

Synthèse

La mélioïdose : une maladie tropicale en quête de reconnaissance

Valade E, Thibault FM, Biot FV, Vidal DR

Unité de Bactériologie / UMR-MD1, Institut de Recherche Biomédicale des Armées / CRSSA, La Tronche

Med Trop 2009 ; **69** : 437-445

RÉSUMÉ • La mélioïdose est une maladie humaine et animale. L'agent responsable est *Burkholderia pseudomallei*, une bactérie à coloration de Gram négative de l'environnement hydrotellurique. La mélioïdose est endémique en zone tropicale, notamment en Asie du Sud-est et en Australie du Nord et sporadique dans de nombreux pays. Les manifestations cliniques de cette maladie sont polymorphes et peuvent se présenter sous la forme d'une septicémie aiguë, d'un tableau pulmonaire isolé, de lésions chroniques granulomateuses ou sous une forme asymptomatique à sérologie positive. Comme il n'existe pas de vaccin, le traitement de la mélioïdose est délicat car la bactérie est naturellement résistante à un très grand nombre d'antibiotiques et les récurrences sont fréquentes. *B. pseudomallei* appartient ainsi aux agents de classe 3 et compte tenu de sa haute virulence par voie respiratoire, des difficultés de prise en charge thérapeutique et de l'absence de vaccin, cette bactérie est considérée comme un agent potentiel du risque biologique provoqué.

MOTS-CLÉS • mélioïdose, *Burkholderia pseudomallei*.

MELIOIDOSIS: AN EMERGING TROPICAL DISEASE

ABSTRACT • Melioidosis is an infection affecting both human and animal health. The causative agent is *Burkholderia pseudomallei*, a Gram-negative soil bacterium. Melioidosis is endemic in tropical areas of Southeast Asia and Northern Australia, and sporadic in many other countries. Clinical presentation is variable ranging from acute septicemia, isolated pulmonary infection, or chronic granulomatous lesions to asymptomatic forms with positive serology. There is no vaccine and treatment is difficult because *B. pseudomallei* is resistant to a wide range of antibiotics. Relapses are common. *B. pseudomallei* is listed as a biological risk class 3 and considered as a potential bioterrorism agent due to its high virulence by inhalation, to the difficulty of treatment, and to the lack of vaccine.

KEY WORDS • Melioidosis. *Burkholderia pseudomallei*.

En 1912, en Birmanie, le Major A. Whitmore de l'Indian Medical Service isole un bacille, alors inconnu, à partir de pus prélevés sur des abcès caséux développés chez des patients morphinomanes. A l'époque ce bacille fut nommé *Bacillus pseudomallei* car les lésions observées présentaient des similitudes avec celles provoquées par l'agent de la morve alors dénommé *Bacillus mallei* (1). Il fut ensuite régulièrement isolé et identifié à partir de cas humains, de petits rongeurs, de chevaux, de bovidés, de chiens et même d'une chèvre. En 1937, la nature tellurique du bacille de Whitmore fut démontrée, ce qui constitua une donnée essentielle pour la compréhension de l'épidémiologie de la maladie (2). Puis, la bactérie fut isolée sur tous les continents chez des hommes ou des animaux et dans l'environnement hydrotellurique (3). Des cas humains sporadiques seront ensuite décrits, une première fois

après la seconde guerre mondiale (4) et plus tard chez des vétérans français de la guerre d'Indochine (une centaine environ) et chez des vétérans américains (343 cas dont 36 décès) (5). L'épisode du Jardin des Plantes de Paris en 1975 fit connaître cette bactérie en France. Le bacille de Whitmore fut alors isolé à partir de prélèvements effectués sur un cheval de Prjewalski. Ce cheval aurait été contaminé par un panda, cadeau du président Mao Ze Dong au président Pompidou (6). Trois ouvriers du Jardin des Plantes furent atteints (7). Nombre de haras et clubs hippiques du pays furent ensuite contaminés à partir du fumier provenant du Jardin des Plantes (8, 9). Les excréments équins contaminèrent ainsi de nombreuses espèces animales y compris la terre des champignons parisiennes. On constata alors une séroconversion chez de nombreux palefreniers, mais sans développement de la maladie. C'est dans ce contexte que la mélioïdose devint une maladie du domaine vétérinaire. On s'est alors aperçu que de nombreux animaux étaient infectés et ce, tout particulièrement en Australie du Nord (10). Mais elle resta considérée comme une maladie rare chez l'homme, ne touchant

que les patients présentant un terrain débilisé particulier (diabète) (11).

Ce n'est que depuis une vingtaine d'années que cette infection est devenue un important problème de santé publique en Malaisie, à Singapour, en Thaïlande et dans le Nord de l'Australie. De plus, sa répartition s'étend dans le monde touchant notamment le Brésil, Madagascar et l'île de La Réunion et de nombreux cas ont été décrits après le tsunami de 2004, notamment en Thaïlande et en Indonésie.

Epidémiologie

Le nombre de cas avérés est vraisemblablement inférieur à la réalité, du fait du polymorphisme des formes cliniques, de l'absence de moyens de diagnostic dans certains pays émergents, et de la non sensibilisation dans les pays industrialisés.

Répartition géographique

Il est possible de classer les pays en deux groupes en fonction de la fréquence des isolements de cas : les zones endé-

• Correspondance : evalade@crssa.net
• Article reçu le 25/09/09, définitivement accepté le 2/10/2009.

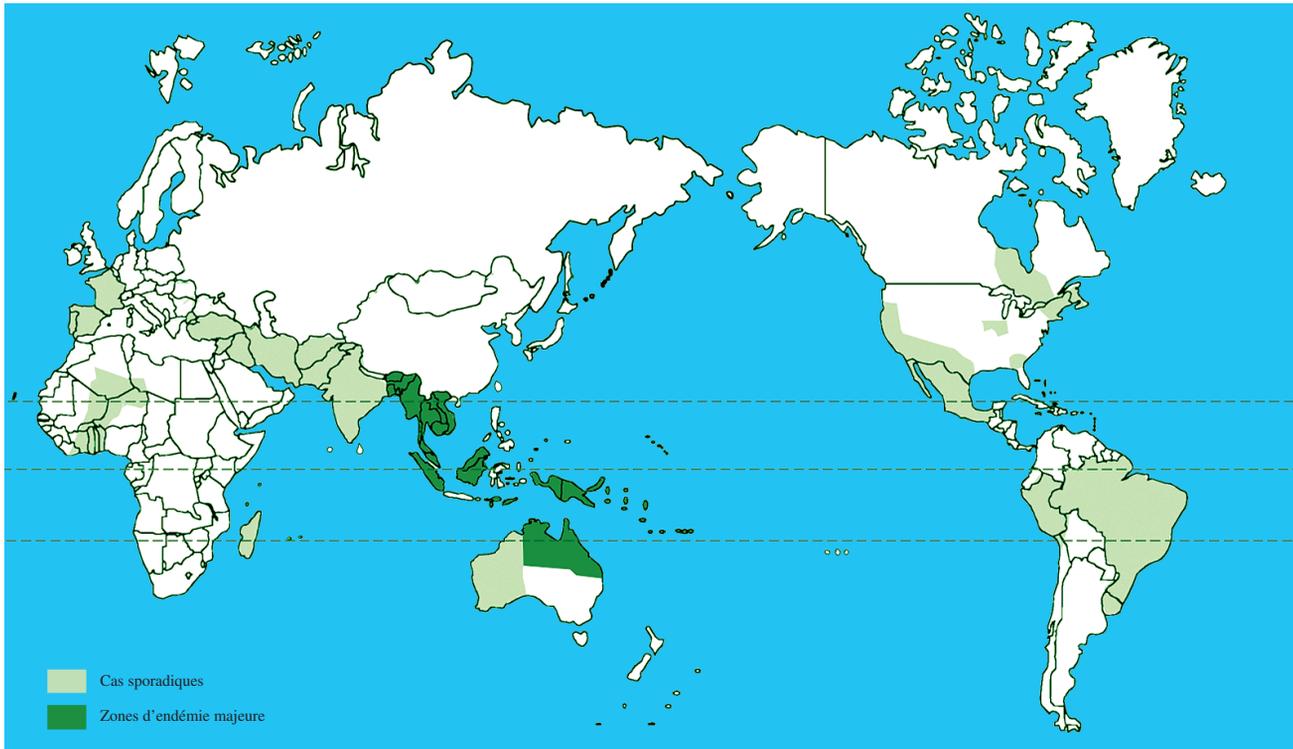


Figure 1. Répartition mondiale de la mélioiïdose.

miques de l'Asie du Sud-est, notamment la Malaisie, la Thaïlande et Singapour, ainsi que l'Australie du Nord, et les zones non endémiques comme Hong Kong, Hawaii, les Iles Fidji, Haïti, Porto Rico, l'Amérique du Nord, l'Amérique Centrale, l'Amérique du Sud, l'Afrique, Madagascar, l'Inde, la Chine, l'Iran, et la France (Fig. 1).

Nous pouvons estimer que la mélioiïdose représente 20 % des cas de septicémies acquises dans le Nord-Est de la Thaïlande (11). De plus en plus de cas sont maintenant décrits en Chine du Sud, à Taiwan, et dans le sud de l'Inde. Ces régions possèdent de plus, une densité de population très élevée, ce qui pourrait favoriser la dissémination interhumaine. Des études sérologiques ont montré qu'en Thaïlande, 25 % des enfants de moins de 4 ans, présentaient une séroconversion, dès lors qu'ils étaient en contact avec les sols et l'eau (12). L'exposition à la bactérie survient fréquemment durant la culture du riz, celle-ci représentant l'essentiel de l'agriculture de ces différentes régions d'Asie du Sud-est. Paradoxalement, si la majorité de la population présente des anticorps contre *B. pseudomallei*, ceux-ci ne sont pas protecteurs (11). La maladie est le plus souvent le fruit d'une baisse des défenses de l'organisme d'un côté et d'une inoculation massive de bactéries de l'autre.

En France, cette maladie fut rencontrée dans les années 1950 parmi les militaires ayant participé aux combats en Indochine, parmi lesquels une centaine de cas de mélioiïdose a été décrite (13).

En dehors de ces cas et de trois cas humains de l'épisode du Jardin des Plantes, d'autres cas sporadiques ont ensuite été décrits à La Réunion, en Martinique et en Guadeloupe (3, 14). Depuis ces dix dernières années, une dizaine de cas ont été répertoriés en France, tous faisant suite à

des voyages dans des zones d'endémie (15). Plus récemment des cas ont été identifiés à La Réunion et auraient pour origine Madagascar.

Réservoir

B. pseudomallei est un bacille de l'environnement hydrotellurique capable de persister très longtemps dans le milieu extérieur, et pour lequel aucun réservoir n'a été réellement identifié (Fig. 2).



Figure 2. Isolement possible de *B. pseudomallei* dans les rizières même durant la saison sèche. © FM Thibault.

La mélioïdose : une maladie tropicale en quête de reconnaissance

Tous les êtres vivants infectés sont capables de constituer un réservoir plus ou moins intermittent de germes, à l'occasion d'un épisode infectieux (16). Les crachats, le pus, les déjections, les urines, les fèces, le lait, les sécrétions prostatiques, les lésions cutanées et les lésions profondes fistulisées sont riches en bacille de Whitmore. Là où meurt un animal infecté, le germe est retrouvé en abondance dans le sol. De plus, *B. pseudomallei* est très résistante aux conditions environnementales, ce qui contribue à véhiculer cette bactérie. Le bacille de Whitmore est ainsi capable de se maintenir au moins 12 mois dans le sol de zones exemptes d'animaux porteurs. Il est également apte à survivre pendant des périodes de 36 à 48 mois dans différents prélèvements de terre ou d'eau boueuse, conservées à la température du laboratoire, voire trois ans dans des eaux boueuses conservées à 4 °C à l'obscurité (Dodin communication personnelle). Il est cependant très sensible aux ultra-violet (17).

Transmission

Les deux principaux modes de contamination sont :

- l'infection de plaies souillées par de la terre (11) ;
- l'inhalation de poussières contaminées (18).

Des voies secondaires de contamination existent par voie sexuelle, de la mère à l'enfant (19), par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages (*Xenopsylla cheopis*, *Aedes aegypti*) (20), par ingestion.

Par ailleurs, la contamination de l'homme par l'animal est rare, mais elle peut survenir par le biais de la manipulation de carcasses contaminées (21). Les cas de transmission inter-animale sont également très rares.

Il reste cependant quelques zones d'ombre quant à la transmission, notamment chez les travailleurs des rizières. En effet, les riziculteurs sont porteurs de nombreuses coupures et d'abrasions cutanées, et même en restant à longueur de journées au contact du bacille de Whitmore dans l'eau, ils ne développent pas pour autant une maladie active. Mais si toutefois le terrain devient propice, la maladie peut se développer. Les mécanismes à l'origine de cette résistance de l'individu face à des petites inoculations répétées, demeurent encore inconnus.

Quoiqu'il en soit, le risque de développer une maladie est proportionnel à la concentration de l'organisme dans le

sol et à la réceptivité du sujet. De plus, il est certain que l'on détecte la plupart des cas pendant la saison des pluies. Il existe en effet une véritable corrélation entre le niveau des pluies et le nombre de cas avérés (22).

Hôte

B. pseudomallei peut infecter l'homme et pratiquement tous les mammifères domestiques ou sauvages, les oiseaux et les reptiles (16). Néanmoins, les animaux à sang froid sembleraient moins réceptifs.

Facteurs de risque

Des facteurs de risque sont associés au développement de la mélioïdose et à la gravité de son tableau clinique. Les conduites addictives (toxicomanie avec injections, alcoolisme chronique), les infections rénales chroniques, les déficits immunitaires et le diabète sont maintenant identifiés comme des facteurs de risque. Parmi ceux-ci, le diabète constitue le facteur majeur de prédisposition. Il est retrouvé chez plus de 50 % des patients développant une mélioïdose, notamment chez les diabétiques mal équilibrés (11). La mucoviscidose est également un terrain de prédilection, *B. pseudomallei* pouvant être quelques fois isolée chez ces patients (23, 24). Rétrospectivement, le rôle de ces facteurs prédisposants peut expliquer la survenue de cas dits ciblés chez les soldats américains lors de la guerre du Viêt-Nam. La mélioïdose touchait alors préférentiellement les alcooliques, les traumatisés, les brûlés et les porteurs de maladies malignes. En fait, la maladie s'exprimait après une période de latence et la bactérie « profitait » d'événements particuliers tels des actes chirurgicaux, le développement d'autres maladies bactériennes ou virales pour « exploser ». C'est ainsi que la dénomination de « Viêt-Nameese time bomb » (bombe à retardement vietnamienne) fut utilisée par les américains pour caractériser cet état de fait (25). Chez la femme, la grossesse peut favoriser la survenue de la mélioïdose (26, 27).

Formes cliniques

Les symptômes de l'infection par *B. pseudomallei* sont très polymorphes. (11). Les principales formes cliniques sont les suivantes.

Formes aiguës septicémiques

Ces formes correspondent à une septicémie avec hyperthermie, dyspnée, confusion, écoulement oculo-nasal purulent, profond abatement voire collapsus. Ce tableau peut être précédé d'un épisode d'entérite sanglante et d'une éruption cutanée sous forme de rashes ou de bulles. On retrouve alors, à l'examen, la lésion d'inoculation avec adénopathies et lymphangite. L'évolution se fait le plus souvent vers une mort rapide. Avant l'utilisation de la ceftazidime comme antibiotique de première intention, le taux de mortalité chez l'homme atteignait 70 %. L'autopsie des patients décédés ne montrait pas de lésions focales mais une véritable granulie de nodules de 0,1 à 2 cm de diamètre, fourmillant de bacilles. La mortalité peut atteindre 50 % chez les patients en Thaïlande. Les formes aiguës non mortelles évoluent vers la constitution d'abcès viscéraux ou osseux.

Formes subaiguës

Les symptômes sont dominés par un tableau pulmonaire sévère (Fig. 3) avec de la toux, des expectorations mucopurulentes, des épisodes d'hémoptysie et des douleurs thoraciques. Les signes généraux sont la fièvre, une inappétence, une perte de poids pouvant évoluer vers une cachexie intense, un abatement. Ces signes traduisent un état infectieux grave pouvant faire plus évoquer un tableau clinique de tuberculose que de mélioïdose. L'évolution peut se faire soit vers la forme aiguë synonyme de mauvais pronostic, soit vers la forme chronique. D'autres localisations peuvent apparaître au niveau des tissus mous, de la peau et des os (Fig. 4).

Formes chroniques

Ce sont préférentiellement des manifestations localisées d'évolution lente.

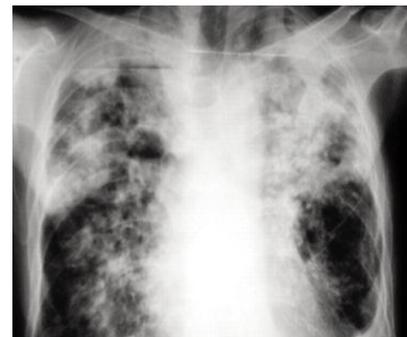


Figure 3. Mélioïdose, sepsis grave chez un diabétique avec abcès pulmonaire. © IFMT, Ventiane, Laos.

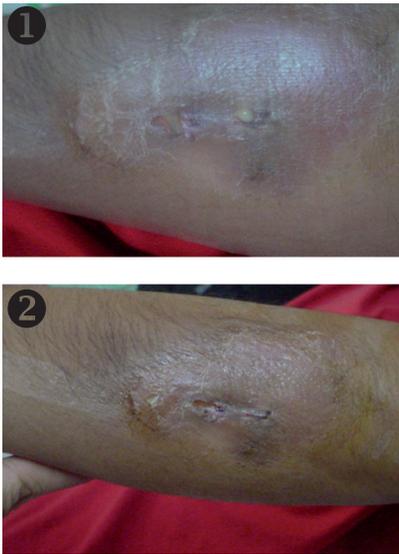


Figure 4. Mélioiïdose localisée : Abscès des tissus mous. Pustules de l'avant bras : 1. Avant traitement. 2. Après 4 semaines de traitement. © IFMT, Ventiane, Laos.

Elles se présentent sous formes d'abcès touchant les poumons, les reins, la rate, la prostate, le tissu sous-cutané, les os et les articulations. Les signes généraux ne sont pas présents. Il faut noter que le siège de l'abcès ne dépend pas de la voie d'entrée. Ces formes peuvent évoluer durant de longues périodes et conduire, en fonction du terrain du patient, à une septicémie.

Une des caractéristiques de cette forme chronique est l'hypersensibilité retardée. En effet, *B. pseudomallei*, comme de nombreux autres organismes qui provoquent des infections chroniques et/ou la formation de granulomes, peut engendrer un état d'hypersensibilité retardée. Il faut remarquer qu'un test à la Whitmorine existait et pouvait être utilisé comme moyen de dépistage de la mélioiïdose. Il s'agissait d'un extrait de culture en bouillon glycérofiltré après cinq semaines d'incubation. Il était injecté par voie intra-dermique. Il était basé sur cette hypersensibilité retardée.

Formes latentes

Si cet agent biologique est connu comme étant résistant dans l'environnement, il n'en demeure pas moins que sa capacité à survivre dans une niche écologique est remarquable. Les formes latentes peuvent ainsi rester quiescentes pendant des dizaines d'années avant de s'exprimer (28). Les cas les plus fréquents concernent les combattants américains et français de la guerre d'Indochine ainsi que les rapatriés du sud-est asiatique. La maladie aiguë peut alors survenir dans un contexte d'abus de

stupéfiants, de prise de corticoïdes ou de certains antibiotiques, de diabète ou de brûlures étendues. Certains cas sont diagnostiqués à l'autopsie et révélés par la présence d'abcès profonds siégeant sur la rate, le rein ou le foie.

Il semble que dans certains cas, la primo-infection passe inaperçue. Cette forme latente particulière ne se traduit que par une séroconversion mais peut à tout moment se transformer en une mélioiïdose active.

Formes particulières

La parotidite suppurative aiguë est une forme particulière de la mélioiïdose. Elle touche essentiellement les enfants en Asie du Sud-est et est rarissime en Australie. Cette forme représente 29% des enfants touchés par la mélioiïdose pour 1% chez les adultes (29). Contrairement à la forme classique, on ne retrouve pas de terrain prédisposant. Sur un plan épidémiologique, il est permis de se demander si cette forme particulière ne serait pas liée à l'existence d'un biotype particulier, présent en Asie du Sud-est. Le tableau clinique se manifeste par l'apparition de fièvre, de douleurs et d'un œdème au niveau de la parotide (Fig. 5). Dans 10% des cas, la parotidite est bilatérale. Ce tableau clinique peut se terminer en une fistulisation au niveau de la peau ou du conduit auditif externe. Dans ce cas, le traitement repose sur l'antibiothérapie et le drainage de la collection. Le danger de ce geste provient de la proximité du nerf facial, dont l'atteinte peut laisser des séquelles définitives.

Par ailleurs, il existe une forme particulière pouvant toucher l'œil, faisant suite à un traumatisme. Elle peut se présenter sous forme d'ulcères de la cornée, d'abcès sous-conjonctivaux ou d'hypopion, qui peuvent être rapidement destructeurs (30).

Quant à l'encéphalite, cela peut être une forme particulière de mélioiïdose (31, 32). La maladie se présente alors sous forme



Figure 5. Parotidite suppurée chez une femme de 25 ans. © IFMT, Ventiane, Laos.

d'encéphalite avec déficit moteur périphérique et paresthésies flasques. Les signes prédominants sont le déficit lumbique unilatéral, des signes cérébelleux et la paralysie des nerfs crâniens. La pathogénicité demeure encore mal connue mais on estime que ce tableau clinique s'explique par le développement d'abcès multiples siégeant dans le cerveau et dans la corde spinale. Cette forme apparaît surtout en Australie et représente 4% des cas survenant dans ce pays. Ailleurs, ce tableau est rarissime.

Formes cliniques et données géographiques

Si l'on tient compte de la géographie, les formes développées en Asie du Sud-est sont différentes de celles développées en Australie dans trois cas (31). Premièrement, l'abcès des parotides chez l'enfant est rarissime en Australie (4% en Australie contre 15% en Thaïlande). Deuxièmement, la forme génito-urinaire est plus fréquente en Australie avec un taux de 15% contre moins de 2% en Asie du Sud-est. Par ailleurs, la forme encéphalique est plus commune en Australie (4% des cas, contre moins de 0,2% en Thaïlande).

La distinction entre ces différentes formes n'est pas toujours aussi évidente, la clinique pouvant s'exprimer sous des formes intermédiaires évolutives.

L'agent causal

L'agent de la mélioiïdose est *B. pseudomallei*. C'est une bactérie à coloration de Gram négative fréquemment bipolaire, mobile, non sporulante, à catalase et oxydase positives, et aérobie stricte à métabolisme oxydatif mais elle est capable de croître en anaérobiose en présence de nitrate ou d'arginine. Une capsule peut être mise en évidence, à partir d'observations histologiques de tissus infectés.

Cette bactérie a connu des appellations successives : *Bacillus pseudomallei*, *Malleomyces pseudomallei*, *Pfeiferella whitmori*, *Bacillus whitmori*, *Loefflerella whitmori*, *Malleomyces pseudomallei* et *Pseudomonas pseudomallei*. Finalement, en 1992 à partir de travaux basés sur la séquence des ARNr 16S, sur les homologies ADN-ADN, sur la composition des lipides et des acides gras et sur les caractères métaboliques, le groupe II d'homologie du genre *Pseudomonas* devint le genre *Burkholderia* (33). Ce genre regroupe essentiellement des pathogènes de plantes,

La mélioiïdose : une maladie tropicale en quête de reconnaissance

des bactéries opportunistes comme *Burkholderia cepacia* et deux bactéries hautement pathogènes *Burkholderia pseudomallei* et *Burkholderia mallei*.

Sur un plan taxonomique, il est important de mentionner l'existence de *B. mallei*, l'agent responsable de la morve. En effet, ces deux espèces sont demeurées distinctes bien que les données génomiques issues de l'étude de leur ARNr 16S ne permettent pas de les distinguer. Cependant sur un plan clinique et épidémiologique, ces deux bactéries sont bien différentes. *B. mallei* touche essentiellement les équidés, elle est peu résistante dans l'environnement et est immobile. Ces faits arguent en faveur du maintien de la distinction taxonomique de ces deux espèces. Le genre *Burkholderia* est en perpétuel remaniement et compte plus de soixante espèces. Une des données récentes est l'identification d'une nouvelle bactérie peu pathogène très proche sur un plan biochimique de *B. pseudomallei*. La seule différence, qui existe, repose sur sa capacité à assimiler l'arabinoïde. Il s'agit de *B. thailandensis* auparavant confondue avec *B. pseudomallei* (12, 34). Son ARNr 16S présente quelques différences cependant par rapport à celui de *B. pseudomallei*.

Physiopathologie

B. pseudomallei est une bactérie intracellulaire facultative dont les facteurs

de pathogénicité sont encore mal connus (35, 36). Cette bactérie produit un grand nombre d'exoproduits agressifs pour l'hôte (37, 38). Elle possède également une activité hémolytique. Elle dispose de trois systèmes de sécrétion de type III, d'une capsule, d'une membrane externe, de flagelles et de différents types de pili.

B. pseudomallei est capable d'adhérer à de nombreuses cellules épithéliales, notamment à celles des muqueuses nasales, buccales (39) et pharyngiennes (40), lui permettant ainsi de pénétrer dans l'organisme. *B. pseudomallei* peut survivre dans de nombreuses cellules eucaryotes *in vitro*. *In vivo*, elle est également retrouvée à l'intérieur des cellules phagocytaires (37, 41). Toutefois, cette phagocytose n'est pas suivie d'une lyse bactérienne et la bactérie est présente dans une vacuole au sein de laquelle elle peut se multiplier et s'échapper. Si la bactérie s'échappe de sa vacuole d'endocytose, elle se retrouve alors dans le cytoplasme de la cellule hôte. Elle peut provoquer la formation de protusions membranaires par polymérisation des filaments d'actine à l'un des pôles de la cellule hôte. Ces protusions permettent alors le passage de la bactérie d'une cellule à l'autre (41, 42) et sa dissémination dans l'organisme. La bactériémie peut être très importante et conduire à l'atteinte rapide de divers organes dont les poumons, les reins, la rate et le foie.

Diagnostic

Diagnostic bactériologique classique

• Prélèvements

B. pseudomallei peut être isolée facilement à partir de prélèvements de pus ou d'hémoculture et plus difficilement à partir de crachats (Fig. 6). Les écouvillons peuvent être placés en pré-culture dans un bouillon sélectif (43, 44). Cette bactérie pousse sur les milieux ordinaires. En cas de prélèvements contaminés par une flore associée, l'utilisation du milieu de Ashdown permet une sélection et facilite l'isolement de cette bactérie (45). Les colonies sont visibles en 24 h et apparaissent rugueuses et pigmentées en violet foncé. La médiane pour obtenir une culture positive à partir d'un prélèvement sanguin contenant le bacille est de 48 h.

• Caractères phénotypiques

B. pseudomallei est une bactérie à coloration de Gram négative, généralement bipolaire, aérobie stricte et oxydase positive. L'étude de ces données ainsi que celle de la mobilité et la lecture d'une galerie API sont les éléments clés de son identification (46). Celle-ci peut également se faire sur automate, si la bactérie est référencée dans les banques de données. En galerie API 20 NE, la seule différence entre *B. pseudomallei* et *B. thailandensis* étant l'assimi-



Figure 6. Isolement de *B. pseudomallei* sur gélose trypticase soja à J 3. © A Caclard.

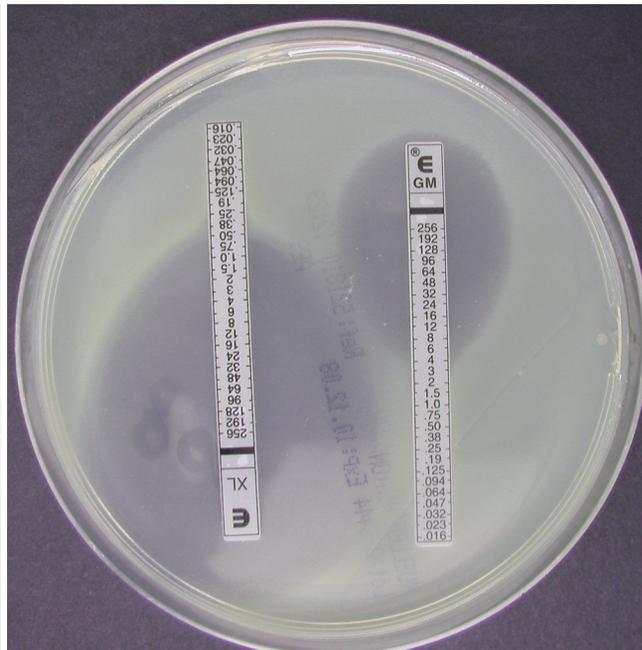


Figure 7. AntibioGramme de *B. pseudomallei* réalisé sur gélose Mueller Hinton II par la technique du Etest®. (XL : amoxicilline + acide clavulanique, GM : gentamicine)

lation ou non de l'arabiose, elles peuvent très facilement être confondues (47). L'antibiogramme constitue également une aide au diagnostic. Il est spécifique de cette bactérie. C'est la seule bactérie Gram négative, à oxydase positive se caractérisant par une résistance à la colistine et à la gentamicine et par une sensibilité à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. C'est un moyen facile d'identification et peu onéreux, souvent utilisé en pays d'endémie (Fig. 7).

Diagnostic immunologique

Ce type de diagnostic est utilisé essentiellement en pays d'endémie. Cependant son interprétation demeure délicate compte tenu de la séroprévalence dans la population. De plus certains patients développant une mélioïdose active ne présentent pas de séroconversion du fait de l'immuno-suppression induite par l'infection. Divers tests ont été développés en sérodiagnostic. Ils mettent en jeu des techniques d'hémagglutination passive, des techniques immunoenzymatiques ou de fixation du complément. D'autres tests détectent les antigènes présents dans les urines. Certaines techniques reposent sur une mise en évidence directe de la bactérie par agglutination sur lames ou par immunofluorescence.

Diagnostic moléculaire

Ce type de diagnostic a connu un développement considérable depuis quelques années. Il permet de faire un diagnostic d'espèce mais également un génotypage de plus en plus performant. Le diagnostic moléculaire repose sur des techniques utilisant la PCR conventionnelle et en temps réel. Si les premiers tests ciblaient une séquence de l'ARN 23S, ils reposent maintenant sur des gènes de facteurs de virulence tels les systèmes de sécrétion de type III ou des exoproduits (48). Le génotypage des souches repose sur l'utilisation de techniques de champ pulsé, d'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction, de séquençage de loci multiples (MLST) et d'analyse des variabilités de loci multiples (MLVA) (49).

En cas d'identification positive, il est nécessaire de prendre sans tarder des mesures de sécurité biologique. En effet, l'arrêté du 18 juillet 1994 classe *B. pseudomallei* au sein du groupe des agents biologiques présentant un niveau de risque 3.

Leur manipulation doit se faire dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (NSB3) (Arrêté du 16 juillet 2007 / NOR : MTST0756429A).

En l'absence de Centre National de Référence des *Burkholderia* pathogènes, l'unité de bactériologie de l'IRBA/CRSSA constitue un laboratoire à compétence nationale pour la confirmation du diagnostic de *B. pseudomallei* et de *B. mallei*.

Sensibilité aux antibiotiques

Cette bactérie présente de très nombreuses résistances naturelles à des antibiotiques (50-52).

B. pseudomallei résiste aux pénicillines G, aux céphalosporines de 1^e et de 2^e génération. Trois mécanismes peuvent être à l'origine de ces résistances : un spectre large de résistance chromosomique aux bêta-lactames, une production de ceftazidimase conservant la sensibilité aux autres céphalosporines de 3^e génération ou une production de bêta-lactamases modifiées moins sensibles à l'action de l'acide clavulanique (53). La bactérie est généralement sensible à l'association amoxicilline-acide clavulanique (ce qui est inhabituel pour une bactérie appartenant à la famille des *Pseudomonadaceae*) et aux céphalosporines de 3^e génération. Cette bactérie est également résistante aux macrolides, à la rifampicine, à la colistine et aux aminoglycosides (51, 54). Cette résistance aux macrolides et aux aminoglycosides est due principalement à l'existence de systèmes d'efflux. Inversement, certaines souches dépourvues de ces systèmes d'efflux sont naturellement sensibles aux macrolides et aux aminoglycosides mais elles sont rarement rencontrées (55, 56). *B. pseudomallei* est sensible aux tétracyclines, au chloramphénicol, aux sulfamides, aux carbapénèmes et au triméthoprime associé au sulfaméthoxazole. Cependant, la résistance acquise au chloramphénicol s'accompagne souvent d'une résistance aux tétracyclines et à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, ce qui posait un problème thérapeutique lorsque le traitement initial reposait sur l'utilisation de ces antibiotiques. Cette bactérie possède, de plus, une sensibilité intermédiaire aux fluoroquinolones, ce qui réduit les possibilités thérapeutiques (57, 58). Ces phénotypes naturels multi-résistants voire toti-résistants posent ainsi un important problème de prise en charge thérapeutique.

Traitement

Antibiothérapie

• Traitement initial par voie intraveineuse

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de la mélioïdose demeure délicate du fait que cette bactérie présente non seulement de nombreuses antibio-résistances naturelles mais elle est capable d'acquérir facilement de nouvelles résistances sous traitement.

Le traitement des cas sévères septicémiques nécessite une prise en charge spécialisée dans un service de soins intensifs. L'hypovolémie, commune dans cette phase aiguë doit être corrigée par des perfusions adéquates intensives. La ceftazidime est l'antibiotique de premier choix, les autres céphalosporines étant moins efficaces (59, 60), même au sein des autres céphalosporines de troisième génération (61). Cependant avant que le diagnostic de certitude ne soit posé, il est licite de traiter un patient, présentant un tableau de septicémie, par l'association amoxicilline-acide clavulanique même dans une région endémique de mélioïdose. Une fois le diagnostic de certitude réalisé, le traitement sera modifié en utilisant la ceftazidime. Cette molécule possède en effet une efficacité supérieure à l'amoxicilline-acide clavulanique en terme de prévention de rechutes ultérieures, alors qu'en terme de mortalité initiale les résultats entre ces deux traitements sont identiques. Le traitement par la ceftazidime pose un important problème financier, son coût est très élevé et constitue une charge financière considérable pour les pays en voie de développement, où sévit cette maladie. Une alternative est de procéder à des perfusions en continu, ce qui permet de réduire les doses employées et de diminuer le coût.

Sur le plan du suivi clinique, la médiane du temps de résorption de la température est de 9 jours. Cependant en cas d'abcès majeur et de pyémie, la température peut être fluctuante pendant un mois.

Il est primordial que ce traitement parentéral soit poursuivi pendant une période assez longue, aux environs de 4 semaines. Le bénéfice à terme est indéniable car les études ont montré que le temps de traitement est inversement corrélé à la survenue ultérieure de rechute. De plus le risque de la survenue d'une résistance bactérienne étant faible avec la ceftazidime, il est injustifié d'arrêter prématurément le traitement par peur de survenue d'une résis-

tance bactérienne. Cela n'était pas le cas lorsque quatre antibiotiques étaient utilisés (chloramphénicol, doxycycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole). Parmi les carbapénèmes, l'imipénème ou le méropénème peuvent être utilisés, leur action est équivalente à la ceftazidime en efficacité de traitement. Le méropénème est maintenant utilisé en Australie du Nord avec succès. Les patients peuvent également être traités efficacement par l'association céfopérazone-sulbactam ou pipéracilline-tazobactam.

Si les abcès sont accessibles à la chirurgie, ils doivent bénéficier d'un geste chirurgical à type de drainage. Dans certains cas, il est fréquent de constater lors de la première semaine de traitement, un développement des abcès existants, voire l'apparition de nouveaux abcès, notamment au niveau des muscles squelettiques. Cette évolution est normale et ne doit être en aucun cas considérée comme un échec du traitement. L'antibiothérapie doit être accompagnée d'un apport nutritionnel conséquent, compte tenu de la perte de poids rapide souvent décrite dans ce type de septicémie.

Un relais per os doit être mis en oeuvre quand le traitement parentéral a fait preuve d'une efficacité réelle.

• Traitement de relais per os

Le traitement oral repose sur un quadri-antibiothérapie : chloramphénicol, doxycycline et triméthoprime associé au sulfaméthoxazole (cotrimoxazole). Le chloramphénicol est donné en principe pendant 2 mois alors que la doxycycline, le cotrimoxazole sont donnés pendant 5 mois (62). Le problème est que l'observance d'un tel traitement est faible. Cependant, un traitement seul par la doxycycline s'est avéré moins efficace que le traitement habituel par ces trois antibiotiques (63). En revanche, l'utilisation d'un relais per os par le cotrimoxazole seul, semble efficace (64). De plus, compte tenu de la toxicité du chloramphénicol, des études sont menées pour trouver une alternative à cet antibiotique voire le supprimer. Chez la femme enceinte et chez l'enfant, l'alternative au traitement repose sur l'association amoxicilline-acide clavulanique à forte dose (1,5 à 3 g/j d'amoxicilline, 750 mg/j d'acide clavulanique) (65).

Avec cette quadri-antibiothérapie, le taux de rechutes est d'environ 10 % et a permis de nettement améliorer le pronostic des patients. Néanmoins ce traitement doit être maintenu pendant une assez longue

période car l'arrêt du traitement même au bout de huit semaines se traduit par un taux de récurrences s'élevant à 30 % (62, 66). En Thaïlande, la médiane du délai de survenue de rechute est de 21 semaines. Les deux facteurs principaux à l'origine de la rechute, sont l'adhésion au traitement et le stade de sévérité (multi-focalité) de la maladie et non le terrain sous-jacent (diabète, alcoolisme) (66). Le pronostic de la mélioïdose est meilleur chez l'enfant que chez l'adulte car les rechutes sont rares dans cette catégorie d'âge alors que les adultes nécessitent une surveillance à vie.

Traitement antibio-prophylactique en cas de menace biologique

Compte tenu de sa virulence par voie respiratoire, de son profil d'antibiorésistance et de l'absence de vaccin, *B. pseudomallei* est considéré comme un agent potentiel du risque biologique agressif. Dans ce cadre, le traitement prophylactique post-exposition repose pour un adulte sur la prise de triméthoprime à la dose de 6 à 8 mg/kg/jour et de sulfaméthoxazole à la dose de 40 mg/kg/jour pendant 10 jours (<http://afssaps.sante.fr/html/10/biotox/morve-et-melioïdose.pdf>, 2008). Si les cas sont avérés, le traitement doit être adapté en fonction du profil de sensibilité de la souche.

Vaccination

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin assurant une immunoprophylaxie efficace contre cette bactérie (67). Plusieurs stratégies ont été explorées. Certains candidats reposent sur l'utilisation de souches atténuées par génie génétique. Ce procédé est préféré à l'utilisation de souches naturelles dites avirulentes dont l'utilisation prête à caution. L'exemple type est l'utilisation de *B. thailandensis* réputée avirulente, mais qui dans certains cas est à l'origine de syndromes infectieux chez l'homme. Des candidats sous unitaires ont

été proposés, composés de protéines flagellaires, de polysaccharide O, de polysaccharides capsulaires ainsi que des vaccins à ADN. Une autre stratégie a également été envisagée, basée sur l'utilisation de cellules dendritiques activées qui stimuleraient l'immunité cellulaire.

Conclusion

La fréquence et la distribution de la mélioïdose sont probablement largement sous-estimées. Cette maladie est de plus en plus fréquente dans les zones d'endémie. Cet état de fait est vraisemblablement dû au développement du système de santé et à la sensibilisation à cette maladie des acteurs de ce système. Or, en milieu rural, notamment chez les travailleurs des rizières, l'exposition à cette bactérie est difficilement évitable. De plus, les possibilités thérapeutiques demeurent faibles, reposant sur une antibiothérapie complexe et longue, et la perspective d'un vaccin efficace semble lointaine compte tenu du fait que des expositions naturelles répétées n'engendrent aucune prémunition. L'antibiothérapie demeure donc la thérapie de choix mais son coût et sa durée constituent deux écueils importants à l'adhésion au traitement. Des traitements novateurs tels la protéine C activée, la corticothérapie à faible dose ou la prise d'insuline pourraient être des traitements adjuvants non négligeables dans la prise en charge de cette maladie (11). Par ailleurs, le développement du diagnostic bactériologique moléculaire, dans les zones d'endémie permet de faciliter l'identification de la bactérie et d'instaurer un traitement précoce de la maladie, diminuant ainsi la mortalité.

Cette infection grave reste donc d'actualité et peut être considérée comme réémergente, une situation qui doit inciter les acteurs de santé publique à la vigilance même dans les régions traditionnellement non endémiques.

RÉFÉRENCES

- Whitmore A, Krishnasawami CS. An account of the discovery of a hitherto undescribed infective disease occurring among the population of Rangoon. *India Med Gazette* 1912; 47 : 262-7.
- Vauzel M. Présence probable du bacille de Whitmore dans l'eau de mare au Tonkin. *Bull Soc Path Exot* 1937; 30 : 10-5.
- Galimand M, Dodin A. Le point sur la mélioïdose dans le monde. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1982; 75 : 375-83.
- Lim YW, Baik KS, Han SK, Kim SB, Bae KS. *Burkholderia sordidicola* sp. nov., isolated from the white-rot fungus *Phanerochaete sordida*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003; 53 : 1631-6.

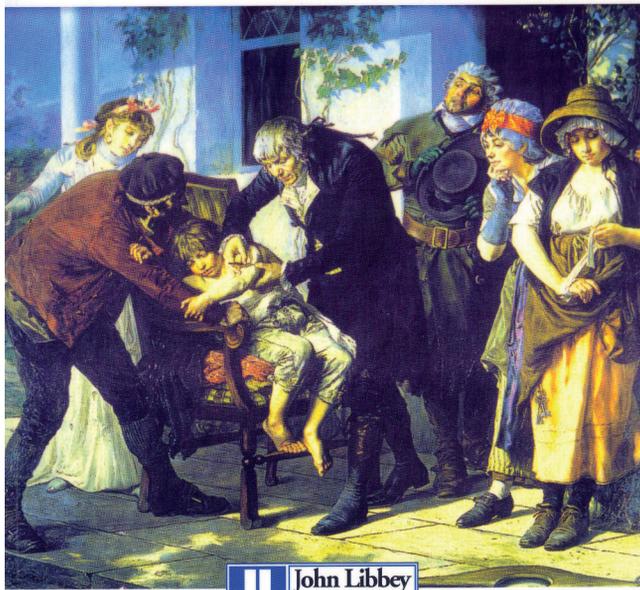
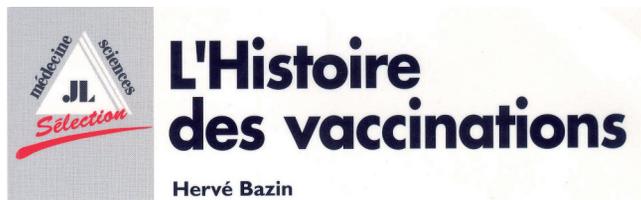
Valade E et Collaborateurs

5. Weber DR, Douglass L, Brundage W, Stallkamp TC. Acute varieties of melioidosis occurring in U. S. soldiers in Vietnam. *Am J Med* 1969; 46 : 234-44.
6. Mollaret HH. L'affaire du Jardin des Plantes ou comment la mélioiïdose fit son apparition en France. *Med Mal Infect* 1988; 18 : 643-54.
7. Gamerman H, Mollaret HH, Dodin A, Delecloy JM, Romeo R. Une maladie infectieuse qu'il faut savoir, désormais, évoquer en France: la Mélioiïdose : A propos du premier cas français autochtone. *Med Mal Infect* 1977; 7 : 395-9.
8. Chove MA. Actualité de la mélioiïdose en France. Thèse (Doctorat Vétérinaire) - Ecole nationale d'Alfort. 1977.
9. Dodin A, Galimand M, Chove MA, Sanson R. Le bacille de Whitmore. Germe d'actualité. *Med Mal Infect* 1976; 6 : 395-8.
10. Choy JL, Mayo M, Janmaat A, Currie BJ. Animal melioidosis in Australia. *Acta Trop* 2000; 74 : 153-8.
11. White NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003; 361 : 1715-22.
12. Kanaphun P, Thirawattanasuk N, Suputtamongkol Y, Naigowit P, Dance DA, Smith MD, et al. Serology and carriage of *Pseudomonas pseudomallei*: a prospective study in 1000 hospitalized children in northeast Thailand. *J Infect Dis* 1993; 167 : 230-3.
13. Collomb H, Boube G. *Rev Med Chir Forces Armées Extrême-Orient* 1953; 3 : 27.
14. Olive C, Loetitia G, Desbois N, Roche B, Jouannelle J, Dodin A. Forme septico-pyohémique de mélioiïdose humaine : un premier cas aux Antilles Françaises. *Presse Med* 1995; 24 : 1270.
15. Jaussaud R, Brasme L, Beguinet I, Vernet V, Rémy G, Deville J. Une étiologie de fièvre au retour d'Asie du Sud-Est à ne pas méconnaître : la mélioiïdose. *Rev Med Interne* 1997; 18 : 201s-201s.
16. Euzéby JP. *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia thailandensis* : Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. <http://www.bacdico.net>
17. Galimand M, Escallier G, Dodin, A. Les risques sanitaires de l'importation de poissons exotiques. *Rev Fr Aquariol* 1981; 8 : 19-22.
18. Sheehy T, Deller JJ Jr, Weber DR. Melioidosis. *Ann Intern Med* 1967; 67 : 897-900.
19. Abbink FC, Orendi JM, de Beaufort AJ. Mother-to-child transmission of *Burkholderia pseudomallei*. *N Engl J Med* 2001; 344 : 1171-2.
20. Blanc G, Balthazard, M. Transmission de l'infection à bacille de Whitmore par insectes piqueurs. I. Maladie expérimentale du cobaye. *Ann Inst Pasteur* 1942; 68 : 281-93.
21. Mekisic AP, Wardill JR. Crocodile attacks in the Northern Territory of Australia. *Med J Aust* 1992; 157 : 751-4.
22. Suputtamongkol Y, Hall AJ, Dance DA, Chaowagul W, Rajchanuvong A, Smith MD, et al. The epidemiology of melioidosis in Ubon Ratchatani, northeast Thailand. *Int J Epidemiol* 1994; 23 : 1082-90.
23. Schülin T, Steinmetz I. Chronic melioidosis in a patient with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39 : 1676-7.
24. Holland DJ, Wesley A, Drinkovic D, Currie BJ. Cystic fibrosis and *Burkholderia pseudomallei* infection: An emerging problem? *Clin Infect Dis* 2002; 35 : e138-40.
25. Sanford J, Moore WJ Jr. Recrudescence melioidosis: a southeast asian legacy. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104 : 452-3.
26. Rode J, Webling DD. Melioidosis in the Northern Territory of Australia. *Med J Aust* 1981; 1 : 181-4.
27. Ashdown LR, Duffy VA, Douglas RA. Melioidosis. *Med JAust* 1980; 1 : 314-6.
28. Ngauy V, Lemeshev Y, Sadkowski L, Crawford G. Cutaneous melioidosis in a man who was taken as a prisoner of war by the Japanese during World War II. *J Clin Microbiol* 2005; 43 : 970-2.
29. Dance DA, Davis TM, Wattanagoon Y, Chaowagul W, Saiphan P, Looareesuwan S, et al. Acute suppurative parotitis caused by *Pseudomonas pseudomallei* in children. *J Infect Dis* 1989; 159 : 654-60.
30. Siripanthong S, Teerapantuwat S, Prugsanusak W, Suputtamongkol Y, Viriyasithavat P, Chaowagul W, et al. Corneal ulcer caused by *Pseudomonas pseudomallei*: report of three cases. *Rev Infect Dis* 1991; 13 : 335-7.
31. Woods ML 2nd, Currie BJ, Howard DM, Tierney A, Watson A, Anstey NM, et al. Neurological melioidosis: seven cases from the Northern Territory of Australia. *Clin Infect Dis* 1992; 15 : 163-9.
32. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM, Burrow JN. Neurological melioidosis. *Acta Trop* 2000; 74 : 145-51.
33. Yabuuchi E, Kosako Y, Oyaizu H, Yano I, Hotta H, Hashimoto Y, et al. 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 : 1251-75.
34. Brett PJ, DeShazer D, Woods DE. *Burkholderia thailandensis* sp. nov., a *Burkholderia pseudomallei*-like species. *Int J Syst Bacteriol* 1998; 48 : 317-20.
35. Jones AL, Beveridge TJ, Woods DE. Intracellular survival of *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun* 1996; 64 : 782-90.
36. Valade E, Thibault FM, Gauthier YP, Palencia M, Popoff MY, Vidal DR. The PmlI-PmlR quorum-sensing system in *Burkholderia pseudomallei* plays a key role in virulence and modulates production of the MprA protease. *J Bacteriol* 2004; 186 : 2288-94.
37. Egan AM, Gordon DL. *Burkholderia pseudomallei* activates complement and is ingested but not killed by polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1996; 64 : 4952-9.
38. Woods DE, DeShazer D, Moore RA, Brett PJ, Burtneck MN, Reckseidler SL, et al. Current studies on the pathogenesis of melioidosis. *Microbes Infect* 1999; 1 : 157-62.
39. Smith CJ, Allen JC, Noor Embi M, Othman O, Razak N, Ismail G. Human melioidosis : an emerging medical problem. *MIRCEN J Appl Microbiol Biotechnol* 1987; 3 : 343-66.
40. Gori AH, Ahmed K, Martinez G, Masaki H, Watanabe K, Nagatake T. Mediation of attachment of *Burkholderia pseudomallei* to human pharyngeal epithelial cells by the asialoganglioside GM1-GM2 receptor complex. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61 : 473-5.
41. Kespichayawattana W, Rattanachetkul S, Wanun T, Utasincharoen P, Sirisinha S. *Burkholderia pseudomallei* induces cell fusion and actin-associated membrane protrusion: a possible mechanism for cell-to-cell spreading. *Infect Immun* 2000; 68 : 5377-84.
42. Stevens MP, Wood MW, Taylor LA, Monaghan P, Hawes P, Jones PW, et al. An Inv/Mxi-Spa-like type III protein secretion system in *Burkholderia pseudomallei* modulates intracellular behaviour of the pathogen. *Mol Microbiol* 2002; 46 : 649-59.
43. Walsh AL, Wuthiekanun V, Smith MD, Suputtamongkol Y, White NJ. Selective broths for the isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clinical samples. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89 : 124.
44. Walsh AL, Wuthiekanun V. The laboratory diagnosis of melioidosis. *Br J Biomed Sci* 1996; 53 : 249-53.
45. Ashdown LR, Clarke SG. Evaluation of Culture Techniques for Isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from Soil. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58 : 4011-5.
46. Valade E, Thibault FM, Biot FV, Vidal DR. *Burkholderia pseudomallei* : une bactérie à ne pas méconnaître. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009; 415 : 41-7.
47. Smith MD, Angus BJ, Wuthiekanun V, White NJ. Arabinose assimilation defines a nonvirulent biotype of *Burkholderia pseudomallei*. *Infect Immun* 1997; 65 : 4319-21.
48. Thibault FM, Valade E, Vidal DR. Identification and discrimination of *Burkholderia pseudomallei*, *B. mallei*, and *B. thailandensis* by real-time PCR targeting type III secretion system genes. *J Clin Microbiol* 2004; 42 : 5871-4.
49. Michelle Wong Su Yen, Lisanti O, Thibault F, Toh Su San, Loh Gek Kee, Hilaire V, et al. Validation of ten new polymorphic tandem repeat loci and application to the MLVA typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates collected in Singapore from 1988 to 2004. *J Microbiol Methods* 2009; 77 : 297-301.
50. Jenney AW, Lum G, Fisher DA, Currie BJ. Antibiotic susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* from tropical northern Australia and implications for therapy of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17 : 109-13.
51. Dance DA, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ. The antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas pseudomallei*. Emergence of resistance *in vitro* and during treatment. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 : 295-309.
52. Thibault FM, Hernandez E, Vidal DR, Girardet M, Cavallo JD. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* to 35 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 : 1134-8.
53. Godfrey AJ, Wong S, Dance DA, Chaowagul W, Bryan LE. *Pseudomonas pseudomallei* resistance to beta-lactam antibiotics due to alterations in the chromosomally encoded beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35 : 1635-40.
54. Piliouras P, Ulett GC, Ashurst-Smith C, Hirst RG, Norton RE. A comparison of antibiotic susceptibility testing methods for cotrimoxazole with *Burkholderia pseudomallei*. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19 : 427-9.
55. Simpson AJ, White NJ, Wuthiekanun V. Aminoglycoside and macrolide resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 : 2332.
56. Moore RA, DeShazer D, Reckseidler S, Weissman A, Woods DE. Efflux-mediated aminoglycoside and macrolide resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 : 465-70.
57. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Smith MD, White NJ. Oral fluoroquinolones for maintenance treatment of melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91 : 599-601.
58. Ashdown LR, Currie BJ. Melioidosis: when in doubt leave the quinolone alone! *Med J Aust* 1992; 157 : 427-8.

La mélioirose : une maladie tropicale en quête de reconnaissance

59. 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 treatment of severe melioidosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 : 158-62.
60. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet* 1989; 2 : 697-701.
61. Chaowagul W, Simpson AJ, Suputtamongkol Y, White NJ. Empirical cephalosporin treatment of melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28 :1328.
62. Rajchanuvong A, Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Smith MD, Dance DA, White NJ. 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 : 546-9.
63. Chaowagul W, Simpson AJ, Suputtamongkol Y, Smith MD, Angus BJ, White NJ. A comparison of chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole, and doxycycline with doxycycline alone as maintenance therapy for melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29 : 375-80.
64. Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, Jacups SP. Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 : 301-4.
65. Suputtamongkol Y, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, White NJ. Amoxicillin-clavulanic acid treatment of melioidosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85 : 672-5.
66. Chaowagul W, Suputtamongkol Y, Dance DA, Rajchanuvong A, Pattara-arechachai J, White NJ. Relapse in melioidosis: incidence and risk factors. *J Infect Dis* 1993; 168 : 1181-5.
67. Hara Y, Mohamed R, Nathan S. Immunogenic *Burkholderia pseudomallei* outer membrane proteins as potential candidate vaccine targets. *PLoS One* 2009; 4 : e6496.

Lu pour vous



John Libbey
EUROTEXT

L'histoire des vaccinations

H. Bazin
John Libbey Eurotext,
2008, 471p

La couverture de cet ouvrage montrant Edward Jenner inoculant la vaccine à un enfant le 14 mai 1796, illustre la révolution conceptuelle qu'a pu constituer à l'époque cette pratique. La polémique actuelle concernant la vaccination contre la grippe H1N1 ou bien celle supposant un rôle inducteur d'auto-immunité de certains vaccins dont celui contre l'hépatite B, montre que cette avancée majeure qui concerne, depuis plus de deux siècles, de multiples infections (rage, diphtérie, tétanos, poliomyélite, fièvre jaune...), n'est toujours pas bien acceptée dans les populations malgré le nombre incroyable de vies tant humaines qu'animales que la vaccination a pu préserver. Cette histoire, richement illustrée, écrite par un professeur, vétérinaire, traite de façon détaillée de la vaccination contre la variole, du parcours méconnu de Pasteur, du développement moderne des diverses techniques vaccinales ●

Morand Jean-Jacques