



Professeur D Malvy  
Responsable pédagogique  
et Directeur du Centre  
[denis.malvy@u-bordeaux.fr](mailto:denis.malvy@u-bordeaux.fr)

Professeur JL Koeck  
Co-responsable  
pédagogique  
[jkoeck@gmail.com](mailto:jkoeck@gmail.com)



Docteur BA Gaüzère  
Coordinateur pédagogique  
Pays de l'océan indien  
[bernard.gauzere@chr-reunion.fr](mailto:bernard.gauzere@chr-reunion.fr)

Madame M Estager  
Administration et Gestion  
des enseignements  
[murielle.estager@u-bordeaux.fr](mailto:murielle.estager@u-bordeaux.fr)

## Capacité de Médecine Tropicale 2014-2015

---

### MELIOIDOSE CHEZ LE VOYAGEUR : A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

---

Présenté par  
Mme Souandou TABIBOU  
Née le 03/03/1983

Directeur  
Mr le Professeur Eric CAUMES

Rapporteur  
Mr le Professeur Pierre AUBRY

#### JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr K Ezzedine Dr Th Pistone Dr B Portal Dr MC Receveur

## **REMERCIEMENTS**

A mon directeur de mémoire, Monsieur le Professeur Eric Caumes, Chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, pour m'avoir acceptée dans son service, pour son aide et ses remarques éclairées.

Aux membres du jury :

- Monsieur le Professeur Denis Malvy, Président du jury
- Monsieur le Docteur Khaled Ezzedine
- Monsieur le Docteur Thierry Pistone
- Monsieur le Docteur Bernard Portal
- Monsieur le Docteur Marie-Catherine Receveur

pour leur participation au jury de ce mémoire et pour leur attention.

A Monsieur le Professeur Pierre Aubry pour avoir accepté de lire ce mémoire et d'en être le rapporteur.

A Madame Estager pour sa disponibilité, sa réactivité et ses conseils avisés.

## RESUME

La mélioïdose est une pathologie bactérienne dont l'agent responsable est un bacille gram négatif, hydrotellurique et résistant, *Burkholderia pseudomallei*. Cette pathologie est endémique en Asie du sud-est et dans le nord de l'Australie. Elle reste rare chez le voyageur mais suscite notre intérêt du fait de son émergence, sa gravité et son polymorphisme clinique.

Nous avons présenté le cas de Mr B, âgé de 35 ans, sans facteurs de risque, ayant séjourné au sud-est de la Thaïlande du 17.11.2013 au 02.12.2013 durant la saison des pluies. Après avoir été traité 3 semaines en ambulatoire pour une pneumopathie, le patient était hospitalisé pour une mélioïdose pulmonaire grave compliquée d'un choc septique avec défaillance multi-viscérale. Les examens bactériologiques permettaient de faire le diagnostic de mélioïdose. L'amélioration était obtenue après plusieurs ajustements de l'antibiothérapie en fonction des données cliniques et bactériologiques.

Ce cas illustre les difficultés diagnostiques et de prise en charge de la mélioïdose chez le voyageur.

Nous disposons de peu de données sur la mélioïdose chez le voyageur et principalement des présentations de cas. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective descriptive des cas de mélioïdose d'importation publiés et recensés sur Pubmed jusqu'en juin 2014. L'objectif était de tenter de dégager un profil démographique, épidémiologique et clinique des cas de mélioïdose chez le voyageur et parallèlement avoir une vision sur leur prise en charge et les éventuelles difficultés rencontrées. 42 cas ont été analysés. D'après les résultats obtenus, les cas étaient en majorité des hommes (83,3%), âgés de 51,1 ans en moyenne, dont la moitié avait un ou plusieurs facteurs de risque, ayant voyagé en Asie (80,8%) et résidant en Europe (76%). Ils présentaient comme principaux symptômes de la fièvre (81%), de la toux (31%) et une altération de l'état général (19%). Le délai médian entre le retour de voyage et l'apparition des symptômes était de 14 jours. Le maximum était de 365 jours et le minimum était de 1 jour. Le délai médian entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 10 jours. 6 cas développaient une forme chronique.

Pour 81% d'entre eux, le diagnostic n'était pas évoqué en première intention. Un traitement empirique était prescrit durant 10.9 jours en moyenne.

55% des cas présentaient une septicémie. 45.4 % des cas présentaient une forme pulmonaire. 38 cas sur 42 cas avaient un traitement d'attaque et 34 cas un traitement d'entretien. Les traitements d'attaques étaient en accord avec les recommandations dans 80,5% des cas. Ce taux était 66,7% pour les traitements d'entretien. 16,7% des cas s'aggravaient malgré le traitement d'attaque et/ou d'entretien et nécessitaient des modifications thérapeutiques. 7,1 à 9.5% des cas récidivaient. Le taux de létalité était de 16,7%.

Le praticien spécialisé doit rester vigilant face à tout patient de retour de zone d'endémie, qu'il ait ou non des facteurs de risque, s'il présente de la fièvre et/ou des signes pulmonaires afin de prescrire dans les plus brefs délais les examens adéquats et le traitement recommandé.

## SOMMAIRE

<b><u>INTRODUCTION .....</u></b>	<b><u>6</u></b>
<b><u>I. LA MELIOIDOSE : GENERALITES.....</u></b>	<b><u>7</u></b>
A. Agent pathogène .....	7
B. Epidémiologie .....	8
C. Diagnostic clinique .....	10
1. Manifestations cliniques .....	10
2. Formes récidivantes .....	11
D. Diagnostic paraclinique .....	12
1. Diagnostic biologique .....	12
2. Imagerie .....	13
E. Traitement .....	14
F. Aspects préventifs .....	15
<b><u>II. CAS CLINIQUE.....</u></b>	<b><u>16</u></b>
A. Présentation du cas clinique.....	16
B. Discussion du cas clinique.....	23
<b><u>III. REVUE DE LA LITTERATURE: MELIOIDOSE CHEZ LE VOYAGEUR .....</u></b>	<b><u>26</u></b>
A. Matériel et méthode .....	26
B. Résultats .....	28
1. Données démographiques.....	28
2. Données épidémiologiques.....	28
3. Données cliniques.....	32
4. Données paracliniques .....	34
5. Données thérapeutiques .....	34
6. Evolution .....	36
C. Analyse et discussion.....	39
<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b><u>44</u></b>

## **INTRODUCTION**

Le nombre de voyageurs ne cesse d'augmenter et les voyages internationaux sont de plus en plus fréquents. Les voyageurs s'exposent ainsi aux différentes pathologies tropicales.

La mélioïdose, pathologie bactérienne dont l'agent responsable est un bacille gram négatif, *Burkholderia pseudomallei*, en est un exemple.

Cette pathologie est endémique en Asie du sud-est et dans le nord de l'Australie.

Nous avons été confrontés à un cas de mélioïdose chez un patient de retour de Thaïlande. Deux aspects de cette pathologie ont attiré notre attention : sa gravité et ses difficultés de prise en charge.

Bien que la mélioïdose soit actuellement rare chez le voyageur, son incidence pourrait augmenter en raison de son extension à d'autres régions du monde. Le qualificatif de « maladie émergente » (1), la gravité de la pathologie et les difficultés diagnostiques, nous ont incités à nous intéresser à la mélioïdose chez le voyageur.

Quel est le profil démographique, épidémiologique et clinique des patients présentant une mélioïdose au retour de voyage? Comment ont-ils été pris en charge jusqu'à présent? Des difficultés ont-elles été rencontrées ?

Les données sur la mélioïdose chez le voyageur dont nous disposons sont principalement des présentations de cas. Ainsi, pour tenter de répondre à nos interrogations, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive des cas de mélioïdose chez le voyageur présents dans la littérature et recensés sur Pubmed jusqu'en juin 2014.

Notre travail s'articulera autour de deux axes.

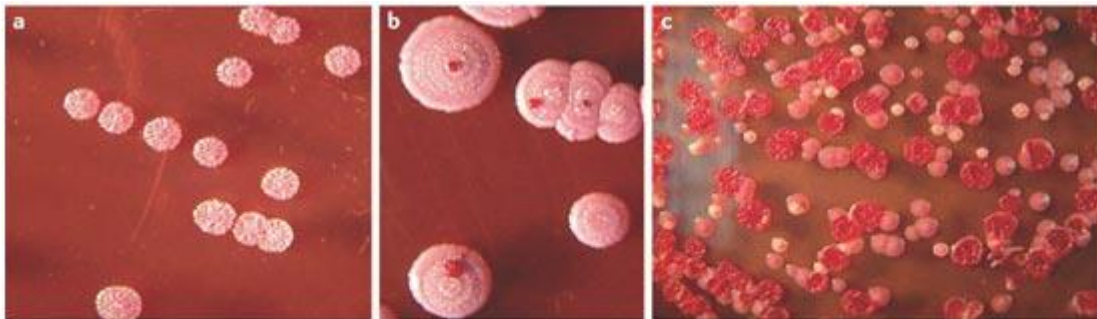
Dans un premier temps, après une présentation générale de la mélioïdose, nous exposerons puis discuterons du cas de Mr B, homme âgé de 38 ans, ayant présenté une mélioïdose pulmonaire grave au retour d'un voyage en Thaïlande.

Dans un second temps, nous présenterons et discuterons des résultats de notre étude.

## I. LA MELIOIDOSE : GENERALITES

### A. Agent pathogène

La mélioïdose est une pathologie bactérienne dont l'agent responsable est *Burkholderia pseudomallei*, anciennement appelé *Bacille de Whitmore*, *Bacillus pseudomallei* puis *Pseudomonas pseudomallei* jusqu'en 1992. Cette bactérie environnementale a été isolée en 1912 à Rangoon par Alfred Whitmore. Elle a été classée par « Centers for Diseases Control and Prevention » dans la catégorie B des agents du bioterrorisme.



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Microbiology

**Figure 1: Colonies de *Burkholderia pseudomallei* (d'après (2))**

*Burkholderia pseudomallei* est un bacille gram négatif, appartenant à la famille des *Burkholderiaceae*. Cette bactérie est intracellulaire facultatif, non spiralé et mobile grâce à une ciliature polaire. Son génome est un des génomes bactériens les plus complexes et est composé de 7.2 mégapaires de bases (3) (4). Elle possède une catalase et une oxydase mais n'assimile pas l'arabinose. Cette dernière caractéristique la distingue de *Burkholderia thailandensis*, bactérie moins pathogène (5). Le genre *Burkholderia* comporte au moins 6 espèces d'intérêt médical dont font partie *mallei*, *thailandensis*, *multivorans*, *cepacia* et *urbonensis*.

*Burkholderia pseudomallei* peut croître dans des milieux très pauvres ou hostiles. Si les conditions sont favorables, la bactérie peut survivre plusieurs années. Elle se cultive facilement dans des milieux ordinaires (milieu liquide, solide et ashdown modifié) à une température optimale de 37-39°C et un pH optimum de 7,5 (6). Le milieu se couvre en 24-48 heures de colonies lisses puis rugueuses prenant le cristal violet (7). Après identification de la bactérie, l'antibiogramme est réalisé sur milieu Mueller-Hinton à 37°C.

*Burkholderia pseudomallei* exprime une résistance naturelle aux pénicillines A et G, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> générations, aminoglycoside, macrolides, rifampicine et polymyxine. Elle est naturellement sensible au TMP-SMX (Trimethoprim/sulfaméthoxazole ou co-trimoxazole), chloramphénicol, tétracyclines, acide clavulanique, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, ceftazidime, pipéracilline et carbapénèmes (8).

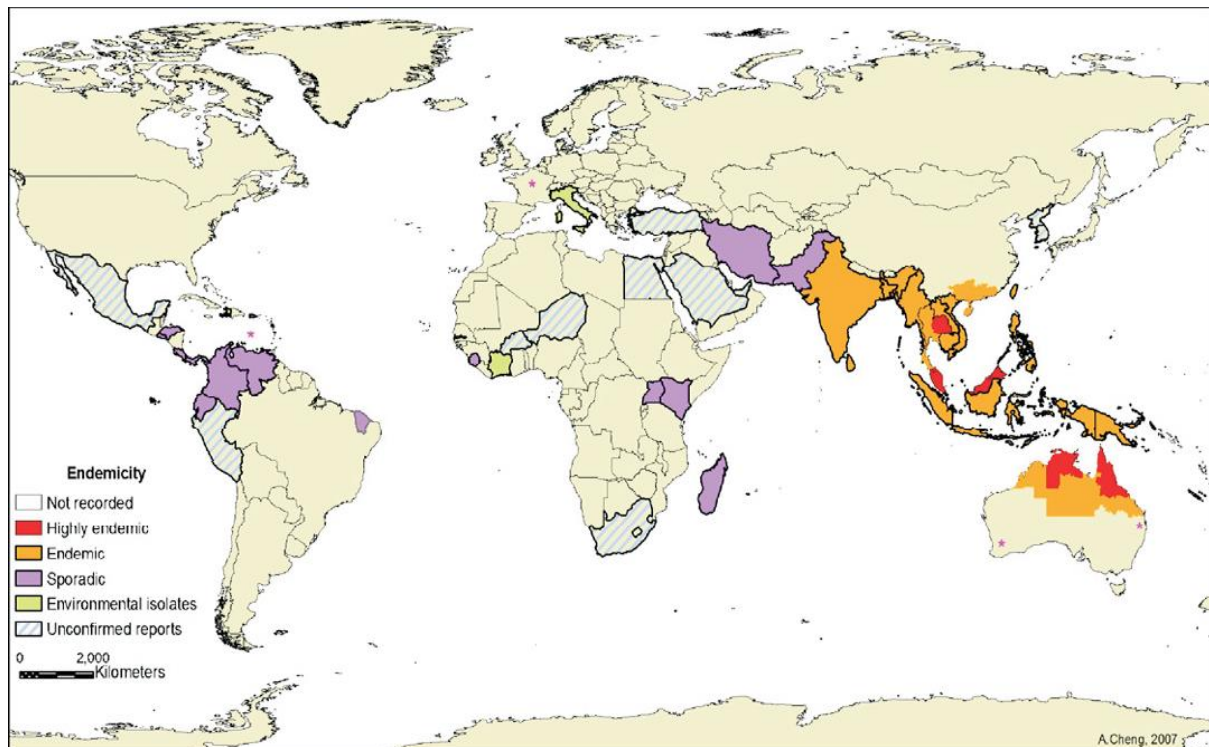
## **B. Epidémiologie**

La mélioïdose est hyper-endémique dans le nord-est de la Thaïlande et le nord de l'Australie et constitue un réel problème de santé publique. Le taux d'incidence est de 4/100 000/ an dans le nord-est de la Thaïlande, 16 à 20/100 000/ an dans le nord de l'Australie et peut atteindre 80/100 000/ an dans les zones rurales aborigènes.

Elle est également endémique en Asie du sud-est et tend à s'étendre au sud de la Chine et au subcontinent indien. Des cas sporadiques ont été diagnostiqués en Amérique du sud et en Afrique (9) (10). Des cas ont été détectés dans l'océan indien (Maurice, Réunion et Madagascar et Seychelles) et aux Antilles (Martinique et Guadeloupe) où se rendent de nombreux touristes français. Les cas sont probablement sous-estimés dans les pays endémiques à faibles moyens techniques.

La carte ci-dessous représente la distribution géographique de la mélioïdose et de *Burkholderia pseudomallei*.





**Figure 2: Répartition de *Burkholderia pseudomallei* et de la mélioïdose (d'après (9))**

*Burkholderia pseudomallei* est présent dans les déjections animales (selles, urines), les sols argileux, la boue, les eaux stagnantes et les rizières (11). La mélioïdose affecte surtout les personnes en contact régulier et prolongé avec l'eau et la terre. En Thaïlande, 81% des patients sont des riziculteurs (5). En Australie, la bactérie est présente dans les paddocks contaminés par des animaux écorchés ayant contracté la mélioïdose ou dans des réserves d'eau destinées au bétail (6).

La mélioïdose est une pathologie saisonnière dont l'incidence augmente lors de la saison des pluies. Environ 75% des cas diagnostiqués en Thaïlande surviennent lors de la mousson. Par ailleurs, le tsunami, les typhons et les inondations favorisent la diffusion de *Burkholderia pseudomallei* (12) (13). La mélioïdose a été détectée avec une fréquence accrue après le tsunami du 26/12/2004 chez les touristes occidentaux.

La contamination se fait majoritairement par inoculation transcutanée après blessure souillée par la boue ou les eaux de surface. La contamination peut se faire par inhalation de poussière ou de vapeur d'eau. La contamination par ingestion d'eau souillée est rare (7) (14).

Bien que très rare, le risque de contamination en laboratoire et d'infection nosocomiale existe. Par ailleurs, deux cas de mélioïdose chez le nourrisson ont été rapportés dans le nord de

l'Australie après allaitement dans un contexte de mastite. La contamination interhumaine par voie sexuelle reste exceptionnelle. Enfin, il n'y a pas de preuve évidente sur le risque de contamination interhumaine par voie aérienne ni sur le rôle des moustiques comme vecteur de la maladie (10).

La mélioïdose touche principalement les adultes âgés, en moyenne entre 40 et 60 ans. Des cas de mélioïdose ont été diagnostiqués chez l'enfant. Le pronostic est meilleur que chez l'adulte et les récurrences sont rares (4).

Deux tiers des patients ont des facteurs de risque tels que le diabète (entre 37% et 60% des patients sont diabétiques, principalement de type 2), l'alcoolisme, les pathologies pulmonaires et rénales, la thalassémie, la splénectomie et le cancer (5). L'inoculum important (noyade, tsunami et traumatisme) constitue un facteur de risque. A l'inverse, l'infection par le VIH n'en est pas un (4).

## ***C. Diagnostic clinique***

### **1. Manifestations cliniques**

La période d'incubation varie de 1 à 21 jours en moyenne mais peut être de plusieurs années. Elle est variable en fonction de la virulence, du mode de contamination, des facteurs de risque et de l'inoculum (3).

La mélioïdose est une pathologie dont l'expression est variable (aigüe, chronique, latente). Cette variabilité d'expression dépend de la réaction hôte-pathogène. Lors d'une infection par *Burkholderia pseudomallei*, l'expression est :

- aigüe en cas de réaction immunitaire excessive de l'hôte.
- chronique si la réponse immunitaire est partielle (la mélioïdose est dite chronique lorsque les symptômes durent plus de 2 mois)
- latente si la régulation immunitaire est faible et que la bactérie reste quiescente (15). Les formes latentes représentent environ 13% des cas. La réactivation peut survenir jusqu'à 62 ans après l'infection.

La mélioïdose est une infection sévère. Le taux de létalité varie entre 19% à 68%. Ce taux est variable en fonction des régions et des signes cliniques. Il peut atteindre 80% en cas de choc septique (11).

Cette pathologie est polymorphe et aspécifique chez l'adulte et chez l'enfant. Elle débute souvent par un tableau de sepsis et peut évoluer vers un choc septique avec défaillance multiviscérale (11). La mélioïdose peut atteindre quasiment tous les tissus et organes avec fréquemment la formation d'abcès. Le poumon est le premier organe cible (50% des cas). Les autres localisations les plus fréquentes sont le foie et la rate. L'abcédation peut être multifocale ou unifocale. D'autres agents infectieux peuvent donner des abcès spléniques et hépatiques tels que *Mycobacterium tuberculosis* ou *avium intracellulaire*, *Candida albicans* ou *Pneumocystis jiroveci*, généralement chez des patients immunodéprimés (16)

La prostate, les reins, la peau et les tissus mous peuvent également être touchés. Concernant la peau, les lésions sont généralement des ulcères ou des nodules sous cutanés avec lymphangite et adénopathie satellite. Un cas de mélioïdose cutanée isolée, sous forme de lésion érythémateuse et ulcérée, non compliquée malgré un contexte de diabète, a été rapporté chez une patiente de 90 ans ayant séjourné au Bangladesh (17) . Il peut notamment y avoir une atteinte ostéo-articulaire (arthrite septique, ostéomyélite), neurologique (méningite, encéphalite, myélite, abcès cérébraux entre autres). L'atteinte neurologique est de mauvais pronostic avec un taux de mortalité et de morbidité élevé. Les atteintes oculaires, cardiaques (anévrisme mycotique, péricardite, greffe aortique) et ORL sont rares (6).

Les manifestations cliniques peuvent différer selon les pays. Les infections uro-génitales sont plus fréquentes en Australie. La parotidite, souvent unilatérale, s'observe plutôt chez l'enfant. Elle concerne 40% des cas de mélioïdose pédiatrique en Thaïlande et au Cambodge mais rare en Australie (3) (18).

## 2. Formes récidivantes

Les formes récidivantes (rechute et réinfection) sont définies par l'apparition de nouveaux symptômes avec examen bactériologique positif après une bonne réponse à un traitement (10). Les rechutes sont du à la persistance d'un foyer infectieux malgré le traitement.

La réinfection est définie par l'apparition d'un nouvel épisode de mélioïdose due à une souche différente. Une étude thaïlandaise a montré que les rechutes représentaient 75% des cas et 25% pour les réinfections (3) (11). Une étude australienne a consisté à étudier les cas de récurrence. En 23 ans, 10 cas de réinfection et 29 cas de rechute ont été répertoriés sur 785 cas de mélioïdose. Les rechutes survenaient entre le 3<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> mois (la durée médiane entre la première infection et la rechute était de 9 mois).

Le risque de rechute concerne tous les patients. Le taux de rechute est de 6% à 1 an et 13% à 10 ans chez des patients bien traités et suivis. Ce risque est plus important en cas :

- de mauvaise observance
- de traitement par amoxicilline-acide clavulanique durant la phase d'attaque
- de traitement par doxycycline en monothérapie ou amoxicilline-acide clavulanique durant la phase d'entretien
- de pathologie grave
- et de phase d'entretien inférieure à 8 semaines (5) (19) (11) (20).

Le taux de rechute a baissé ces dernières années. Cette baisse s'explique par l'administration d'une antibiothérapie plus efficace permettant une baisse du taux d'échec (21).

Le taux de mortalité lors d'une rechute est identique à celui d'un premier épisode (5).

## ***D. Diagnostic paraclinique***

### **1. Diagnostic biologique**

Il n'y a aucun signe clinique spécifique. Seul un faisceau d'arguments (signes cliniques, zone d'endémie, facteur de risque) permet de nous orienter. Seul l'examen bactériologique (examen direct et culture) permet de confirmer le diagnostic de mélioïdose. Le laboratoire doit être prévenu de la suspicion de mélioïdose afin que toutes les mesures de protection soient mises en place. Les analyses sont effectuées en laboratoire biologique de sécurité de classe 3.

L'identification de *Burkholderia pseudomallei* nécessite une grande connaissance de la bactérie car celle-ci peut être confondue avec d'autres bactéries telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Klebsiella sp* (6). L'identification du germe est souvent impossible dans certaines zones d'endémie où les moyens sont limités et les laboratoires peu équipés.

La nature des prélèvements dépend du type de symptomatologie. Il peut s'agir d'hémocultures, souvent répétées, de prélèvements de pus, d'urine ou de crachats, du liquide de lavage broncho-alvéolaire. Si l'hémoculture est positive, elle doit être répétée 1 fois par semaine jusqu'à négativation. Généralement, l'hémoculture se négative au bout d'une semaine.

Il existe d'autres méthodes diagnostiques telles que la sérologie, mais peu fiable en zone d'endémie où 50% des sérologies sont positives, et les tests de diagnostic rapide. Ces derniers permettraient un diagnostic rapide des formes aiguës invasives et amélioreraient ainsi le pronostic. Parmi ces tests, nous pouvons citer la RT-PCR (3) (10) et les méthodes immunologiques dont :

- L'agglutination. Un test latex s'est révélé très performant en zones rurales sous-équipées (valeurs prédictives positive et négative respectivement de 96,75% et 99,61%)
- L'immunofluorescence directe et indirecte. La détection directe dans les produits pathogènes est réalisable en 10 minutes (sensibilité : 66%, spécificité : 99,5%)
- Les tests immuno-enzymatiques sur bandelettes. La détection des anticorps est réalisable en 15 minutes par immunochromatographie (en Australie, sensibilité pour les IgG : 50,6%, les IgM : 72% ; spécificité pour les IgG : 97,4%, les IgM : 71,5%) (3) (10).

## 2. Imagerie

Il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'abcès profonds (3).

## **E. Traitement**

Le retard diagnostique et l'instauration tardive d'une antibiothérapie adaptée et efficace peuvent être fatal. En zone d'endémie, il est recommandé de débiter rapidement un traitement empirique actif sur *Burkholderia pseudomallei* face à toute suspicion de mélioïdose. Si la culture s'avère négative, il est préconisé d'arrêter le traitement (3).

Le traitement de la mélioïdose s'effectue en deux phases : la phase d'attaque et la phase d'entretien dont l'objectif est d'éviter les rechutes. Les infections asymptomatiques ne doivent pas être traitées.

L'antibiothérapie initiale doit être administrée par voie veineuse pour une durée de 10 à 14 jours en moyenne. Le traitement de la phase d'attaque peut être plus long en cas de mélioïdose disséminée, de choc septique, d'atteinte pulmonaire étendue, d'atteinte ostéo-articulaire, neurologique et en cas d'abcès profond ne pouvant être drainé (10). Les premiers signes d'amélioration apparaissent généralement vers le 9<sup>ème</sup> jour (11).

Depuis 1985, les antibiotiques administrés en phase d'attaque sont la ceftazidime (utilisée en première intention en Thaïlande) ou les carbapénèmes (meropénème ou imipénème) (22; 23). A noter qu'une étude thaïlandaise randomisée ne conclut pas à une différence entre les deux catégories d'antibiotiques (24).

L'association de TMP-SMX à la ceftazidime durant la phase d'attaque ne semble pas améliorer le taux de mortalité ni le taux de rechute hormis lors d'une atteinte osseuse, méningée ou prostatique (25) (26) (27).

Le traitement de la phase d'entretien consiste en l'administration de TPM-SMX seul durant au moins 12 semaines (28). Bien qu'associé à un risque de rechute plus important que TPM-SMX, l'amoxicilline +acide clavulanique est utilisé chez les enfants, les femmes enceintes et les patients allergiques ou intolérants (20).

En association à l'antibiothérapie et selon la forme de mélioïdose, un drainage chirurgical des abcès est associé. Le G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor ou facteur de croissance de la lignée granulocytaire) est parfois employé lors du choc septique.

Le suivi du patient est indispensable et doit être prolongé en raison des risques de rechute.

### ***F. Aspects préventifs***

Il n'y a actuellement aucun vaccin contre la mélioïdose. La mélioïdose n'est pas ou imparfaitement immunisante. Des essais vaccinaux réalisés chez l'animal en utilisant *Burkholderia thailandensis* ou des souches atténuées de *Burkholderia pseudomallei* n'ont pas été satisfaisants (7). Il est conseillé aux personnes ayant des facteurs de risque et amenés à voyager en zone d'endémie de ne pas sortir lors de fortes pluies et de vent, le risque de contamination par aérosolisation étant important (3).

Il existe des recommandations pour les professionnels.

1. En laboratoire, toute manipulation de *Burkholderia pseudomallei* doit s'effectuer en laboratoire de niveau 3. La prophylaxie post-exposition après contamination en laboratoire comporte TMP-SMX en première intention. En cas de contre-indication, l'amoxicilline-acide clavulanique est employé. Le traitement doit être débuté dans les 24 heures. La durée du traitement est de 21 jours (11).
2. Il est conseillé aux riziculteurs de porter des bottes hautes et des gants pendant le travail afin de limiter le risque de contamination.



## II. CAS CLINIQUE

### A. Présentation du cas clinique

Mr B était hospitalisé dans le service de maladies infectieuses et tropicales de la Pitié-Salpêtrière du 05/02/2014 au 05/03/2014. Il était alors âgé de 38 ans et était célibataire sans enfant. Il était chef de rayon dans un supermarché. Ses antécédents comprenaient une appendicectomie et un tabagisme à 20 paquet/année. Les consommations d'alcool et de cannabis étaient occasionnelles. Il ne prenait aucun traitement.

Il avait séjourné en Thaïlande, à Koh Phangan, du 17/11/2013 au 02/12/2013, durant la saison des pluies.



Figure 3: Carte de la Thaïlande

Durant son séjour, le patient avait fait une randonnée dans la jungle, un jour de grande pluie et avait fait faire un tatouage le 28/11/2013. Il avait présenté de la fièvre quelques heures après la réalisation du tatouage.

Le patient consultait son médecin traitant pour hyperthermie le lendemain de son retour en France, soit le 03/12/2013. Face à un tableau évocateur de pneumopathie, le patient était traité par amoxicilline 2gr/j pendant 7 jours.



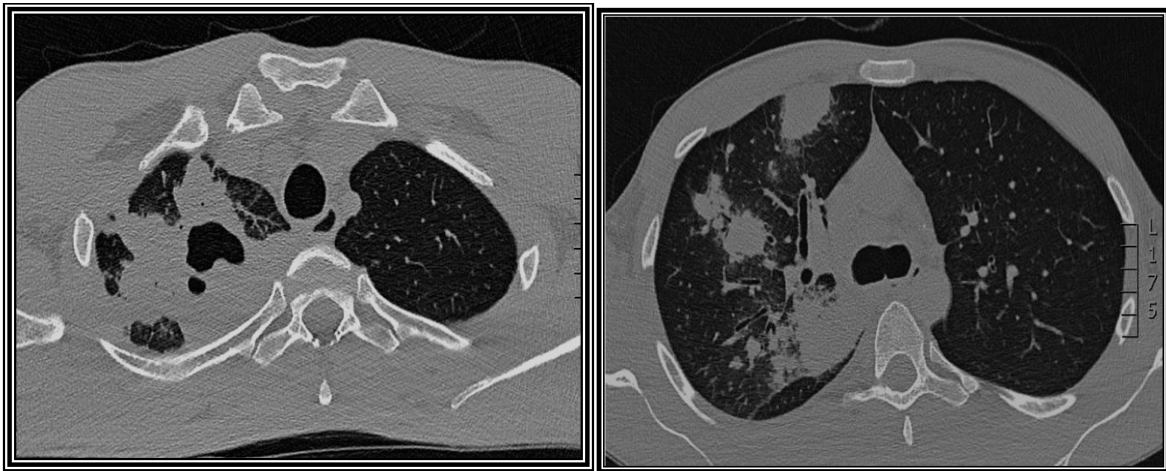
Face à l'absence d'amélioration, Mr B consultait à nouveau son médecin traitant le 12/12/2013. L'antibiothérapie était modifiée avec prescription d'augmentin ® 2gr/j pendant 8 jours.

L'état clinique ne s'améliorant toujours pas, le patient consultait son médecin traitant le 17/12/2013. Le traitement était modifié avec un relais par clarithromycine.

Face à la persistance de la fièvre, l'apparition d'une dyspnée, la majoration de la toux et des expectorations, le patient consultait aux urgences de l'hôpital Avicenne le 22/12/2013.

A l'admission aux urgences, la température était à 37,9°C. L'état hémodynamique était conservé. L'examen clinique ne retrouvait pas de signe de détresse respiratoire mais l'auscultation retrouvait un foyer de crépitation à l'apex droit.

La radiographie pulmonaire mettait en évidence un foyer de pneumopathie prédominant à l'apex droit. Le scanner thoracique retrouvait une lésion excavé du lobe supérieur droit.



**Figure 4: Scanner thoracique du 22/12/2013**

Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 113mg/l et une PCT à 0,98 µg/l. le bilan hépatique était perturbé (ASAT : deux fois la normale (2N), ALAT : 3N, GGT : 2N, PAL : 1.5N, bilirubine normale). Les LDH et Les CPK étaient élevés (LDH : 2N, CPK : 1.5N).

La NFS retrouvait une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile (globules blancs : 22 400/mm<sup>3</sup> dont 18 140 polynucléaires neutrophiles) sans autre anomalie. L'ionogramme et la fonction rénale étaient normaux. Le bilan de coagulation était sans particularité.

Une bi-antibiothérapie par rocéphine® et rovamycine® par voie veineuse était débuté le 22/12/2013.

Le patient était muté dans le service de maladies infectieuses et tropicales le 23/12.

L'imagerie thoracique et la clinique faisant évoquer une tuberculose pulmonaire, une fenêtre thérapeutique était réalisée.

Sur le plan paraclinique, des hémocultures étaient prélevées le 22/12, le 23/12 et le 25/12 et une fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) était réalisée.

Les sérologies syphilis, VIH et hépatites A, B, C étaient négatives. L'examen cytobactériologique des urines était stérile. La recherche d'antigénuries legionnelle et pneumocoque était négative. Le frottis et la goutte épaisse étaient négatifs. La recherche de BAAR dans les crachats était négative à l'examen direct.

Le 25/12, le patient présentait brutalement une détresse respiratoire majeure avec désaturation à 83%, sous 15l/mn d'oxygène, associée à des sueurs profuses. Les gaz du sang sous oxygène retrouvaient un pH à 7.42, une pO<sub>2</sub> à 56 mmHg, une pCO<sub>2</sub> à 36 mmHg et des lactates à 3.1 mmol/l. Le patient était muté en réanimation pour choc septique avec syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA).

Le patient était intubé. Une antibiothérapie probabiliste par tazocilline et amikacine était débutée.

L'hémoculture prélevée le 22/12 était positive le 26/12 à bacille gram négatif (BGN) oxydase positive ainsi que le LBA. La recherche de BAAR dans le LBA était négative.

Au vue du tableau clinique et du contexte, une mélioïdose pulmonaire était suspectée. Le laboratoire était prévenu de la suspicion de mélioïdose et les précautions étaient prises.

Une PCR était demandée à L'institut Pasteur.

Une bi antibiothérapie par ceftazidime 1gramme 2 fois par jour en intraveineux lent et bactrim® 2 ampoules toutes les 12 heures était alors débutée le 26/12.

L'évolution clinique en réanimation était défavorable. Le patient présentait une défaillance multi viscérale (défaillance hémodynamique sévère, dysfonction cardiaque, défaillance hépatique sur foie de choc et défaillance rénale avec oligurie). Il était alors muté en réanimation à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière le 27/12.

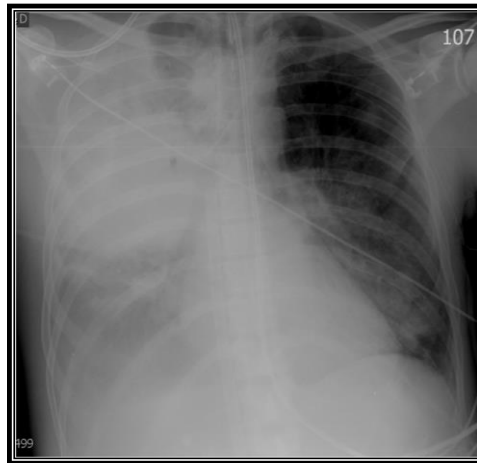



Figure 5: Radiographie pulmonaire réalisée en réanimation le 28/12/2013

La PCR et la culture confirmaient le diagnostic de mélioïdose avec présence de *Burkholderia pseudomallei*. Les résultats de l'antibiogramme sont résumés dans le tableau ci dessous.

 Complément demandé le 27/12/2013

**S** Sensible, **R** Résistant, **I** Intermédiaire, **CMI** Concentration Minimale Inhibitrice

Antibiotique	Sensibilité	CMI	Antibiotique	Sensibilité	CMI
amoxicilline	I		meropénème	S	1 mg/L
amoxicilline+ acide clavulanique	S		gentamycine	R	
ticarcilline	R		nétilmicine	R	
ticarcilline+ acide clavulanique	S		tobramycine	R	
piperacilline	I		amikacine	R	
piperacilline+ tazobactam	S		tigécycline	I	

Antibiotique	Sensibilité	CMI	Antibiotique	Sensibilité	CMI
céfalotine	R		acide nalixidique	R	
cefoxitine	R		norloxacine	R	
cefotaxime	S		ofloxacine	R	
ceftazidime	S		cotrimoxazole	S	0.125 mg/L
aztreonam	S		fosfomycine	R	
cefepime	S		chloramphénicol	S	
imipénème	S	0.38 mg/L	tetracycline	S	
ertapénème	R				

**Figure 6: Antibiogramme sur hémoculture du 22/12/2013**

L'hémoculture réalisée à son admission en réanimation le 27/12 était négative mais le LBA du 27/12 retrouvait  $10^6$  *Burkholderia pseudomallei*.

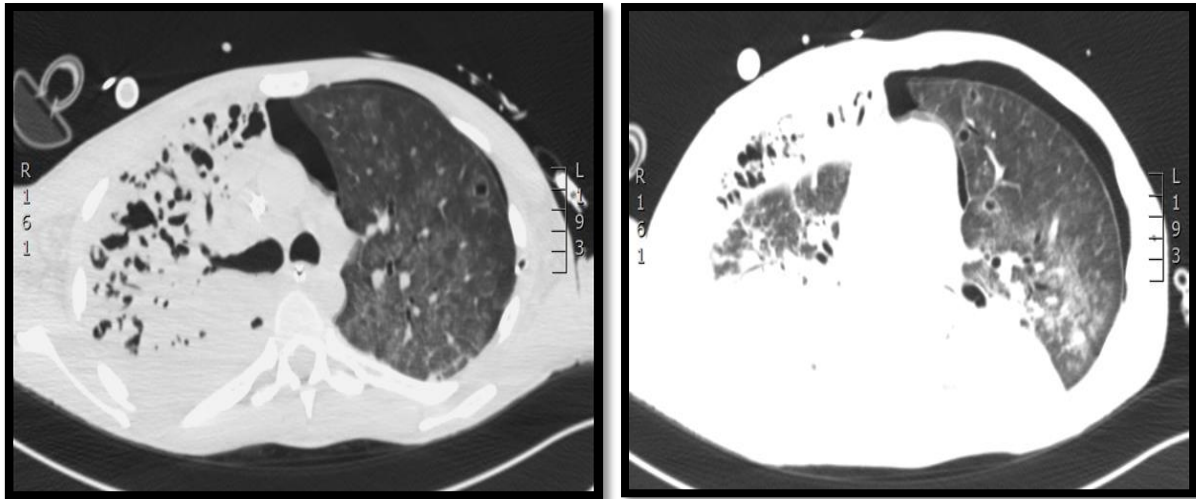
L'antibiothérapie était réajustée. La ceftazidime était remplacée par du tienam® du 27/12 au 30/12 puis par meropénème du 30/12 au 08/01. Le bactrim® était maintenu.

Le bilan immunologique (immunophénotypage lymphocytaire, immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et dosage pondéral des immunoglobulines) était normal.

A noter qu'une ECMO veino-artério-veineuse puis veino-veineuse était posé du 30/12/2013 au 10/01/2014 et que le patient était trachéotomisé du 06/01 au 04/02/2014.

Le 08/01, le patient présentait une toxidermie imputée à la prise de bactrim®. Le traitement était modifié avec prescription de ceftazidime seul par voie veineuse.

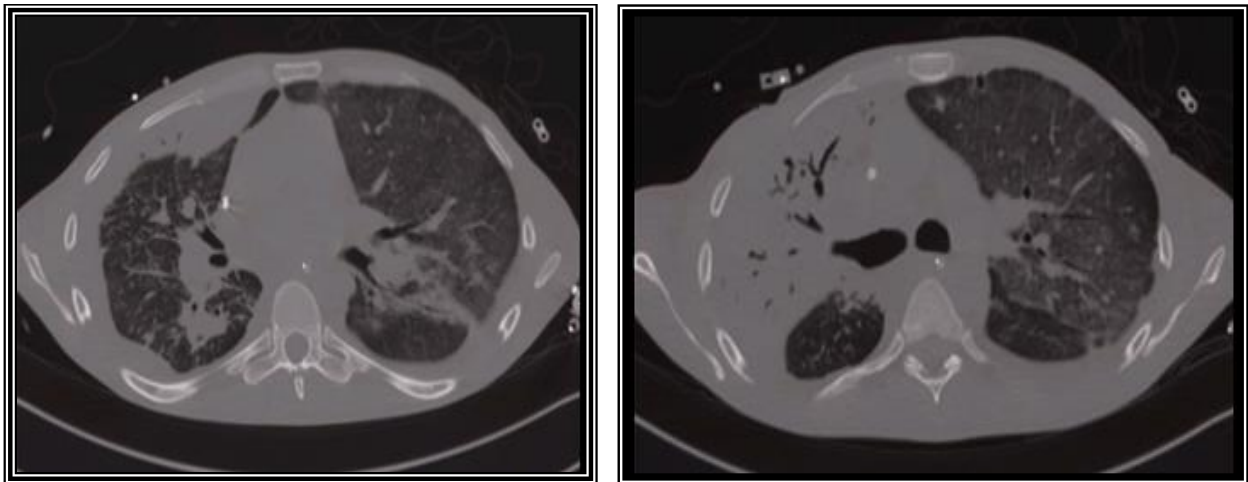
Le scanner thoracique du 09/01 concluait à une pneumopathie nécrosante intéressant la quasi-totalité du champ pulmonaire droit avec un épanchement pleural droit de moyenne abondance. A gauche nous notions la présence d'un pneumothorax modéré avec atélectasie complète du lobe inférieur gauche.



**Figure 7: Scanner thoracique du 09/01/2014**

Sur le plan biologique, le LBA du 15/01 retrouvait  $10^4$  *Burkholderia pseudomallei*. Face à la persistance de *Burkholderia pseudomallei* dans le LBA, la doxycycline était alors rajouté au traitement le 15/01.

Le contrôle scannographique du 27/01 retrouvait une nette amélioration des lésions pulmonaires. Le scanner cérébral et abdominopelvien était normal.



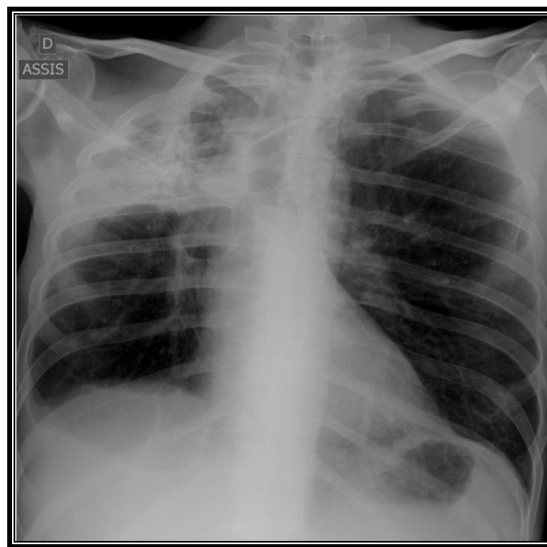
**Figure 8: Scanner thoracique du 27/01/2014**

La canule de trachéotomie était retirée le 04/02/2014. Le 05/02, le patient était muté dans le service de maladies infectieuses et tropicales.

Il était alors apyrétique. Il restait dyspnéique stade II NYHA et oxygéo-dépendant avec une saturation à 100% sous 2l/min. L'auscultation pulmonaire retrouvait une diminution du murmure vésiculaire à droite.

L'aspiration trachéale du 03/02 retrouvait de rare *Burkholderia pseudomallei*. Il était décidé, au staff d'infectiologie le 07/02, de rajouter de l'amoxicilline+acide clavulanique 1gramme 3 fois par jour jusqu'à négativation des prélèvements.

L'évolution était favorable. Le patient était sevré en oxygène le 11/02. La radiographie pulmonaire du 15.02 retrouvait une régression des lésions pulmonaires.



**Figure 9: Radiographie pulmonaire du 15.02.2014**

La dyspnée régressait et le patient était eupnéique le 18/02. L'auscultation pulmonaire se normalisait le 19/02.

Après discussion avec les réanimateurs, l'imputabilité du bactrim® dans la toxidermie étant incertaine, il était décidé de réintroduire à doses progressivement croissantes le bactrim® le 26/02. Cette réintroduction se déroulant sans incident et l'examen cytbacteriologique des crachats de contrôle étant négatif en culture, La ceftazidime IV et l'augmentin® étaient arrêtés.

Le patient était sorti du service sous bactrim® 2 comprimés 2 fois par jour et doxycycline 100 mg, 1comprimé 2 fois par jour pour une durée cumulée de traitement de 6 mois. Le suivi était assuré par l'hôpital Avicenne.

## **B. Discussion du cas clinique**

La mélioïdose est rare en France. Les cas diagnostiqués sont uniquement des cas d'importation. Plus de 100 cas ont été rapportés chez les troupes françaises en Indochine.

Le patient a voyagé en zone d'endémie. Le nord de la Thaïlande est plus à risque mais des cas de mélioïdose ont été recensés dans l'ensemble du pays. La mélioïdose est la 3<sup>ème</sup> cause de décès après le VIH/SIDA et la tuberculose en Thaïlande (3) (29). Le nombre de cas de mélioïdose est estimé à 2000/an dont 1000 décès/an. Le nombre de cas est probablement sous estimé en raison des difficultés diagnostiques (30).

La contamination s'est très probablement faite par inhalation. Le patient a passé toute une soirée dans la forêt sous la pluie où toutes les conditions étaient réunies (sol boueux, température élevée, précipitations).

Mr B n'avait aucun facteur de risque. Le bilan biologique dont le bilan immunologique était normal. Des cas de mélioïdose chez des patients sans facteurs de risques ont été rapportés dans la littérature notamment chez le voyageur. Un tiers des cas de mélioïdose affecte des personnes sans facteurs de risque.

Le patient a présenté une mélioïdose pulmonaire très sévère avec choc septique, SDRA et défaillance multiviscérale. D'après une étude australienne réalisée entre 1989 et 2010 portant sur la mélioïdose pulmonaire, les patients présentant une mélioïdose pulmonaire avec bactériémie ont une évolution clinique souvent rapide. L'évolution vers le choc septique et le décès est fréquente (31).

	Mélioïdose pulmonaire (N=319)	Autre forme de mélioïdose (N=299)	P value
Bactériémie	198a (63%)	154a (52%)	0.004
Choc septique	105 (33%)	30b (10%)	0.001
Décès	64 (20%)	25 (8%)	0.001

a Blood cultures not done in 7 patients with pneumonia and in 2 patients with other primary presentations.

b Septic shock information unavailable for 2 patients.

**Figure 10: Sévérité de la mélioïdose pulmonaire comparée aux autres formes de mélioïdose (d'après (31))**



Par ailleurs, le retard diagnostique (3 semaines) et par conséquent, l'instauration tardive d'un traitement adapté a pu contribuer à l'évolution vers une forme très sévère. Le patient présentait initialement de la fièvre avec signes respiratoires sans complication puis son état clinique s'est aggravé progressivement.

Le tableau clinique présenté par le patient faisait évoquer initialement le diagnostic de pneumopathie communautaire. Certes, le patient a séjourné dans un pays où la mélioïdose est endémique. Mais bien que l'atteinte pulmonaire soit la manifestation clinique la plus fréquente, il n'y a aucun signe clinique ou radiologique spécifique. Les manifestations de la mélioïdose pulmonaire aigue vont de la pneumopathie commune peu sévère au choc septique fulminant.

Le second diagnostic évoqué était la tuberculose pulmonaire. Ce diagnostic a été évoqué face à la présence d'une lésion excavée apicale sur le scanner thoracique, l'absence d'amélioration sous antibiotiques actifs sur les germes potentiellement responsables de pneumopathie excavée (pneumocoques, anaérobies) et la notion de séjour en Thaïlande où la tuberculose sévit.

Lors d'une mélioïdose pulmonaire aigue, deux tableaux cliniques ont été décrit:

- Le 1<sup>er</sup> tableau se caractérise par la présence d'une fièvre avec prostration, une petite toux et une douleur pleurale. La radiographie pulmonaire met en évidence la présence de nodules diffus bilatéraux avec secondairement la formation de cavités pouvant évoluer vers une nécrose caséuse.
- 2<sup>ème</sup> tableau se caractérise par la présence de signes respiratoires plus marqués avec toux productive et dyspnée. La radiographie retrouve de discrètes mais progressives « consolidation » d'un ou plusieurs lobes (32), généralement les lobes supérieurs, et rapide formation d'abcès et de cavités.

Il peut y avoir occasionnellement une pleurésie ou un empyème.



Lors de la mélioïdose pulmonaire chronique, l'évolution est lente sur plusieurs mois. Elle se caractérise par la présence d'une fièvre, d'une toux productive, d'une perte de poids, quelquefois d'une hémoptysie et d'une douleur pleurale. Classiquement, nous retrouvons une atteinte les lobes supérieurs avec infiltration ou excavation (généralement unique) sur la radiographie pulmonaire avec possible pneumothorax, pyothorax ou hydrothorax. Les adénopathies sont rares (33).

Même si le tableau clinique du patient est celui d'une pneumopathie, la présence de la fièvre au retour de Thaïlande obligeait à éliminer un paludisme à *Plasmodium vivax*.

Selon les recommandations, le traitement de la phase initiale comprend la ceftazidime ou un carbapénème par voie veineuse pendant 10 à 14 jours. La prise en charge thérapeutique de Mr B s'est avéré plus complexe. L'antibiothérapie a du être ajusté à plusieurs reprises en raison de l'aggravation de son état clinique avec choc septique et défaillance multiviscérale et la positivité des prélèvements bactériologiques. Le traitement de la phase aiguë a été plus long. Mais, lors de cas sévères, la durée du traitement de la phase d'attaque peut dépasser les 4 semaines (26). Le traitement de la phase d'attaque a été relayé par celui de la phase d'entretien après amélioration clinique (apyrexie et négativation des prélèvements).

Le traitement de la phase d'entretien de Mr B comprenait l'association TMP-SMX et doxycycline tel que décrit dans les recommandations. D'après des études récentes publiées début 2014, l'emploi de TMP-SMX aurait la même efficacité et serait mieux toléré qu'en association avec la doxycycline (34) (22).

Nous avons résumé l'ensemble des traitements reçus par le patient, dans l'ordre chronologique, en reprenant les motifs d'ajustement thérapeutique dans un tableau récapitulatif (annexe 1).

### **III. REVUE DE LA LITTÉRATURE: MELIOIDOSE CHEZ LE VOYAGEUR**

Le cas de Mr B illustre les difficultés diagnostiques chez un patient présentant une pneumopathie au retour d'un séjour en milieu tropical. Ce cas a suscité notre intérêt en raison des difficultés rencontrées lors du diagnostic et de la prise en charge de la mélioïdose au retour de voyage. Seule l'examen bactériologique a permis d'orienter puis de poser le diagnostic.

De la présentation de ce cas ont découlé certaines interrogations. Quel est le profil démographique, épidémiologique et clinique des patients présentant une mélioïdose au retour de voyage? Comment ont-ils été pris en charge jusqu'à présent? Des difficultés ont-elles été rencontrées ?

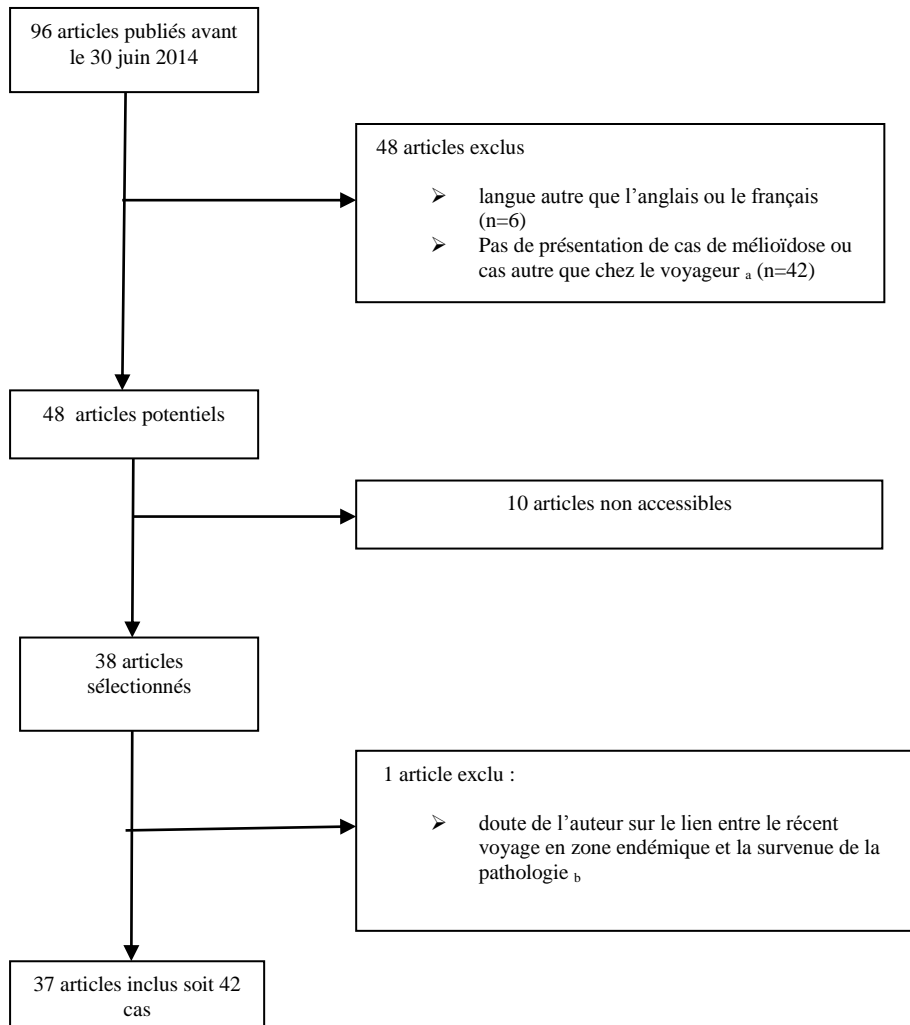
Pour tenter de répondre à ces questions nous avons analysé les cas de mélioïdose au retour de voyage rapportés dans la littérature.

#### **A. Matériel et méthode**

Notre travail est une étude rétrospective descriptive des cas de mélioïdose chez le voyageur.

La mélioïdose chez le voyageur est définie dans notre étude comme une mélioïdose, confirmée par l'identification de *Burkholderia pseudomallei* à l'examen direct ou la culture, survenue chez le voyageur à l'occasion d'un séjour en zone d'endémie.

Dans un premier temps, nous avons effectué une sélection des articles sur la mélioïdose chez le voyageur présents sur la base de données Pubmed. Les mots clés ayant permis de faire notre recherche était « melioidosis and travel ». La recherche a été réalisée du 01 au 30 juin 2014. La méthodologie de sélection des articles est résumée ci-dessous (*figure 11*). 37 articles ont été inclus. Ces articles ont été publiés entre septembre 1990 et octobre 2013.



a : dont 1 cas de mélioïdose chez un migrant originaire de zone d'endémie n'ayant pas voyagé depuis son immigration

b: cas d'un migrant originaire de zone d'endémie (mélioïdose secondaire au voyage récent ou forme latente acquise avant l'immigration)

**Figure II: Méthode de sélection des articles**

Dans un second temps, nous avons élaboré une fiche d'analyse des cas inclus avec recueil de données démographiques, épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques (annexe 2). Les données ont été collectées dans un fichier Excel version 2007.

## **B. Résultats**

### **1. Données démographiques**

83,3% des cas étaient des hommes contre 16,7% de femmes. La moyenne d'âge était de 51,1 ans (âge maximum : 90 ans et âge minimum : 15 ans).

	Effectif	Proportion (%)	Age moyen
Hommes	35	83,3	52
Femmes	7	16,7	47
Total	42	100	51.1

*Figure 12: Répartition selon le sexe et l'âge des cas de mélioïdose d'importation*

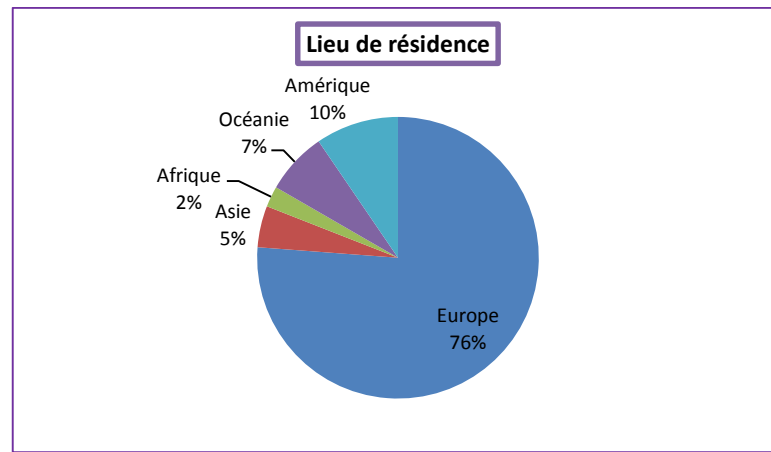
### **2. Données épidémiologiques**

#### a) Lieu de résidence

32/42 cas soit 76,2% des cas résidaient en Europe dont 8 cas en France (*figure 13 et 14*).

<u>Pays de résidence</u>	<u>Nombre de cas</u>
Allemagne	1
Australie	3
Belgique	2
Danemark	5
Espagne	2
Finlande	1
France	8
Gabon	1
Italie	1
Japon	1
Norvège	1
Pays-Bas	2
Suisse	3
Taiwan	1
UK	6
USA	4

*Figure 13: Répartition en fonction du lieu de résidence (1)*



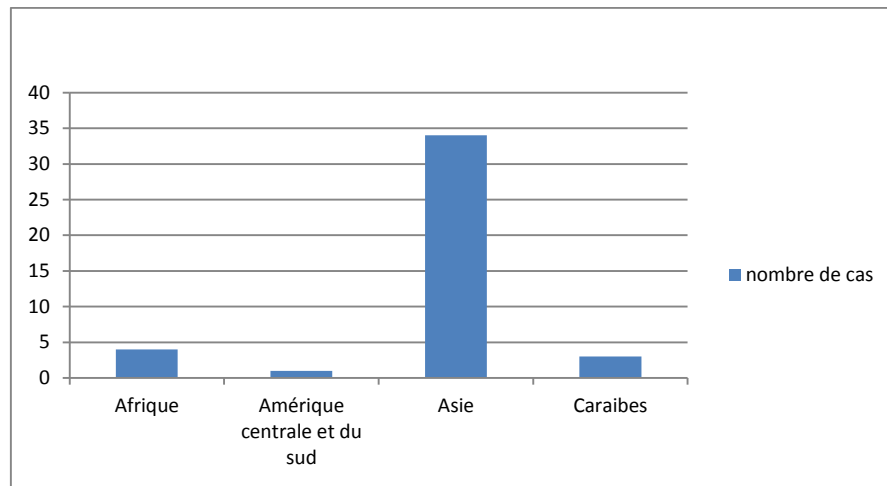
**Figure 14: Répartition en fonction du lieu de résidence (2)**

b) Lieu de contamination

34 /42 cas soit 80,9% des cas avaient été contaminés en Asie dont 14 cas sur 34 en Thaïlande (figure 15 et 16).

Lieu de contamination	Nombre de cas
Afrique de l'ouest ou Madagascar	1
Bangladesh	3
Brésil	1
Cambodge	1
Caraïbes: Aruba	1
Gambie	1
Guadeloupe	1
Indonésie	2
Indonésie ou Singapour	1
Laos	1
Madagascar	1
Malaisie	1
Martinique	1
Myanmar	2
Nigeria	1
Sri Lanka	1
Bangladesh ou Arabie Saoudite	1
Thaïlande	14
Thaïlande ou Malaisie	1
Vietnam	3
Vietnam ou Cambodge	2
Vietnam ou Philippines	1

**Figure 15: Répartition en fonction du lieu de contamination (1)**



**Figure 16: Répartition en fonction du lieu de contamination (2)**

c) Saison des pluies

Cette donnée n'était renseignée que dans 9 cas sur 42. 7 cas de mélioïdose étaient survenus durant la saison des pluies et 2 en dehors.

d) Mode de contamination

Cette information était renseignée dans 11 cas sur 42. Dans 10 cas sur 11, la contamination s'était faite par voie cutanée et dans 1 cas sur 11 par inhalation.

e) Antécédent de mélioïdose

2 cas sur 42 avaient un antécédent de mélioïdose.

	Forme du 1 <sup>er</sup> épisode de mélioïdose	Lieu de contamination	Forme du 2 <sup>ème</sup> épisode de mélioïdose	Délai entre le premier et le deuxième épisode	Voyage entre le premier et le deuxième épisode de mélioïdose
Cas1	pulmonaire	Thaïlande	Abdominal	10 ans	Non
Cas 2	pulmonaire	Vietnam	ORL	1 an	Oui : Vietnam

**Figure 17: Cas ayant eu un antécédent de mélioïdose**

L'inoculation n'était pas datée, nous n'avons pas pu obtenir les périodes d'incubation. Nous avons donc relevé le délai entre le retour de voyage et l'apparition des premiers signes.

f) Période entre le retour de voyage et l'apparition des premiers signes

Pour cette donnée, nous avons exclus les 2 cas avec antécédent de mélioïdose. L'épisode décrit correspondait à la récurrence et non au premier épisode.

Cette donnée était renseignée dans 16 cas sur 40. Le délai médian entre le retour de voyage et l'apparition des premiers signes était de 14 jours. Le minimum était de 1 jour et le maximum était de 365 jours. Nous avons distingué 2 groupes : délai inférieur ou égal à 21 jours et délai supérieur à 21 jours. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Période (jours)	De 1 à 21 jours 12/16 cas	Plus de 21 jours* 4/ 16 cas
Minimum	1	42
Maximum	21	365
Médiane	5,5	135

\*Les délais sont les suivants : 42 jours, 90 jours, 180 jours et 365 jours.

**Figure 18: Délai entre le retour de voyage et l'apparition des premiers signes**

g) Facteurs de risque

50% des cas soit 21/42 cas présentaient des facteurs de risque de mélioïdose. 6 cas avaient 2 à 3 facteurs de risque. 14 cas étaient diabétiques ; soit 1/3 de l'ensemble des cas.

Facteurs de risque	Effectif
Cancer	2
Corticothérapie et diabète	1
Diabète	10
Diabète, alcoolisme et hépatite B	1
Diabète et insuffisance rénale chronique	1
Diabète et alcoolisme	1
Alcoolisme	2
Alcoolisme et greffe rénale	1
Alcoolisme et pathologie pulmonaire	1
Pathologie pulmonaire (mucoviscidose)	1

**Figure 19: Facteurs de risque**

### 3. Données cliniques

#### a) Période entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation

Cette donnée était renseignée dans 27 cas sur 42. Le délai médian était de 10 jours. Le minimum était de 1 jour et le maximum était de 180 jours.

#### b) Durée des symptômes supérieure à 2 mois

Pour 6 cas, les symptômes avaient duré plus de 2 mois.

#### c) Symptômes à l'entrée (motif d'hospitalisation)

34/42 cas soit 81% des cas présentaient de la fièvre, devant la toux (13/42 soit 31%) et l'altération de l'état général (8/42 soit 19%).

Les autres signes ayant motivé l'hospitalisation sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Symptômes	Nombre	Proportion (%)
Fièvre	34	81
Signes cutanées	6	14.3
Douleurs abdominales	4	11.4
Douleurs ostéo-articulaires	3	7
Toux	13	31
Douleurs thoraciques	4	11.4
Céphalées	4	11.4
Nausées/vomissements	1	2.4
Diarrhées	3	7
Signes urogénitaux	4	11.4
AEG	8	19
Sueurs	2	4.8
Frissons	6	14.3
Dyspnée	6	14.3
Autres*	15	34

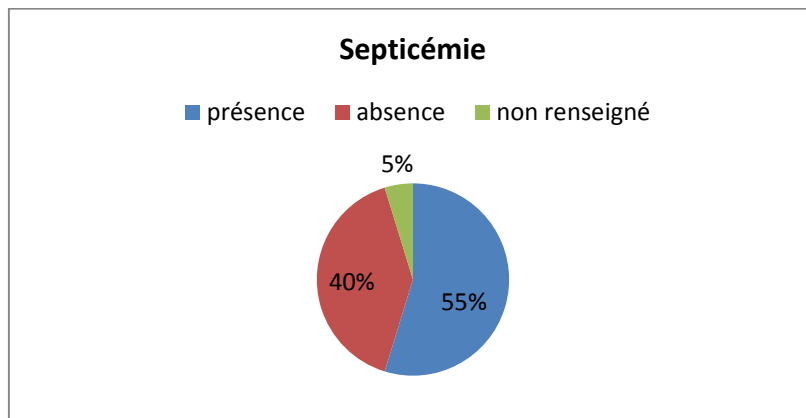
\* Douleur du sein, masse extradurale pariétale, adénopathie, anémie, désorientation, douleur musculaire, masse dorsale ou cervicale, dysphonie, cellulite de la face.

**Figure 20: Symptômes à l'entrée**



d) Forme de mélioïdose(1) *Septicémie*

23 cas sur 42 présentaient une septicémie. 65,2% d'entre eux (15/23 cas) avaient un ou plusieurs facteurs de risque.



**Figure 21: Répartition des cas en fonction de la présence d'une septicémie**

(2) *Forme de mélioïdose*

20 cas sur 42 soit 45.4 % avaient développé une forme pulmonaire devant les formes splénique, cutanée et urogénitale.

Forme de mélioïdose	Effectif	Proportion (%)
Pulmonaire	20	47.6
Cutanée	5	11.9
Splénique	5	11.9
Ostéo-articulaire	4	9.5
Hépatique	2	4.8
ORL	2	4.8
neurologique	2	4.8
urogénitale	5	11.9
Autres*	10	24

\* Abscès du sein, abcès surrénalien, abcès intra-abdominal, abcès de la paroi abdominale, atteinte cardiaque, atteinte ganglionnaire, pyomyosite

**Figure 22: Formes de mélioïdose**

71,4% des cas avaient une seule atteinte. 26,2% des cas avaient au moins 2 atteintes différentes (formes diffuse). 1 cas sur 42 (soit 2,4%) avait une septicémie isolée.

#### 4. Données paracliniques

##### a) Examens bactériologiques

35 cas sur 42 soit 83,3% des cas avaient eu une hémoculture. D'autres examens bactériologiques avaient été réalisés dont des prélèvements de pus (15/42) et des lavages broncho-alvéolaires (8/42).

Sur les 35 patients ayant eu une hémoculture, celle-ci était positive à *Burkholderia pseudomallei* dans 62,8% des cas soit 22 cas sur 35. Pour 1 cas, le diagnostic avait été fait grâce à la PCR en raison d'une confusion entre *Burkholderia pseudomallei* et *Pseudomonas*.

Examens bactériologiques	Effectif	Proportion (%)
Hémoculture	22	52.4
Pus	12	28.6
LBA	6	14.3
Crachats	5	11.9
Urines	2	4.8
Biopsie cutanée	2	4.8
Biopsie osseuse	2	4.8
Biopsie pulmonaire	1	2.4
Liquide péricardique	1	2.4

Figure 23: Examen bactériologiques ayant permis de faire le diagnostic

##### b) Imagerie

Divers examens avaient été réalisés. Parmi ceux ayant aidé au diagnostic, nous retrouvons le scanner (22/42) devant la radiographie pulmonaire (16/42), l'échographie (11/42), l'IRM (4/42) et la fibroscopie (4/42). D'autres examens avaient été réalisés tels que la scintigraphie, le pet-scan et l'artériographie.

#### 5. Données thérapeutiques

##### a) Traitement probabiliste

34 cas sur 42 soit 81% des cas avaient eu une antibiothérapie empirique. Divers antibiotiques étaient donnés en fonction de la pathologie suspectée.

La durée du traitement probabiliste était renseignée dans 19 cas sur 34. Un des cas avait une mucoviscidose et avait reçu une antibiothérapie de manière discontinue pendant 365 jours. En excluant ce dernier, la durée moyenne du traitement probabiliste était de 10,9 jours.

b) Traitement de la phase d'attaque

38 cas sur 42 recevaient un traitement d'attaque. Divers antibiotiques étaient donnés seuls ou en association dont amoxicilline/acide clavulanique, ceftazidime, meropénème, imipénème, piperacilline/tazobactam, ciprofloxacine et ceftixozime. La durée du traitement était renseignée pour 36 cas. La durée moyenne était de 30,5 jours.

34 cas sur 38 soit 89,5% des cas bénéficiaient d'une antibiothérapie incluant au moins imipénème, meropénème ou ceftazidime. 80,5% des cas avaient au moins un des 3 traitements pendant au moins 10 jours (29 cas sur 36).

	Effectif	
	Cas traités par au moins 1 des 3 antibiotiques	Cas ayant bénéficié d'au moins 10 jours de traitement*
<b>Monothérapie</b>	14	12
<b>Au moins bithérapie</b>	20	17
<b>Total</b>	34	29

\*La durée de l'antibiothérapie n'était pas renseignée pour 2 patients (1 patient traité par ceftazidime seul et 1 patient traité par l'association meropénème/ doxycycline).

*Figure 24: Cas traités par imipénème, meropénème ou ceftazidime*

c) Traitement de la phase d'entretien

34 cas recevaient un traitement d'entretien (*figure 25*). La durée du traitement d'entretien était renseignée pour 30 cas sur 34. La durée moyenne était de 24 semaines.

Antibiothérapie	Effectif
Aucun*	8
amoxicilline/acide clavulanique +doxycycline puis TMP-SMX	1
amoxicilline/acide clavulanique	5
amoxicilline/acide clavulanique +doxycycline	2
impénème+doxycycline	1
ofloxacin	1
TMP-SMX	12
TMP-SMX + doxycycline	8
TMP-SMX +ciprofloxacine	1
TMP-SMX +doxycycline puis TMP-SMX seul	1
TMP-SMX +doxycycline +chloramphénicol	1
doxycycline	1
Total général	42

\*Parmi les 8 patients n'ayant pas eu de traitement d'entretien:

- 5 patients étaient décédés durant ou avant la phase d'attaque (2 avant le diagnostic et 3 pendant la phase d'attaque)
- 2 patients avaient eu un traitement d'attaque sans traitement d'entretien
- 1 patient avait reçu plusieurs séries d'antibiotiques sans réelle phase d'attaque ou d'entretien (forme chronique)

#### **Figure 25: Traitement de la phase d'entretien**

Sur les 34 cas ayant eu un traitement d'entretien, 24 cas recevaient au moins TMP-SMX, soit 70,6% des cas ; 66,7% des cas pendant au moins 12 semaines (20 cas sur 30).

#### d) Traitement chirurgical

17 patients avaient un traitement chirurgical en plus de leur antibiothérapie (drainage d'abcès, lavage articulaire, chirurgie vasculaire principalement).

## **6. Evolution**

#### a) Modifications thérapeutiques

7 cas sur 42 soit 16,7% des cas s'aggravaient lors de phase d'attaque et /ou d'entretien et nécessitaient des modifications thérapeutiques. Les résultats sont détaillés sans le tableau ci-dessous (*figure 26*).

Cas	forme	Facteur de risque	Phase de modification	Traitement d'attaque (avant modification)	Durée du traitement (jours)	Traitement d'entretien (avant modification)	Evolution après modification
1	<b>Pulmonaire</b>	oui	-attaque à J 13 du traitement - entretien	meropénème		TMP/SMX et doxycycline	Décès
2	<b>Artérielle</b>	Non	-entretien à J7 du traitement	ceftazidime et doxycycline	42	amoxicilline/acide clavulanique	Bonne
3	<b>Pulmonaire</b>	Non	-entretien à J7 du traitement	piperacilline et ciprofloxacine	20	TMP/SMX et ciprofloxacine	Bonne
4	<b>Diffuse</b>	oui	-attaque à J17 du traitement	piperacilline+tazobactam puis ceftazidime		amoxicilline/acide clavulanique	Bonne
5	<b>Pulmonaire</b>	oui	-attaque à J14 du traitement	imipénème+érythromycines			Décès
6	<b>Diffuse</b>	oui	-entretien	ceftazidime+TMP/SMX+doxycycline	15	amoxicilline/acide clavulanique	Bonne
7	<b>Diffuse</b>	oui	-attaque -entretien	Divers antibiotiques		Divers antibiotiques	Bonne

**Figure 26: Cas ayant nécessité des modifications thérapeutiques**

b) Formes récidivantes

En nous basant sur la définition des formes récidivantes page 11, il y avait 4 cas de récurrence sur 42. 2 cas récidivaient malgré le traitement et 2 cas avaient un antécédent de mélioïdose. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Cas	Forme de mélioïdose initiale	Forme de mélioïdose secondaire	Facteurs de risque	Traitement initial	Durée	Observance
1	septicémie	Abcès artériel	non	ceftazidime amoxicilline/acide clavulanique	14 jours 16 semaines	inconnu
2	Abdominal	Abcès ORL	oui	TMP-SMX et Chirurgie	14 jours	inconnu
3	Pulmonaire	Abcès ORL	oui	inconnu	Inconnu	mauvaise
4	pulmonaire	Abcès abdominal	oui	inconnu	Inconnu (plusieurs semaines)	inconnu

**Figure 27: Description des cas récidivants**

c) Décès

7 cas sur 42 décédaient soit un taux de létalité de 16,7%. Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous (figure 28).

Cas	Délai entre la prise en charge hospitalière et le décès (jours)	Facteur de risque	Pathologie suspectée A l'entrée	Cause de décès	Diagnostic
1	2	Non	Fièvre typhoïde	Choc septique avec SDRA	Ante mortem
2	2	Diabète	Pneumopathie communautaire	Choc septique avec SDRA	Post mortem
3	15	Diabète	Pneumopathie communautaire	SDRA	Post mortem
4	22	Non	Pneumopathie lobaire bactérienne	Choc septique	Post mortem
5	35	Diabète	Tuberculose	Choc septique avec SDRA	Ante mortem
6	210	Non	Mélioïdose forme septicémique	Rupture d'un anévrisme aortique abcédé	Ante mortem
7	240	Alcoolisme et greffe rénale	Mélioïdose pulmonaire	choc septique, CIVD et insuffisance rénale	Ante mortem

**Figure 28: Description des cas décédés**

## C. Analyse et discussion

### *Les limites de notre étude*

L'étude est une étude rétrospective sur présentation de cas. Certaines données manquent donc dans les présentations. Nous ne pouvons pas réaliser d'étude prospective. La pathologie est rare. Il faudrait réaliser une étude sur plusieurs sites et durant plusieurs années pour espérer obtenir des résultats.

Notre étude n'est pas exhaustive. Certains articles n'étaient pas disponibles et les cas ne sont pas tous recensés ni publiés. Ainsi, nous ignorons le nombre exact de cas de mélioïdose chez le voyageur. Le site « gideononline » a recensé environ 170 cas de 1965 à 2011, dont 81 cas acquis par les soldats américains lors de la guerre du Vietnam de 1965 à 1969 et 42 au Royaume-Uni entre 1988 et 2007. Mais ils n'ont pas tous été publiés. Certains cas retrouvés sur Pubmed et publiés avant 2012 n'ont pas été recensés sur le site « gideononline ».

Enfin, nous avons inclus les migrants originaires de zone d'endémie, ayant voyagé en zone d'endémie depuis leur immigration et pour lesquels l'auteur rattache le cas de mélioïdose au récent voyage. Ces cas sont au nombre de 3 (un cas originaire de Gambie vivant en Espagne depuis 4 ans, un cas originaire du Bangladesh vivant au Royaume-Uni depuis plus de 20 ans et un cas d'originaire du Nigeria vivant au Royaume-Uni depuis 15 ans). Mais leur inclusion reste discutable.

Nous pouvons cependant établir un profil des cas présentant une mélioïdose au retour de voyage à partir des résultats obtenus et discuter des diverses prises en charge. Notre travail pourrait servir de point de départ pour des travaux complémentaires.

### *Des aspects démographiques et épidémiologiques similaires à ceux retrouvés dans la littérature.*

Les cas étaient en nette majorité des hommes (83,3%), âgés de 51,1 ans en moyenne, ayant dans 50% des cas 1 ou plusieurs facteurs de risque. Un tiers des cas était diabétiques.

76,2% des cas vivaient en Europe. Ce résultat n'est pas surprenant car l'Europe est le premier continent générateur de touristes internationaux. 4 cas vivaient dans un pays endémique (3 en

Australie mais dans le sud-est de l'Australie et 1 à Taiwan). Ces derniers ont été décrits par les auteurs comme étant des cas de mélioïdose chez le voyageur (séjour en Indonésie, Vietnam et Myanmar) et non de cas endémiques.

Les cas revenaient majoritairement (80,9%) d'un séjour en Asie dont 41,2% de Thaïlande. D'après les données de la littérature, la mélioïdose est endémique en Asie et hyper endémique en Thaïlande. Il faut cependant rester vigilant car la mélioïdose est une pathologie émergente. La distribution de *Burkholderia pseudomallei* est soumise aux changements climatiques. Des cas de mélioïdose en provenance d'Afrique ou d'Amérique du sud ont été diagnostiqués.

Le mode de contamination était rarement renseigné, de même que la notion de voyage en dehors ou durant la saison des pluies. Pour les quelques cas où l'information était donnée, le séjour s'était déroulé majoritairement durant la saison des pluies (7 cas sur 9) et le mode de contamination était la voie cutanée (10 cas sur 11). Ceci concorde avec les données de la littérature mais il est difficile d'exploiter ces résultats.

Faute de ne pouvoir obtenir le délai d'incubation, nous avons choisi de recueillir le délai entre le retour de voyage et l'apparition des symptômes. Le délai médian était de 14 jours. Nous avons distingué 2 groupes : délai inférieur ou égal à 21 jours ou supérieur à 21 jours (le délai d'incubation variant le plus souvent de 1 à 21 jours). 4 cas sur 16 soit ¼ des cas avaient un délai entre le retour de voyage et l'apparition des symptômes supérieur à 21 jours. Le délai maximum était de 365 jours. Nous n'avons pas retrouvé de forme latente.

Pour les 4 cas dont le délai entre le retour et l'apparition des symptômes était long :

- 1 cas était français (délai : 365 jours)
- 1 cas était américain (délai : 180 jours)
- 1 cas était originaire du Bangladesh et vivait au Royaume-Uni depuis 1963. Plusieurs séjours au Bangladesh avaient eu lieu de 1963 à 1991 dont le dernier remontait à 90 jours avant le début des symptômes. Par ailleurs, le premier cas de mélioïdose au Bangladesh décrit dans la littérature date de 1988.
- 1 cas était d'origine nigériane et vivait au Royaume-Uni depuis 15 ans. Plusieurs voyages au Nigéria avaient eu lieu en 15 ans dont le dernier remontait à 42 jours avant le début des symptômes. Ce cas était le premier cas contracté au Nigeria décrit dans la littérature.



### ***Des aspects cliniques rendant compte de la complexité de prise en charge***

La forme chronique est définie par la présence de symptômes pendant plus de 2 mois. 2 cas avaient présenté une altération de l'état général durant respectivement, 3 et 6 mois avec suspicion de tuberculose lors de l'hospitalisation. Pour les 4 autres cas, les symptômes duraient plusieurs mois malgré les antibiotiques.

- Un cas avait un antécédent de mucoviscidose. Durant 1 an, plusieurs antibiotiques étaient prescrits dont meropénème avec confusion entre *Burkholderia pseudomallei* et *Burkholderia cepacia*. Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'évolution est souvent chronique et la confusion est fréquente entre ces 2 bactéries. Il est donc indispensable de sensibiliser les patients atteints de mucoviscidose avant tout voyage en zone d'endémie.
- Un cas avait présenté une mélioïdose pulmonaire avec aggravation progressive et évolution fatale en 8 mois.
- Un cas, dont le traitement avait été débuté lors de son séjour en Thaïlande, ne s'améliorait pas sous amoxicilline/ acide clavulanique en phase d'entretien. Un cancer avait été diagnostiqué à son retour en France.
- Un cas avait présenté différentes formes de mélioïdose pendant 2 ans malgré les divers traitements.

D'après les données de la littérature, les formes chroniques représentent 11% des cas (3).

Concernant le délai entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation, la médiane était de 10 jours. Nous avons peu de données à ce sujet. Dans une étude thaïlandaise, menée après une inondation, le délai médian était de 5 jours (13).

La fièvre était le symptôme principal (81%), suivie de la toux (31% des cas) et de l'altération de l'état général (19% des cas). Ces 3 symptômes réunis sont très évocateurs de la tuberculose et peuvent être trompeurs. D'après les données de la littérature, la fièvre est souvent le premier symptôme. Elle dure de 4.5 à 15 jours en moyenne, la médiane est de 10 jours. Dans une étude taïwanaise sur les cas endémiques de mélioïdose survenue après un typhon, la fièvre arrivait en tête des symptômes motivant la consultation dans 72,5% des cas puis la toux dans 32,5% des cas (12).

La forme de mélioïdose la plus fréquente était la forme pulmonaire (45,4 % dans notre étude et 50% dans la littérature). Les autres formes les plus fréquentes étaient les formes spléniques, cutanées et urogénitales (11,9 % des cas). Concernant la fréquence des autres formes de mélioïdose, les données de la littérature sont variables selon les pays.

Par ailleurs, 55% des cas présentaient une septicémie. Parmi eux, 1 cas (soit 2,4% des cas) présentait une septicémie isolée. D'après une étude australienne publiée en 2010 sur une cohorte de 540 cas observés en 20 ans, la bactériémie est présente dans 55% des cas débouchant sur un choc septique dans 21% des cas et décès dans 1 cas sur 2 (35). La bactériémie sans foyer apparent concerne 11% des patients (2).

### ***Une pathologie méconnue en dehors des zones d'endémie et une prise en charge difficile malgré des recommandations existantes***

Dans 81 % des cas, le diagnostic de mélioïdose n'était pas évoqué d'emblée. Le diagnostic était posé après en moyenne 10,9 jours de traitement empirique (allant de la mono à la pluri-antibiothérapie) et 365 jours pour une patiente. Divers diagnostics étaient évoqués avant la découverte à l'examen bactériologique de la présence de *Burkholderia pseudomallei*. Parmi les diagnostics évoqués, nous retrouvions majoritairement :

- les pneumopathies bactériennes dont la tuberculose
- la fièvre typhoïde
- et les abcès à pyogène.

38 cas sur 42 avaient reçu un traitement d'attaque (pour les 4 autres cas: 2 étaient décédés avant l'obtention du diagnostic. 1 cas avait reçu d'emblée du TPM/SMX en traitement d'entretien après le traitement probabiliste et 1 cas présentait une forme chronique). Les traitements d'attaques étaient en accord avec les recommandations dans 80,5% des cas. Ce taux était 66,7% pour les traitements d'entretien.

7 cas avaient bénéficié d'une modification thérapeutique face à l'absence d'amélioration ou l'aggravation de leur état clinique malgré les traitements d'attaque et/ou d'entretien. 4 cas (*figure 26*: cas 2, 3, 4 et 6) n'avaient pas reçu le traitement d'attaque et/ou d'entretien en accord avec les dernières recommandations. Les cas 1 et 7 étaient des formes chroniques. Le cas 2 présentait une forme artérielle avec prise en charge médico-chirurgicale complexe. Le cas 3 s'aggravait et le profil de la bactérie s'était modifié avec résistance au TMP-SMX.

A partir de la définition des formes récidivantes page 11, nous pouvons classer 3 des 4 cas de récidives comme étant des rechutes. Pour un cas, il est difficile de savoir s'il s'agissait d'une rechute ou d'une réinfection. Le cas 3 (*figure 27*) avait présenté une mélioïdose forme ORL à son retour du Vietnam. Il s'y était déjà rendu 1 an auparavant. Il avait alors présenté une mélioïdose pulmonaire. Un traitement avait été débuté mais le patient n'avait pas été observant. D'après les données de la littérature, le taux de rechute est de 6% à 1 an et 13% à 10 ans chez des patients bien traités et suivis. Dans notre travail, le taux de rechute est de 7.1 à 9,5%. Pour 2 cas, le traitement initial n'était pas adapté.

Dans notre travail, le délai moyen de rechute est difficile à évaluer car non notifié précisément pour 1 cas. Le délai s'étendait de plusieurs semaines à 10 ans. Aucun cas n'était un migrant.

Enfin, le taux de létalité était de 16,7%. Le taux de létalité retrouvé dans la littérature se situe entre 14% à 68%. Ce taux est variable, entre autres, en fonction des régions. Les cas vivaient en majorité en Europe. Les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont plus élevés qu'en Asie du sud-est. Ce taux de létalité est proche de celui retrouvé en Australie (entre 14% et 19%, selon les sources (3)). 3 diagnostics étaient faits en post mortem. Les cas 2 et 4 (*figure 28*) avaient seulement reçu un traitement probabiliste. Pour le cas 3, la mélioïdose avait été suspectée face aux caractéristiques de la bactérie retrouvée à l'hémoculture et la gravité du tableau clinique. Un traitement d'attaque avait alors été débuté. Le décès était survenu 2 jours après.

## **CONCLUSION**

Pathologie émergente, aspécifique et simulatrice, la mélioïdose doit être évoqué face à tout patient fébrile, ayant une symptomatologie pulmonaire, une altération de l'état général ou un abcès après une séjour en zone d'endémie, qu'il présente ou non des facteurs de risque et que la tableau soit aigu ou chronique. La présentation de notre cas clinique et les résultats de notre travail l'illustrent. Nous rappelons l'importance de l'interrogatoire. Il est indispensable de tenir compte des antécédents, de la notion de voyage même lointain et du contexte épidémiologique. La mélioïdose est certes rare chez le voyageur mais suffisamment grave pour ne pas être négligé. Nous avons constaté dans notre étude un retard diagnostique. Ceci peut avoir de lourdes conséquences et peut conduire au décès du patient. Une plus grande vigilance des praticiens spécialisés pourrait réduire ce retard par la prescription rapide d'un examen bactériologique, orienté, indispensable au diagnostic et l'instauration rapide d'une antibiothérapie efficace.

## **ANNEXES**

1. TABLEAU RECAPITULATIF

2. FICHE D'ANALYSE DES CAS DE MELIOIDOSE CHEZ LE VOYAGEUR

**TABLEAU RECAPITULATIF**

Date	Antibiotique	Posologie Mode d'administration	Motif de la modification thérapeutique
Du 03/12 au 12/12/2013	amoxicilline	2g/j PO	Tableau évocateur de pneumopathie
Du 12/12 au 17/12/2013	augmentin®	2g/j PO	Absence d'amélioration
17/12 au 22/12/2013	clarithromycine	1g/j PO	Absence d'amélioration
22/12 au 23/12/2013	rocéphine® + rovamycine®	IV	Aggravation respiratoire Pneumopathie excavé droite
23/12 au 25/12/2013	Fenêtre thérapeutique		Suspicion tuberculose
25/12 au 26/12/2013	tazocilline + amiklin®	IV	Choc septique et SDRA
26/12 au 27/12/2013	ceftazidime + bactrim®	6g/j IVSE 2 amp/12h IV	Suspicion mélioïdose Hémoculture +à BGN oxydase +
27/12 au 30/12/2013	tiénam ® + bactrim®	IV	Confirmation+Antibiogramme Défaillance multiviscérale
30/12/2013 au 08/01/2014	méropénème+bactrim®	IV	
08/01 au 15/01/2014	ceftazidime	IV	Suspicion toxidermie au bactrim®
15/01 au 07/02/2014	ceftazidime+ doxycycline	2g/j IV 200 mg/j PO	10 <sup>-4</sup> <i>Burkholderia pseudomallei</i> au LBA
07/02 au 26/02/2014	ceftazidime+ doxycycline+ augmentin®	2g/j IV 200mg/j PO 3g/j PO	Persistance de la bactérie à l'aspiration trachéale du 03/02 Décision au staff
Du 26/02 et pour une durée cumulée de 6 mois	doxycycline+ bactrim®	200mg/j PO 2cp *2/j PO	Négativation des hémocultures Phase d'entretien

## FICHE D'ANALYSE DES CAS DE MELIOIDOSE CHEZ LE VOYAGEUR

### Données démographiques

- Age:
- Sexe:  M  F

### Données épidémiologiques

- Lieu de résidence:
- Lieu de contamination:
- Saison des pluies:  oui  non  non mentionné
- Mode de contamination :  cutanée  aérosol  inconnu

### Données cliniques

- Mélioïdose durant le séjour:  oui  non

Si oui :

Type de mélioïdose:

Traitement :

Durée:

- Délai entre le retour de voyage et l'apparition des symptômes
- Délai entre apparition des symptômes et hospitalisation (nombre de jours):
- Symptômes supérieurs à 2 mois :  oui  non
- Présence d'un facteur de risque:  oui  non

Si oui, le(s)quel(s)?

- Diabète  Insuffisance rénale  Corticothérapie  OH
- Cancer  Thalassémie  Pathologie pulmonaire

**Motifs d'hospitalisation:**

- Fièvre       Toux       AEG       Lésion cutanée       Dyspnée  
 Douleur abdominale       Douleur thoracique       Arthralgie       Autre

**Diagnostic (type de mélioïdose):**

- Pulmonaire       Cutanée       Urogénitale       Cardiaque       Hépatique  
 Splénique       Osseuse       Septicémie       ORL       Autres

**Paraclinique**

- Bactériologie :

Type de prélèvement :

- Hémocultures       Pus       Crachats       LBA  
 Biopsie cutanée       Urines       Autres

Prélèvement ayant permis de faire le diagnostic :

- Imagerie :

- RP       TDM       Echographie  
 Fibroscopie bronchique       Autres

**Traitement**

- Traitement empirique       oui       non

Si oui :

Le(s)quel(s)?

Durée

- Traitement chirurgical       oui       non

Si oui:       drainage       autre

- Antibiothérapie phase d'attaque:

Durée (jours):

- Antibiothérapie phase d'entretien:

Durée (semaines):



**Evolution:**

- Amélioration sous ATB : oui non
- Mauvaise réponse aux ATB durant la phase d'attaque et/ou d'entretien ayant nécessité des modifications thérapeutiques :

Oui Non

Si oui lesquels ?

- Décès : oui non
- Récidive : oui non  non mentionné

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Dance DA. Melioidosis as an emerging global problem. *Acta Trop* 2000;**74**:115-9.
2. Wiersinga WJ and al. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Nat Rev Microbiol* 2006;**4**: 272-82.
3. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med* 2012;**367**:1035-44
4. White, NJ. Melioidosis. *Lancet* 2003;**361**:1715-22
5. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clin Microbiol Rev* 2005;**18**: 383-416.
6. Lague N. La Mélioiïdose : Actualités et Perspectives. A propos d'un cas chez un voyageur. *Thèse de doctorat en médecine générale*. Bordeaux 2003.
7. Keluangkhot V, Pethsouvanh R, Strobel M. Mélioiïdose. *Med Mal Infect* 2005;**35**:469-75.
8. CMIT. Mélioiïdose dans *e-Pilly TROP*. Paris : Alinéa Plus, 2012, pp. 570-574.
9. Currie BJ, Dance DA, Cheng AC. The global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis: an update. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;**102** Suppl 1: S1-4.
10. Peacock SJ, Limmathurotsakul D, Sharon J. Melioidosis: a clinical overview. *Br Med Bull* 2011;**99**:125-39.
11. Buisson Y, Keluangkhot V, Strobel M. Mélioiïdose. *Med Mal Infect* 2009;**6**:1-13.
12. Ko WC and al. Mélioiïdosis, outbreak after typhoon, southern Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**:896-8.
13. Apisarnthanarak A, khawcharoenporn T, Mundy LM. Flood-associated melioidosis in a non endemic région of Thailand. *Int J Infect Dis* 2012;**16**:e409-10.
14. Limmathurotsakul D and al. Melioidosis Caused by *Burkholderia pseudomallei* in Drinking Water, Thailand,2012. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:265-8.
15. Gan YH. Interaction between *Burkholderia pseudomallei* and the host immune response: Sleeping with the Enemy? *J Infect Dis* 2005;**192**:1845-50.
16. Muttarak M. Spectrum of imaging findings in melioidosis. *Br J Radiol* 2009;**82**:514-21.
17. Ezzedine K, Heenen M, Malvy D. Imported cutaneous melioidosis in travel, Belgium. *Emerg Infect Dis* 2007;**13**: 946-7.

18. Rajinikanth J and al. Melioidosis of the parotid: the tip of the iceberg. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;**139**:731-2.
19. Currie BJ and al. Melioidosis: acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;**94**:301-4.
20. Limmathurotsakul D and al. Risk factors for recurrent melioidosis in northeast Thailand. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:979-86.
21. Derek S and al. Recurrent Melioidosis in the Darwin Prospective Melioidosis Study: Improving Therapies Mean that Relapse Cases Are Now Rare. *J Clin Microbiol* 2014;**52**:650-3.
22. Dance DA. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents* 2014;**43**:310-8.
23. Limmathurotsakul D and al. Systematic Review and Consensus Guidelines for Environmental Sampling of *Burkholderia pseudomallei*. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;**7**:e2105.
24. Simpson A and al. Comparison of imipenem and ceftazidime as therapy for severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:381-7.
25. Herbert P and al. New Insights from the 7th World Melioidosis Congress 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;**20**:e 131737.
26. Lipsitz R and al. Workshop on treatment of and postexposure prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* infection 2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;**18**.
27. Chierakul W and al. Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clin Infect Dis* 2005;**4**:1105-13.
28. Chetchotisakd P and al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;**383**:807-17.
29. Limmathurotsakul D and al. Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2010;**82**:1113-7.
30. Melioidosis: Home [En ligne]. Disponible sur <http://www.melioidosis.info/map.aspx> (consulté le 05/05/2014).
31. Ella M and al. Clinical Features and Epidemiology of Melioidosis Pneumonia: Results From a 21-Year Study and Review of the Literature. *Clin Infect Dis* 2012;**54**:362-9.
32. Currie BJ. Melioidosis: An important cause of pneumonia in residents of and travellers returned from endemic regions. *Eur Respir J* 2003;**22**:542-50.

33. Burivong W and al. Thoracic radiologic manifestations of melioidosis. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;**41**:199-209.
34. Chusri S and al. Outcomes of Patients with Melioidosis Treated with Cotrimoxazole Alone for Eradication Therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2012;**87**:927-32.
35. Aubry P, Gaüzère BA. Mélioiïdose [En ligne]. <http://medecinetropicale.free.fr/> (consulté le 10/04/2014).