

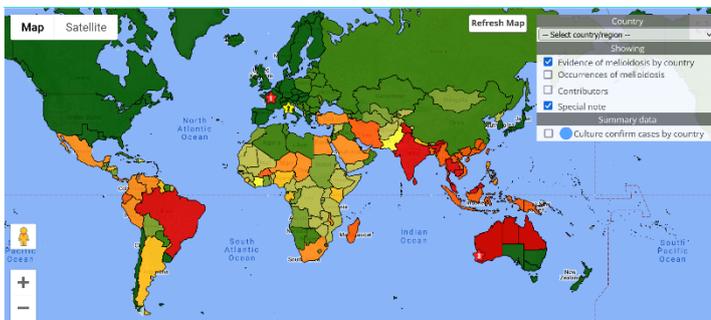
***Burkholderia* hautement pathogènes**

B. pseudomallei* et *B. mallei

Pathogènes : *Burkholderia spp.*, deux espèces hautement pathogènes pour l'homme : *B. mallei*, agent de la morve (« glanders » en anglais) et *B. pseudomallei*, agent de la mélioïdose. Cette dernière est la plus communément rencontrée.

Epidémiologie :

- Mélioïdose : en 2016, 165 000 cas/ans dont 89 000 décès. Taux de mortalité de 54%, varie selon les zones d'endémie : 40% en Thaïlande et environ 10% en Australie (accessibilité aux soins). Les cas de mélioïdose sont majoritairement retrouvés en Asie (principalement Asie du Sud-Est) et au Nord de l'Australie. Mais aussi : en Amérique centrale et du sud, aux caraïbes, au Moyen orient, dans certains pays d'Afrique (Madagascar, Afrique du Sud...) et à l'île de la Réunion. La majorité des cas signalés surviennent dans des régions où les facteurs environnementaux sont favorables à la survie de *B. pseudomallei*, le plus souvent entre les latitudes tropicales 20°N et 20°S. Une sous-estimation des zones d'endémie est probable en raison des difficultés pour faire le diagnostic microbiologique.



Distribution de *B.pseudomallei* dans le monde.
Carte interactive-2024.

<https://www.melioidosis.info/map.aspx>

- Morve : cas sporadiques en Afrique, Asie, Moyen-Orient, Amérique centrale et du sud.

Hôtes :

- *B. pseudomallei* peut infecter l'homme et pratiquement tous les mammifères domestiques ou sauvages, les oiseaux et les reptiles. Il n'y a pas d'hôte car cette bactérie est hydrotellurique.
- Les solipèdes, y compris les chevaux, les mules et les ânes, sont les principaux hôtes de *B.mallei* mais de nombreux autres mammifères (comme les camélidés, les félinés sauvages, les chèvres...) peuvent être infectés.

Exposition-transmission :

- *B. pseudomallei* : inoculation percutanée avec une source environnementale ou lors de manipulations en laboratoire >>> ingestion (d'eau ou de nourriture contaminée) - inhalation par aérosolisation à partir des poussières du sol ou en laboratoire via la manipulation de colonies bactériennes ou d'échantillons biologiques générant des aérosols). Il a également été montré dans de très rares cas une possible contamination par les voies sexuelles, ou de la mère à l'enfant via l'allaitement ou une transmission inter humaine en cas de pneumonie.
- *B. mallei* : transmission par contact direct avec des animaux infectés ou via inhalation par aérosolisation.

Agents du bioterrorisme :

- CDC : Classe B <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
- En France : agents de classe 3

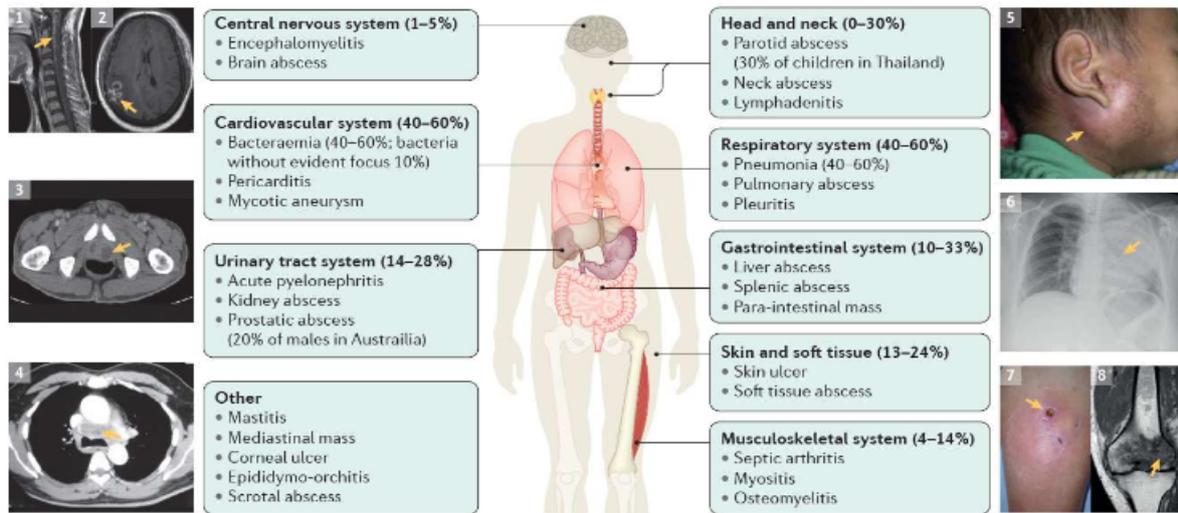
Incubation/formes cliniques/FDR :

- Focus *B. pseudomallei* :

Incubation : 9jrs (1-21jrs). Il a également été observé une résurgence de la maladie plusieurs années après contamination chez des patients immuno-compromis.

FDR d'infection : sexe masculin, diabète, alcoolisme, comorbidités sous-jacentes (maladie pulmonaire chronique, hépatopathie chronique, néphropathie chronique, cancer, immunodépression dont corticothérapie au long cours, thalassémie).

Clinique : expression polymorphe avec la présence de formes asymptomatiques/latentes, de formes aiguës avec risque de sepsis fulminant (< 2 mois d'évolution) et de formes chronique (> 2 mois d'évolution). La présentation clinique dépend du mode de contamination, des facteurs de risques présents, de l'âge et de la zone d'endémie. A titre d'exemple, les infections urinaires masculines avec abcès prostatique sont plus fréquentes dans le nord de l'Australie, les enfants vivant au Cambodge présentent plus d'atteinte cutanée avec atteinte cervicale et parotidienne...



Formes aiguës : pneumonie, infection cutanée/sous cutanée, abcès multiples, tous les organes peuvent être touchés, infection ostéo articulaire, infection SNC... +/- associés à une bactériémie (50% des cas) notamment en cas de pneumonie.

- Focus *B. mallei* :

Incubation : de 1 à 14 jours chez l'homme.

3 formes cliniques décrites :

- Pneumonie avec écoulement muco-purulent
- Forme cutanée (appelée farcin en santé animale) : abcès multiples cutanée et sous cutanée le long des vaisseaux lymphatiques
- Forme septicémique, grave d'emblée avec mortalité élevée

Diagnostic microbiologique :

Le diagnostic est difficile, probablement sous-estimé. L'examen direct retrouve un bacille gram négatif. La culture doit être réalisée dans un laboratoire de confinement L3 sur liquides biologiques divers (sang, sécrétions pulmonaires, pus, urine, biopsie cutanée etc...). L'identification est réalisée via MALDI-TOF et PCR. Les bases de données des spectromètres de masse sont généralement pauvres en spectres de ces bactéries. Chez Bruker, il existe une base dédiée aux agents du risque biologique provoqué, qui peut être interrogée en même temps que la base taxonomique. Par contre, chez Biomérieux, l'identification est difficile avec le VITEK MS. La cartouche Biothreat du FilmArray Biofire (Biomérieux) permet la détection par qPCR de *B. pseudomallei* et *B. mallei*, sans discrimination entre les deux espèces. A l'heure actuelle, il n'y a pas de test sérologique certifié IVD en France, ni de test antigénique rapide.

Il n'y a pas de CNR pour ces deux espèces mais un laboratoire expert situé à l'IRBA, unité de bactériologie. Ce laboratoire est en mesure de :

- Confirmer l'identification MALDI-TOF sur modèle Bruker par interrogation d'une base de données étendue
- Mettre en culture en LSB3 la souche fournie par le clinicien
- Réaliser des tests PCR permettant d'identifier l'espèce présente

- Réaliser un antibiogramme.

Néanmoins, cette unité de recherche ne peut rendre de diagnostic, n'étant ni accréditée ISO 15189, ni laboratoire de biologie médicale, ni dépositaire d'un mandat de CNR délivré par Santé Publique France.

Conditions standard d'envoi d'échantillons de sang et des liquides biologiques divers au laboratoire : seule la culture est exposante pour les microbiologistes. En cas de suspicion de présence dans l'échantillon clinique d'une de ces deux bactéries, l'envoi doit être réalisé selon la réglementation pour la catégorie B UN 3373. Si la bactérie est identifiée, l'envoi de la culture tombe sous la réglementation pour la catégorie A numéro UN2814. Le responsable de l'unité de recherche de l'IRBA est à même de conseiller et d'organiser le transport avec l'ANSM selon la réglementation MOT.

Isolement : Transmission interhumaine exceptionnelle → Pas de recommandation de règles d'hygiène spécifique.

Traitement curatif : Il existe des recommandations pour la mélioïdose. Le Traitement de la morve est similaire à celui de la mélioïdose.

TTT d'attaque par voie IV avec relais par un traitement d'entretien PO. Rechutes fréquentes dans le cadre de la mélioïdose dont le principal facteur de risque est le non-respect des durées de traitement et la non-observance.

Recommandations Australiennes de 2024 : Currie BJ. The 2024 revised Darwin Melioidosis Treatment Guideline. THE NORTHERN TERRITORY DISEASE CONTROL BULLETIN, VOL, NO. 30, DEC 2023.			
Traitement :			
TTT d'attaque		Ceftazidime IV (+triméthoprime-sulfaméthoxazole si atteinte ostéo-articulaire/infection urinaire /atteinte cutanée)	Contrôle des hémocultures sous traitement/semaine jusque négativation
	Formes graves (sepsis ou choc septique) TTT initial des atteintes neuroméningées Echec d'un ttt par ceftazidime	Méropénème IV (+ triméthoprime-sulfaméthoxazole si atteinte ostéo-articulaire/infection urinaire /atteinte cutanée/SNC)	
TTT d'entretien	Triméthoprime-sulfaméthoxazole		
Durée de traitement :			
Formes cliniques		TTT d'attaque par voie IV en semaines ^a	TTT d'entretien en mois
Abscess sous cutanés ou cutanés		2	3
Bactériémie isolée		2	3
Pneumonie monolobaire sans adénopathie ou admission en unite de soins intensifs/réanimation et non bactériémique		2	3
Pneumonie multilobaire sans adénopathie ou admission en unite de soins intensifs/réanimation et non bactériémique Ou Pneumonie monolobaire sans adénopathie ou admission en unite de soins intensifs/réanimation et bactériémique		3	3
Pneumonie avec ADP ou nécessitant une admission en unite de soins intensifs/reanimation; pneumonie multilobaire avec bactériémie		4	3
Abscess profonds (autres que cutané, ostéo-articulaire, pulmonaire ou neurologique)		4 ^b	3
Arthrite septique		4 ^b	3
Atteintes osseuses (ostéite/osteomyélite)		6 ^b	6
Atteinte neuromeningée		8 ^b	6
Atteinte artérielle (ex : anévrisme mycotique)		8	6 ^c
Légende :			
a/ Prolongation possible du traitement d'attaque au cas par cas si l'amélioration clinique est lente ou si les hémocultures restent positives à J7 du début de traitement			
b/ Le J1 du traitement d'attaque est défini à la date du dernier drainage chirurgical ou radiologique que les cultures soient positives ou négatives			
c/ Discuter une antibiothérapie suppressive au long cours si présence de matériel prothétique vasculaire.			

TTT prophylactique post-exposition : concerne principalement les microbiologistes avec un risque d'inhalation, d'inoculation et de contact avec les muqueuses lors de manipulation des souches de

B. pseudomallei ou *B.mallei* en culture au laboratoire. La fiche « Infection à Burkholderia pseudomallei » (https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Infection%20%C3%A0%20Burkholderia%20pseudomallei) éditée par l'INRS et le GERES indique la conduite à tenir en cas d'exposition professionnelle. Elle se réfère aux recommandations de Peacock.

Pas de vaccin

Recommandations américaines 2008 : Management of Accidental Laboratory Exposure to <i>Burkholderia pseudomallei</i> and <i>B. mallei</i> . Sharon J. Peacock, Herbert P. Schweizer, David A.B. Dance « <i>et al</i> ». Emerg Infect Dis. 2008 Jul; 14(7): e2.
Evaluation du risque d'exposition
Risque faible
Ouverture des milieux de culture de <i>B. pseudomallei</i> en dehors d'un laboratoire de confinement L3
Inhalation par reniflement des milieux de culture <i>B. pseudomallei</i> mais sans contact entre le travailleur et la bactérie en elle-même.
Contact avec les milieux de culture de <i>B. pseudomallei</i> avec port d'EPI adéquat.
Contact avec les milieux de culture de <i>B. pseudomallei</i> avec de la peau saine intacte sans EPI.
Risque élevé
Contact avec les milieux de culture de <i>B. pseudomallei</i> sans port d'EPI adéquat et présence de FDR d'infection à <i>B. pseudomallei</i> chez le biologiste : comorbidités sous-jacentes (diabète, hépatopathie, néphropathie, OH, corticothérapie au long cours, hémopathie, insuffisance respiratoire chronique, immunodépression, thalassémie...)
Piqûre d'aiguille ou autre plaie pénétrante avec un matériel contaminé par <i>B. pseudomallei</i>
Contamination par <i>B. pseudomallei</i> par contact avec les muqueuses : bouche, yeux.
Morsure ou griffure par un animal infecté par <i>B. pseudomallei</i> (modèle animaux)
Aérosolisation de <i>B. pseudomallei</i> en dehors d'un laboratoire de confinement de type L3 (sonication, centrifugation...)

Recommandations TTT post exposition :		
Lipsitz R. Emerg Infect Dis. 2012	Trimethoprime-sulfaméthoxazole	21 jrs
	Si CI ou résistance au Trimethoprime-sulfaméthoxazole : amoxicilline-acide clavulanique	
Peacock SJ, Emerg Infect Dis. 2008	Trimethoprime-sulfaméthoxazole	21 jrs
	Si CI ou résistance au Trimethoprime-sulfaméthoxazole : amoxicilline-acide clavulanique ou doxycycline	

CNR : Pas de CNR en France. Les experts en France sont l'institut de recherche biomédicale des Armées (IRBA)- Unité de bactériologie 1 place Général Valérie André 91220 BRETIGNY-SUR-ORGE

TEL 06 30 55 15 / 01 78 65 10 99

E mail : irba-ldrburkholderia.accueil.fct@def.gouv.fr

Bibliographie :

- ❖ I.Gassiep, M.Armstrong, R.Norton. Human Melioidosis. Clin Microbiol Rev. 2020 Apr; 33(2): e00006-19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067580/>
- ❖ BJ.Currie, M.Mayo, LM.Ward, « *et al* ». The Darwin Prospective Melioidosis Study: a 30-year prospective, observational investigation Lancet Infect Dis. 2021 Jul 22;S1473-3099(21)00022-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303419/>
- ❖ BJ.Currie. Melioidosis : evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Feb;36(1):111-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643275/>
- ❖ WJ.Wiersinga, HS. Virk, AG. Torres, « *et al* ». Melioidosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Feb 1;4:17107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456913/>

- ❖ D.Limmathurotsakul, N.Golding, DAB.Dance, « *et al* ». Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. Nat Microbiol. 2016 Jan 11;1:15008. <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol20158>
- ❖ Kamaruddin Mardhiah, Nadiah Wan-Arfah, Nyi Nyi Naing, « *et al* ».The Cox model of predicting mortality among melioidosis patients in Northern Malaysia: A retrospective study Medicine (Baltimore) . 2021 Jun 25;100(25):e26160. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8238369/pdf/medi-100-e26160.pdf>
- ❖ A.Rakotondrasoa, Ml.Issack, B.Garin, « *et al* ». Melioidosis in the Western Indian Ocean and the Importance of Improving Diagnosis, Surveillance, and Molecular Typing. Trop Med Infect Dis. 2018 Mar; 3(1): 30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6136609/>
- ❖ S.Sridharan, IB. Princess, N.Ramakrishnan. Melioidosis in Critical Care: A Review Indian J Crit Care Med. 2021 May; 25(Suppl 2): S161–S165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8327795/>
- ❖ Arjun Chandna, Moritz Bonhoeffer, Thyl Miliya, « *et al* ». Improving Treatment and Outcomes for Melioidosis in Children, Northern Cambodia, 2009-2018. Emerg Infect Dis. 2021 Apr;27(4):1169-1172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33754990/>
- ❖ Hua Wu, Xuming Wang, Xiaojun Zhou, « *et al* ». Osteomyelitis and Septic Arthritis Due to *Burkholderia pseudomallei*: A 10-Year Retrospective Melioidosis Study From South China Front Cell Infect Microbiol. 2021 May 28;11:654745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34123870/>
- ❖ Bénédicte Melot, Sylvaine Bastian, Nathalie Dournon, « *et al* » Three New Cases of Melioidosis, Guadeloupe, French West Indies Emerg Infect Dis . 2020 Mar;26(3):617-619. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7045835/pdf/19-0718.pdf>
- ❖ Bart J Currie, Sonja Janson, Ella M Meumann, « *et al* ». The 2024 revised Darwin Melioidosis Treatment Guideline.THE NORTHERN TERRITORY DISEASE CONTROL BULLETIN, VOL, NO. 30, DEC 2023. <https://digitallibrary.health.nt.gov.au/nthealthserver/api/core/bitstreams/88d2f610-e0e5-42c3-9770-a734f874ca98/content>
- ❖ Siriluck Anunnatsiri, Wipada Chaowagul, Prapit Teparrukkul, « *et al* ».A Comparison Between 12 Versus 20 Weeks of Trimethoprim-sulfamethoxazole as Oral Eradication Treatment for Melioidosis: An Open-label, Pragmatic, Multicenter, Non-inferiority, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis . 2021 Dec 6;73(11):e3627-e3633. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8662794/pdf/ciaa1084.pdf>
- ❖ Thunyarat Anothaisintawee, Krit Harncharoenkul, Kamonporn Poramathikul « *et al* ». Efficacy of drug treatment for severe melioidosis and eradication treatment of melioidosis: A systematic review and network meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis . 2023 Jun 12;17(6):e0011382. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10289671/pdf/pntd.0011382.pdf>
- ❖ Matthew C Pitman, Tara Luck, Catherine S Marshall,« *et al* ».Intravenous therapy duration and outcomes in melioidosis: a new treatment paradigm. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Mar 26;9(3):e0003586. <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003586>
- ❖ Shirley Hii Yi Fen, Sarunporn Tandhavanant, Rungnapa Phunpang, « *et al* ». Antibiotic susceptibility of clinical *Burkholderia pseudomallei* isolates in northeast Thailand during 2015-2018 and the genomic characterization of β -lactam-resistant isolates Antimicrob Agents Chemother . 2021 Feb 16;65(5):e02230-20. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8092913/pdf/AAC.02230-20.pdf>
- ❖ Pham Hong Nhung, Vu Ho Van, Nguyen Quoc Anh, « *et al* ». Antimicrobial susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* isolates in Northern Vietnam. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Sep;18:34-36.
- ❖ Wantin Sribenjalux, Lumyai Wonglakorn, Atibordee Meesing. In vitro susceptibility of *Burkholderia pseudomallei* isolates from Thai patients to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam. J Glob Antimicrob Resist. 2022 Mar;28:8-11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716521002745?via%3Dihub>
- ❖ Sandra McCurdy, Erin Duffy, Mark Hickman, « *et al* ». Efficacy of Delafloxacin against the Biothreat Pathogen *Burkholderia pseudomallei*. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Sep 17;65(10):e0073621. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8448139/pdf/aac.00736-21.pdf>

- ❖ Martin GE, Bramwell J, Gadil E, « *et al* ». Adverse reactions to trimethoprim/sulfamethoxazole for **meliodosis eradication therapy**: an evaluation of frequency and risk factors. Int J Infect Dis. 2024 Nov 7:107283. <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2824%2900354-0>
- ❖ R.Lipsitz, S.Garges, R.Aurigemma, « *et al* ». Workshop on treatment of and postexposure prophylaxis for Burkholderia pseudomallei and *B.mallei* Infection, 2010. Emerg Infect Dis. 2012Dec;18(12):e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3557896/#R42>
- ❖ Sharon J. Peacock, Herbert P. Schweizer, David A.B. Dance « *et al* ». Management of Accidental Laboratory Exposure to *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. Emerg Infect Dis. 2008 Jul; 14(7): e2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600349/>
- ❖ Mostaghat, C.Couzigou, B.Pilmis, « *et al* ». Management of unexpected laboratory exposure to Burkholderia pseudomallei. Ann Biol Clin (Paris). 2024 Feb 24;81(6):640-644.
- ❖ Anonyme. Fiche. Infection à Burkholderia pseudomallei. INRS 2021. https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Infection%20%C3%A0%20Burkholderia%20pseudomallei
- ❖ Anonyme. Fiche thérapeutique Fiche n° 10 "Morve et mélioiidose". AFSSAPS 2008. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a884a2e856fbf988d901521bdbbd8611.pdf
- ❖ Anonyme. Melioidosis. CDC. <https://www.cdc.gov/melioidosis/index.html>; <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00456.asp>; <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00455.asp>;