméthoprime-sulfaméthoxazole (12-60mg/kg/j) ^{[56] [68]}	Toxicité importante notamment hématologique Contre-indication chez la femme enceinte
Alternative 1 ^{ère} intention	Co-amoxiclav (750mg/8 H) ^{[71] [74]}	Éventuellement en association avec amoxicilline (500mg/8 H) ^{[71] [74]}
Alternatives en cours d'évaluation	Azithromycine+doxycycline ^[56] Doxycycline+cotrimoxazole ^{[75] [118]} Cotrimoxazole seul ^[75]	

IV- Traitements préventifs :

IV-1. Mesures collectives :

- La désinfection : s'il s'agit d'un milieu liquide, de nombreux désinfectants actifs sur *B. pseudomallei* sont disponibles (phénols, halogènes, tensio-actifs, ammoniums quaternaires). Sur un terrain en terre, il existe une quasi inefficacité des désinfectants. Les désinfectants (formol pour bâtiments, eau de Javel diluée pour sols et fumiers contaminés) sont limités aux locaux, aux sols d'écuries et aux terrains artificiels. ^[76]

- Mesures simples d'hygiène vétérinaires : ^{[1] [76] [77]}

- Réduction de la densité d'animaux dans les zones concernées afin de limiter les apports protéiques au sol qui pourraient favoriser la multiplication des bactéries.
- Hygiène des animaux, éliminer les eaux stagnantes et les bourbiers aux alentours.
- Abattage de tout animal porteur d'une mélioïdose, élimination des déjections et des cadavres d'animaux infectés.
- Surveiller les animaux nouvellement arrivés avant leur incorporation dans un troupeau.
- Surveillance draconienne des importations d'animaux sauvages (quarantaine jusqu'à connaissance des résultats de 2 sérologies réalisées à 15 jours d'intervalle ou de la réaction possible à l'IDR à la whitmorine).

- Les mesures à prendre sur la viande, les organes et le lait d'animaux à réaction positive prêtent à discussion car on sait que la contamination par voie digestive est possible.

IV-2. Mesures individuelles : ^{[1][53]}

- Toute blessure ouverte doit être couverte (pansement, vêtements hydrophobes). Le port de bottes et de gants est recommandé si un contact avec un sol détrempe ou de l'eau (riziculteurs) doit se faire.

- Toute blessure en zone d'endémie doit être désinfectée immédiatement en utilisant un ammonium quaternaire.

- Perspective d'une antibioprophylaxie (essais chez la souris) : la ciprofloxacine ou la doxycycline en prévention avant inoculation de *B. pseudomallei* a été étudiée. Certains antibiotiques ciblés sur les bactéries intracellulaires (doxycycline) pourraient s'avérer intéressants en chimioprophylaxie vis-à-vis de plusieurs infections parasitaires ou bactériennes (paludisme, leptospirose, mélioïdose). Mais des études restent à conduire chez l'homme. ^[78]

IV-3. Perspectives : un vaccin ?

IV-3.1. Vaccination passive :

L'utilisation d'un Ac monoclonal spécifique de l'unité tétrasaccharidique des lipopolysaccharidiques permet une diminution significative de la charge bactérienne dans différents organes des souris contaminées. Mais aucun test chez l'homme n'a été fait. ^{[1][79]}

IV-3.2. Essais de vaccinations actives : ^{[1][80][81][82]}

Les capsules étant de bonnes cibles pour les vaccins bactériens, il faut démontrer d'abord que les anticorps de capsule de groupe 3 soient protecteurs et que ces anticorps protecteurs soient induits par la vaccination.

Les principales cibles sont :

- La portion polysaccharidique du lipopolysaccharide (LPS) + protéine flagelle. Cependant, si l'on pouvait ne garder que la portion polysaccharidique du LPS sans le composant toxique (lipide A) conjuguée à une protéine du flagelle, on pourrait éviter les effets secondaires toxiques du LPS tout en maintenant l'avantage d'une réponse protectrice contre le polysaccharide. ^[81]

- L'Ag LPS II qui serait protecteur contre la mélioïdose fatale. Il aurait été retrouvé à des taux significativement plus élevés chez les sujets ayant survécu à une mélioïdose par rapport à ceux ayant succombé. ^[82]

Quatrième Partie

Conclusion

Bien que la mélioïdose soit une pathologie rare en Europe, elle fait partie des diagnostics différentiels de fièvre du retour chez tout voyageur provenant d'Asie du Sud-est ou d'Australie du Nord. *Burkholderia pseudomallei* avait été introduit en France dans les années 1970 et avait persisté quelques années en particulier dans les champs de course et hippodromes avant de disparaître. Il n'est pas impossible que les foyers ayant existé ne soient toujours présents ou qu'ils ne puissent se réactiver un jour.

L'évocation du diagnostic est rendue difficile par le caractère aspécifique des symptômes. La mélioïdose peut en effet prendre le masque de nombreuses infections bactériennes. L'augmentation de l'incidence des cas en Asie du Sud-est doit impliquer une vigilance accrue vis-à-vis de cette maladie. Cependant, le risque est majeur principalement chez les sujets ayant eu une exposition importante à la bactérie et porteurs d'un ou plusieurs facteurs favorisants (diabète, néphropathie chronique, corticothérapie au long cours, ...).

La contamination s'effectue par voie transcutanée voire par voie digestive ou aérienne avec une recrudescence de l'infection en période de mousson.

L'isolement de la bactérie est aisé. Cependant, le microbiologiste doit être orienté par l'anamnèse pour favoriser son identification. Un microbiologiste non expérimenté dans la reconnaissance de cette bactérie pourra la confondre avec une bactérie faisant partie des diagnostics différentiels.

La forme bactériémique impose la mise en route d'une antibiothérapie parentérale adaptée précoce relayée par voie orale prolongée à cause d'un taux de mortalité élevé et de récurrences fréquentes.

L'antibiothérapie doit être obligatoirement guidée par l'antibiogramme. La ceftazidime ou l'imipénème sont les traitements de choix.

La prophylaxie est essentiellement fondée sur les mesures de surveillance et de dépistage des mélioïdoses animales et humaines. Les échanges commerciaux d'animaux de provenances diverses pouvant être une source de contamination mettent à l'épreuve la vigilance sanitaire.

Burkholderia pseudomallei ainsi que d'autres bactéries telluriques comme *Burkholderia mallei* (agent de la morve), *Burkholderia cepacia*, *Bacillus anthracis* (agent du charbon ou anthrax) et *Francisella tularensis* (agent de la tularémie) mettent à l'épreuve cette vigilance. Ces bactéries pourraient faire l'objet d'une utilisation comme armes biologiques en temps de guerre ou lors d'attaques terroristes. ^{[1][83]}

-
- ¹ LAGUE N. (Thèse de doctorat en médecine générale) « La Mélioïdose : Actualités et Perspectives. A propos d'un cas chez un voyageur. » (2003 à Bordeaux)
- ² DANCE D.A.B. "Meloidosis: the Tip of the Iceberg?" Clin. Microbiol. Rev., 1991;4:52-60
- ³ KRISHNASWAMY C.S. "Morphia injector's septicaemia." Indian Med. Gaz., 1917;52:296-299
- ⁴ DANCE D.A.B. "Meloidosis as an Emerging Global Problem." Acta Tropica, 2000;74:115-119
- ⁵ DODIN A. « Actualité de la mélioïdose. » Rec. Med. Vét. Ec. Alfort, 1976;152:285-288
- ⁶ GALIMAND M. & DODIN A. « Le Point sur la Mélioïdose dans le Monde. » Bull. Soc. Pathol. Exot., 1982;75:375-383
- ⁷ PARRY C.M., WUTHIEKANUN V., NGUYEN THI TUYET HOA, TO SONG DIEP, LE THI THU THAO, PHAM VAN LOC, WILLS B.A., WAIN J., TRAN TINH HIEN, WHITE N.J., FARRAR J.J. "Meloidosis in Southern Vietnam: Clinical Surveillance and Environmental Sampling." Clin. Infect. Dis., 1999;29:1323-1326
- ⁸ NOUVEL J., DODIN A., DEMONTOY M.C., CHOVE M.A. « La mélioïdose à la ménagerie du Jardin des Plantes de Paris. » Bull. Acad. Vét. De France, 1976;49:223-230
- ⁹ LEELARASAMEE A., TRAKULSOMBOON S., KUSUM M., DEJSIRILERT S. "Isolation rates of *Burkholderia pseudomallei* among the four regions Thailand." Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 1997;28:107-113
- ¹⁰ CHAOWAGUL W., WHITE N.J., DANCE D.A.B. "Meloidosis: a major cause of community-acquired septicaemia in Northeastern Thailand." J. Infect. Dis., 1989;159:890-899
- ¹¹ TRAKULSOMBOON S., VUDDHAKUL V., THARAVICHITKUL P., NA-GNAM N., SUPUTTAMONGKOL Y., THAMLIKITKUL V. "Epidemiology of Arabinose Assimilation in *Burkholderia pseudomallei* Isolated from Patients and Soil in Thailand." Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 1999;30:756-759
- ¹² LEELARASAMEE A. "Meloidosis in southeast Asia." Acta Tropica, 2000;74:129-132
- ¹³ CURRIE B.J., FISHER D.A., HOWARD D.M., BURROW J.N.C., SELVANAYAGAM S., SNELLING P.L., ANSTEY N.M., MAYO M.J. "The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New Guinea." Acta Tropica, 2000;74:121-127
- ¹⁴ DANCE D.A.B. "Ecology of *Burkholderia pseudomallei* and the Interactions between Environmental *Burkholderia* spp. and Human-Animal Hosts." Acta Tropica, 2000;74:159-168
- ¹⁵ TONG S., YANG S., LU Z., HE W. "Laboratory investigation of ecological factors influencing the environmental presence of *Burkholderia pseudomallei*." Microbiol. Immunol., 1996;40:451-453
- ¹⁶ INGLIS T.J., GARROW S.C., HENDERSON M., CLAIR A., SAMPSON J., OREILLY L., CAMERON B. "*Burkholderia pseudomallei* Traced to Water Treatment Plant in Australia." Emerging Infect. Dis., 2000;6:56-59
- ¹⁷ MAC CORMICK J.B., SEXTON D.J., MAC CURRAY J.G., CAREY E., HAYES P., FELDMAN R.A. "Human-to-human transmission of *Pseudomonas pseudomallei*." Ann. Intern. Med., 1975;83:512-513
- ¹⁸ SCHLECH W.F., TURCHIK J.B., WESTLAKE R.E. "Laboratory-acquired infection with *Pseudomonas pseudomallei* (Meloidosis)." N. Engl. J. Med., 1981;305:1133-1135
- ¹⁹ PUTUCHEARY S.D., PARASAKTHI N., LEE M.K. "Septicaemic melioidosis: a review of 50 cases from Malaysia." Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1992;86:683-685
- ²⁰ WANACHIWANAWIN W. "Infections in E- β Thalassemia." J. Pediatric Hematol. Oncol., 2000;22:581-587

-
- ²¹ CURRIE B.J., FISHER D.A., HOWARD D.M., BURROW N.C., LO D., SELVANAYAGAM S., ANSTEY N.M., HUFFAM S.E., SNELLING P.L., MARKS P.J., STEPHENS D.P., LUM G.D., JACUPS S.P., KRAUSE V.L. "Endemic Melioidosis in Tropical Northern Australia: A 10-Year Prospective Study and Review of the Literature." *Clin. Infect. Dis.*, 2000;31:981-986
- ²² SUPUTTAMONGKOL Y., CHAOWAGUL W., CHETCHOTISAKD P., LERTPATANASUWUN N., INTARANONGPAI S., RUCHUTRAKOOOL T., BUDHSARAWONG D., MOOTSIKAPUN P., WUTHIEKANUN V., TEERAWATASOOK N., LULITANOND A. "Risk Factors for Melioidosis and Bacteriemic Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1999;29:408-413
- ²³ HOVETTE P., AUBRON C. (Livre) « Encyclopédie médico-chirurgicale : Maladies Infectieuses » Mélioiïdose 8-036-C-10, 1-8
- ²⁴ GRUDET STEPHANE (Thèse de doctorat en médecine) « La mélioiïdose : observation d'une maladie rare. » (1997 à Caen)
- ²⁵ EVERETT E.D., NELSON R.A. "Pulmonary Melioidosis: Observations in Thirty-Nine Cases." *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1975;112:331-340
- ²⁶ PERRET J.L., VIDAL D., THIBAUT F. « La Mélioiïdose Pulmonaire. » *Rev. Pneumol. Clin.*, 1998;54:365-372
- ²⁷ TAN A.P.A., PUI M.H., TAN L.K.A. "Imaging patterns in melioidosis." *Austr. Radiol.*, 1995;39:260-264
- ²⁸ VATCHARAPREECHASAKUL T., SUPUTTAMONGKOL Y., DANCE D.A.B., CHAOWAGUL W., WHITE N.J. "*Pseudomonas pseudomallei* Liver Abscesses: A Clinical, Laboratory, and Ultrasonographic Study." *Clin. Infect. Dis.*, 1992;14:412-417
- ²⁹ WIBULPOLPRASERT B., DHIENSIRI T. "Visceral Organ Abscesses in Melioidosis: Sonographic Findings." *J. Clin. Ultrasound*, 1999;27:29-34
- ³⁰ CURRIE B.J., FISHER D.A., HOWARD D.M., BURROW J.N.C. "Neurological Melioidosis." *Acta Tropica*, 2000;74:145-141
- ³¹ CHOTMONGKOL V., SUKEEPAISARNCHAROEN W. "*Burkholder* Meningitis." *J. Med. Assoc. Thai.*, 1996;79:263-266
- ³² KOH K.B.H. "Melioidosis Presenting as Epididymo-Orchitis." *Singapore Med. J.*, 1995;36:446
- ³³ WILAIRATANA P., LOOAREESUWAN S. "Melioidotic otitis media." *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1994;25:776-777
- ³⁴ SIRIPANTHONG S., TEERAPANTUWAT S., PRUGSANUSAK W., SUPUTTAMONGKOL Y., VIRIYASITHAVAT P., CHAOWAGUL W., DANCE D.A.B., WHITE N.J. "Corneal Ulcer Caused by *Pseudomonas pseudomallei*: Report of Three Cases." *Rev. Inf. Dis.*, 1991;13:335-337
- ³⁵ PATEL M.A., SCHMOKER J.D., MOSES P.L., ANEES R., D'AGOSTINO R. "Mycotic arch aneurysm and aorto-esophageal fistula in a patient with melioidosis." *Ann. Thorac. Surg.*, 2001;71:1363-1365
- ³⁶ LEE S.C., LING T.S., CHEN J.C., HUANG B.Y., SHEIH W.B. "Melioidosis with Adrenal Gland Abscess." *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1999;61:34-36
- ³⁷ OSTERASS G.R., HARDMAN J.M., BASS J.W., WILSON C. "Neonatal Melioidosis." *Am. J. Dis. Child.*, 1971;122:446-448
- ³⁸ PONGRITHSUKDA V., SIMAKACHRON N., PIMDA J. "Childhood melioidosis in Northern Thailand." *Southeast Asian Trop. Med. Public Health*, 1988;19:309-316

-
- ³⁹ LUMBIGANON P., VIENGNONDHA S. "Clinical manifestations of melioidosis in children." *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995;14:136-140
- ⁴⁰ LEELARASAMEE A., BOVORNKITTI S. "Melioidosis: Review and Update." *Rev. Infect. Dis.*, 1989;11:413-425
- ⁴¹ TIANGPITAYAKORN C., SONGSIVILAI S., PIYASANGTHONG N., DHARAKUL T. "Speed of Detection of *Burkholderia pseudomallei* in Blood Cultures and its Correlation with the Clinical Outcome." *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997;57:96-99
- ⁴² SIMPSON A.J.H., DANCE D.A.B., WUTHIEKANUN V., WHITE N.J. "Serum Bactericidal and Inhibitory Titres in the Management of Melioidosis." *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000;45:123-127
- ⁴³ SMITH M.D., SUPUTTAMONGKOL Y., CHAOWAGUL W., ASSICOT M., BOHUON C., PETITJEAN S., WHITE N.J. "Elevated Serum Procalcitonin Levels in Patients with Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1995;20:641-645
- ⁴⁴ CHAOWAGUL W., SUPUTTAMONGKOL Y., DANCE D.A.B., RAJCHANUVONG A., PATTARA-ARECHACHAI J., WHITE N.J. "Relapse in Melioidosis: Incidence and Risk Factors." *J. Infect. Dis.*, 1993;168:1181-1185
- ⁴⁵ VADIVELU J., PUTHUCHEARY S.D., DRASAR B.S., DANCE D.A.B., PITT T.L. "Stability of Strain Genotypes of *Burkholderia pseudomallei* from Patients with Single and Recurrent Episodes of Melioidosis." *Trop. Med. Intern. Health*, 1998;Vol.3, No 7:518-521
- ⁴⁶ MURALI R., GANESH A., JESUDASON M., MATHEW R.K., DATE A. "Surat'94: Was it Melioidosis? – Interesting Observations from the First Case of Imported Melioidosis in India." *J. Assoc. Phys. India*, 1996;44:218-219
- ⁴⁷ CHONG C.Y., LAM M.S. "Case Report and Review of *Chromobacterium* Sepsis: a Gram-Negative Sepsis Mimicking Melioidosis." *Singapore Med. J.*, 1997;38:263-265
- ⁴⁸ YABUUCHI E., KOSAKO Y., OYAIZU H., YANO I., HOTTA H., HASHIMOTO Y., EZAKI T., ARAKAWA M. "Proposal of *Burkholderia* gen. nov. and transfer of seven species of the genus *Pseudomonas* homology group II to the new genus, with the type species *Burkholderia cepacia* (PALLERONI and HOLMES, 1981) comb. nov.." *Microbiol. Immunol.*, 1992;36:1251-1275
- ⁴⁹ PUTHUCHEARY S. D., VADIVELU J., CE-CILE C., KUM-THONG W., ISMAIL G. "Electron Microscopic Demonstration of Extracellular Structure of *Burkholderia pseudomallei*." *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996;54:313-314
- ⁵⁰ LAVILLE DOMINIQUE (Thèse de doctorat en pharmacie) « Importance actuelle de la mélioiidose en France : étude bactériologique et épidémiologique de l'agent responsable : *Pseudomonas pseudomallei*. » (1984 à Montpellier I)
- ⁵¹ TANPHAICHITRA D. "Tropical Disease in the Immunocompromised host: Melioidosis and Pythiosis." *Rev. Inf. Dis.*, 1989;11:S1629-S1643
- ⁵² SMITH M.D., ANGUS B.J., WUTHIEKANUN V., WHITE N.J. "Arabinose Assimilation Defines a Nonvirulent Biotype of *Burkholderia pseudomallei*." *Infect. Imm.*, 1997;65:4319-4321
- ⁵³ SANFORD J.P. "*Pseudomonas* species (including Melioidosis and glander)", p. 2003-2006 in MANDELL G.L., BENNETT J.E., DOLIN R. (ed.), "Principles and practice of infectious diseases", 4th ed.-Vol.2, New York, 1995
- ⁵⁴ DANCE D.A.B., WUTHIEKANUN V., NAIGOWIT P., WHITE N.J. "Identification of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice: use of simple screening tests and API 20NE." *J. Clin. Pathol.*, 1989;42:645-648

-
- ⁵⁵ RAJCHANUVONG A., CHAOWAGUL W., SUPUTTAMONGKOL Y., SMITH M.D., DANCE D.A.B., WHITE N.J. "A Prospective Comparison of Co-Amoxiclav and the Combination of Chloramphenicol, Doxycycline, and Co-Trimoxazole for the Oral Maintenance Treatment of Melioidosis." *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1995;89:546-549
- ⁵⁶ CHAOWAGUL W. "Recent Advances in the Treatment of Severe Melioidosis." *Acta Tropica*, 2000;74:133-137
- ⁵⁷ ASHDOWN L.R. "*In vitro* Activities of the Newer β -Lactam and Quinolone Antimicrobial Agents against *Pseudomonas pseudomallei*." *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1988;32:1435-1436
- ⁵⁸ PHILIPPON A. « Quelques bacilles à gram négatif aérobies stricts non fermentaires et sensibilité aux antibiotiques. » *Lett. Infectiologie*, 1995;10:619-630
- ⁵⁹ LIVERMORE D.M., CHAU P.Y., WONG A.I.W., LEUNG Y.K. " β -Lactamase of *Pseudomonas pseudomallei* and its contribution to antibiotic resistance." *J. Antimicrob. Chemother.*, 1987;20:313-321
- ⁶⁰ DANCE D.A.B., WUTHIEKANUN V., CHAOWAGUL W. "Development of resistance to ceftazidime and co-amoxiclav in *Pseudomonas pseudomallei*." *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991;28:321-324
- ⁶¹ DANCE D.A.B., WUTHIEKANUN V., CHAOWAGUL W. "The antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas pseudomallei*: emergence of resistance *in vitro* and during treatment." *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989;24:295-309
- ⁶² LUMBIGANON P., CHETCHOTISAKD P., THINKHAMROP B., TATTAWASATRA U., WONGRATANACHEEWIN S. "Comparison Between the Antimicrobial Susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* to Trimethoprim-Sulfamethoxazole by Standard Disk Diffusion Method and by Minimal Inhibitory Concentration Determination." *J. Med. Assoc. Thai.*, 2000;83:856-860
- ⁶³ WALSH A.L., SMITH M.D., WUTHIEKANUN V., WHITE N.J. "Postantibiotic effects and *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*: evaluation of current treatment." *Antimicrob. Agents Chemoter*, 1995;39:2356-2358
- ⁶⁴ PHETSOUVANH R., THAMMAVONG C., SYHAVONG B., PHONGMANY S., NEWTON P., MAYXAY M., RAMSAY A., WHITE N.J. "Issue No. 1:January 2001" *Mahosot Microbiol. Rev.*, 2001
- ⁶⁵ SOOKPRANEE M., BOONMA P., SUSAENGRAT W., BHURIPANYO K., PUNYAGUPTA S. "Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for the treatment of severe melioidosis." *Antimicrob. Agents Chemother*, 1992;36:158-162
- ⁶⁶ SIMPSON A.J.H., WHITE N.J. "Combination Antibiotic Therapy for Severe Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1999;28:410
- ⁶⁷ WHITE N.J., DANCE D.A.B., CHAOWAGUL W. "Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime." *Lancet*, 1989;2:697-701
- ⁶⁸ SAMUEL M., TI T.Y. "Interventions for treating melioidosis." *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001;2:CD001263
- ⁶⁹ CHETCHOTISAKD P., PORRAMATIKUL S., MOOTSIKAPUN P., ANUNNATSIRI S., THINKAMROP B. "Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Cefoperazone-Sulbactam Plus Cotrimoxazole versus Ceftazidime Plus Cotrimoxazole for the Treatment of Severe Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 2001;33:29-34
- ⁷⁰ SUPUTTAMONGKOL Y., RAJCHANUVONG A., CHAOWAGUL W., DANCE D.A., SMITH M.D., WUTHIEKANUN V. "Ceftazidime vs. Amoxicillin/Clavulanate in the Treatment of Severe Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1994;19:846-853

-
- ⁷¹ SUPUTTAMONGKOL Y., DANCE D.A.B., CHAOWAGUL W., WATANAGOON Y., WUTHIEKANUN V., WHITE N.J. "Amoxycillin-clavulanic acid treatment of melioidosis." *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1991;85:672-675
- ⁷² SAUERWEIN R.W., LAMMERS J.W., HORREVORTS A.M. "Ceftazidime Monotherapy for Pulmonary Melioidosis in a Traveler Returning from Thailand." *Chest*, 1992;101:555-557
- ⁷³ CHAOWAGUL W., SUPUTTAMONGKOL Y., SMITH M.D., WHITE N.J. "Oral Fluoroquinolones for Maintenance Treatment of Melioidosis." *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997;91:599-601
- ⁷⁴ CHAOWAGUL W., SIMPSON A.J.H., SUPUTTAMONGKOL Y., SMITH M.D., ANGUS B.J., WHITE N.J. "A Comparison of Chloramphenicol, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, and Doxycycline with Doxycycline Alone as Maintenance Therapy for Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1999;29:375-380
- ⁷⁵ CURRIE B., HOWARD D., THE N.G., WITHNALL K., MERIANOS A. "The 1990-1991 outbreak of melioidosis in the Northern Territory of Australia: clinical aspects." *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1993;24:436-443
- ⁷⁶ LAVILLE DOMINIQUE (Thèse de doctorat en pharmacie) « Importance actuelle de la mélioiïdose en France : étude bactériologique et épidémiologique de l'agent responsable : *Pseudomonas pseudomallei*. » (1984 à Montpellier I)
- ⁷⁷ DODIN A. « Actualité de la mélioiïdose. » *Rec. Med. Vét. Ec. Alfort*, 1976;152:285-288
- ⁷⁸ RUSSELL P., ELEY S.M., ELLIS J., GREEN M., BELL D.L., KENNY D.J., TITBALL R.W. "Comparison of efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental melioidosis and glanders." *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000;45:813-818
- ⁷⁹ DESHAZER D., BRETT P.J., WOODS D.E. "The Type II O-Antigenic Polysaccharide Moiety of *Burkholderia pseudomallei* Lipopolysaccharide is Required for Serum Resistance and Virulence." *Molec. Microbiol.*, 1998;30:1081-1100
- ⁸⁰ LINDSAY J.A. "Capsule essential for fatal tropical disease pathogen." *Trends Molec. Med.*, 2001;7:99
- ⁸¹ BRETT P.J., WOODS D.E. "Pathogenesis of and Immunity to Melioidosis." *Acta Tropica*, 2000;74:201-210
- ⁸² CHARUCHAIMONTRI C., SUPUTTAMONGKOL Y., NILAKUL C., CHAOWAGUL W., CHETCHOTISAKD P., LERTPATANASUWUN N., INTARANONGPAI S., BRETT P.J., WOODS D.E. "Antilipopolysaccharide II: an Antibody Protective Against Fatal Melioidosis." *Clin. Infect. Dis.*, 1999;29:813-818
- ⁸³ HOFFMAN D. "Deadly Germs from Cold War." *The Washington Post*, 2000:p.A24