

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 09 juillet 2025
Par M. MOUMNI Abdelabib**

TUBERCULOSE ET MÉLIOÏDOSE : REGARDS CROISÉS

Membres du jury :

Président : Pr ALIOUAT El Moukhtar, PU, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr FOLIGNE Benoît, PU, Université de Lille

Assesseur(s) : Dr DEMARET Julie, MCU-PH, Université de Lille
Dr OUMAUCHE Samy, Pharmacien d'officine

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À mon président de jury

Monsieur le Professeur El Moukhtar Aliouat, Professeur de parasitologie-mycologie à la faculté de pharmacie de Lille, qui me faites l'honneur de présider ce jury. Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je vous remercie également pour vos précieux enseignements de parasitologie qui nous ont su nous accompagner bien au-delà de notre scolarité. Soyez assuré de ma reconnaissance.

À mon directeur de thèse

Monsieur le Professeur Benoît Foligné, Professeur de bactériologie à la faculté de pharmacie de Lille, que je remercie pour la qualité de vos enseignements dirigés. Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de thèse et pour avoir su être patient. Soyez assuré de mon profond respect.

À mes assesseurs

Madame le Docteur Julie Demaret, Maître de conférences en immunologie et praticien au CHU de Lille, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse et pour votre participation à ce jury. Soyez assurée de mes sincères remerciements.

Monsieur Samy Oumaouche, Docteur en pharmacie, pour avoir accepté de composer ce jury. Merci d'avoir pris le temps de t'intéresser à ce travail. Je te remercie également d'avoir contribué à rendre ces années d'études moins fastidieuses.

Je remercie également tous ceux rencontrés pendant toutes ces années et qui se reconnaîtront, avec qui j'ai passé des bons moments et qui auront contribué à rendre ces années plus sympathiques.

« Stay hungry, stay foolish »

Sommaire

Abréviations.....	16
Introduction.....	18
Partie I : La Tuberculose.....	19
1. Historique.....	19
a. Époque Antique : les premières descriptions.....	19
b. Le Moyen-âge : un mal bien identifié mais pas d'avancées.....	20
c. La Renaissance puis la révolution industrielle : des défis et des progrès considérables.....	21
2. L'agent étiologique : le bacille de Koch.....	25
a. Généralités.....	25
b. Historique.....	25
c. Caractéristiques microbiologiques.....	27
d. L'enveloppe cellulaire.....	29
1. la membrane cytoplasmique.....	29
2. la paroi de peptidoglycane et la couche intermédiaire de l'enveloppe.....	30
3. la mycomembrane.....	30
3. Épidémiologie.....	34
Situation en France.....	38
4. Physiopathologie.....	40
a. La contamination du sujet et la primo-infection tuberculeuse (PIT).....	40
b. L'infection tuberculeuse latente (ITL) et la formation du granulome.....	40
c. Le développement de la tuberculose maladie (TM).....	45
d. Formes de la TB maladie.....	46
1. Tuberculose pulmonaire commune.....	46
2. TB miliaire (ou disséminée).....	48
3. TB extra-pulmonaires.....	50
3.1. TB ganglionnaires (ou lymphadénite tuberculeuse).....	50
3.2. TB ostéoarticulaire.....	51
3.3. TB neuro-méningée.....	52
3.4. TB uro-génitale.....	54
3.5. TB du tube digestif.....	56
3.6. TB des séreuses.....	56
3.7. Autres localisations.....	58
5. Diagnostic.....	60
a. Diagnostic de l'ITL.....	60
1. L'IDR.....	60
2. Test IGRA.....	61
b. Diagnostic de la tuberculose maladie.....	62
1. Prélèvements.....	62
2. L'examen microscopique direct.....	63
3. Culture.....	64
4. Les tests d'amplification génique (= tests génotypiques).....	66
5. Autres méthodes.....	69
6. Identification.....	70
7. Anatomopathologie.....	71
8. Récapitulatif.....	71
c. Diagnostic de la résistance aux antituberculeux.....	72
6. Traitement.....	76

a. Historique.....	76
b. L'apparition de résistances.....	78
c. Antituberculeux de 1ère ligne.....	80
d. Multirésistance aux antituberculeux de 1ère ligne.....	86
e. Antituberculeux de 2e ligne.....	86
f. Particularité des co-infections VIH/TB.....	90
g. Cas des ITL.....	91
7. Prévention.....	92
a. Vaccin BCG.....	93
Partie II : La Mélioïdose.....	95
1. Historique.....	95
2. Épidémiologie.....	100
3. La bactérie : <i>Burkholderia pseudomallei</i>	104
a. Généralités et systématique.....	104
b. Caractéristiques microbiologiques.....	106
c. Génétique.....	107
d. Environnement, capacité d'adaptation et de survie.....	109
e. Une bactérie multirésistante aux antibiotiques.....	110
f. Facteurs de virulence.....	112
4. Physiopathologie.....	117
a. Mode de contamination.....	117
b. L'infection.....	118
L'attachement aux cellules épithéliales et l'invasion.....	118
La survie intracellulaire et la réplication.....	118
L'évasion de l'autophagie et la lyse cellulaire.....	119
Propagation intercellulaire.....	119
Dissémination secondaire.....	120
Latence ou persistance de l'infection.....	120
c. La réponse immunitaire de l'hôte.....	122
Réponse de l'immunité innée.....	122
Réponse de l'immunité adaptative.....	124
La réponse inflammatoire.....	124
5. Clinique.....	126
a. Formes Aiguës.....	127
forme pulmonaire aiguë.....	127
forme septicémique.....	129
b. Formes Subaiguës.....	132
c. Formes Chroniques.....	133
forme pulmonaire.....	133
infection cutanée.....	135
d. Formes Latentes.....	135
6. Diagnostic.....	136
a. Culture.....	136
Antibiogramme.....	138
b. L'identification directe.....	139
c. Tests sérologiques.....	140
Hémagglutination indirecte (IHA).....	141
ELISA.....	141
Immunofluorescence indirecte (IFI).....	141
Immunochromatographie (ICT).....	141
d. Tests de détection d'antigènes.....	142

Immunofluorescence directe.....	142
Agglutination de particules au latex.....	142
e. Autres méthodes.....	143
PCR et méthodes génétiques.....	143
MALDI-TOF.....	144
autres tests.....	145
Synthèse.....	146
7. Traitement.....	147
Historique.....	147
Principe du traitement.....	149
Phase d'attaque.....	149
Phase d'entretien.....	150
Traitement prophylactique post-exposition.....	152
Traitement adjuvant.....	154
Suivi.....	154
8. Prévention.....	155
Partie III : Étude de cas.....	158
Cas clinique n° 1.....	158
Cas clinique n°2.....	163
Cas clinique n°3.....	168
Synthèse des cas.....	172
Comparatif TB/Mélioïdose.....	175
Étude indienne de 2008.....	175
Étude indienne de 2020.....	179
Synthèse des comparaisons entre les deux maladies.....	181
Perspectives.....	184
Tuberculose.....	184
Mélioïdose.....	188
Conclusion.....	191
Bibliographie.....	193

Abréviations

AEG : Altération de l'état général

BAAR : bacille acido-alcool-résistant

BCG : bacille bilié de Calmette Guérin

BK : Bacille de Koch = *Mycobacterium tuberculosis*

BPaLM : Bédaquiline, Prétonamide, Linézolide, Moxifloxacine

BW : bacille de Whitmore = B. p : *Burkholderia pseudomallei*

C3G : céphalosporines de 3^e génération

CLAT : centre de lutte anti-tuberculeuse

CNR : Centre National de Référence

CPS : capsule polysaccharidique

DOTS : Directly Observed Treatment, Short-course

IDR : Intradermoréaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assays = test de libération de l'interféron gamma

IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des armées

ITL : infection tuberculeuse latente

LAM : lipoarabinomannanes

LM : lipomannanes

LPA : Line Probe Assay

LPS : lipopolysaccharide

MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube

MNGC : cellules géantes multi-nucléées

MTBC : *Mycobacterium Tuberculosis Complex*

NGS : séquençage nouvelle génération

PAMP : motifs moléculaires associés aux pathogènes

PDIM : phthiocerol dimycocérosates

PG : peptidoglycane

PIM : phosphatidylinositol mannosides

PIT : primo-infection tuberculeuse

PCR : Polymerase Chain Reaction

PRR : récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

TDM : tréhalose dimycolate

TB : tuberculose

T3SS : système de sécrétion de type 3

TLR : récepteurs de type Toll

TM : tuberculose maladie

TNF : facteur de nécrose tumorale

VS : vitesse de sédimentation

WGS : séquençage génome entier

Introduction

La tuberculose demeure une redoutable maladie bactérienne essentiellement pulmonaire mais qui peut avoir des conséquences systémiques. Traînant une sinistre réputation dans le passé, elle reste plus que jamais d'actualité de nos jours dans le monde. Les différentes formes que peuvent prendre la maladie rendent son diagnostic difficile compliquant son pronostic thérapeutique et renforçant ainsi sa résistance aux antibiotiques. En effet, la tuberculose est parfois surnommée la « grande imitatrice » de par les nombreuses manifestations cliniques qu'elle peut engendrer et les similitudes avec d'autres pathologies.

La mélioïdose est une pathologie relativement méconnue dans nos contrées. Elle est pourtant considérée comme une maladie émergente au niveau mondial. D'origine bactérienne, c'est une maladie tropicale qui peut s'avérer foudroyante, d'autant plus si son diagnostic n'est pas posé rapidement compliquant les chances de survie des patients atteints. Son diagnostic complexe et la méconnaissance d'une partie des cliniciens de cette pathologie, font croire qu'elle pourrait être sous-estimée. Elle peut prendre des formes diverses et se manifester sous de nombreuses manifestations cliniques ce qui peut orienter le diagnostic sur d'autres infections dont la tuberculose. Certains auteurs surnomment d'ailleurs également la mélioïdose, la « grande imitatrice ».

Ces deux infections bactériennes qui peuvent avoir un caractère systémique partagent de nombreuses analogies qui en font de véritables défis de santé publique. Nous proposons de décrire tous les aspects de ces pathologies : l'historique, l'agent étiologique, la physiopathologie, les manifestations cliniques ainsi que leurs traitements. Nous terminerons en traitant des cas cliniques de ces pathologies qui ont pu amener des cliniciens à la confusion entre ces maladies et tenteront brièvement d'établir des éléments de diagnostic différentiel entre ces deux maladies avant d'évaluer les perspectives les concernant pour les années à venir.

Partie I : La Tuberculose

1. Historique

a. Époque Antique : les premières descriptions

La tuberculose est une maladie très ancienne qui a traversée les âges et accompagnée l'Humanité dès l'aube des civilisations. On retrouve des descriptions de signes cliniques compatibles avec la maladie qui remontent dès la Haute Antiquité. C'est le cas d'observations et de gravures dans l'Égypte antique de déformations vertébrales et de lésions osseuses de type Mal de Pott autour de 2400 av. JC (1). L'Ancien Testament – avec le Deutéronome et le Lévitique – semble également faire référence à un mal comparable à la tuberculose (2–5). Le code de Hammurabi babylonien (*circa* 1500 av. JC) ferait aussi allusion à la tuberculose (2).

Dans les civilisations d'Extrême-Orient, le Veda indien (*circa* 1500 av. JC) et des textes chinois (*circa* X^e-XX^e siècle av. JC) constitueraient les premiers écrits décrivant la tuberculose comme une maladie de « consommation » (1,2,4–7).

Dans l'antiquité Gréco-romaine, la tuberculose est relativement bien identifiée par les savants Grecs. Hippocrate la nomme « phtisie » (2,4,5) et considère la maladie comme héréditaire (2). Selon certains auteurs, Isocrate puis Aristote estiment la phtisie comme une maladie infectieuse et de nature contagieuse (5). Plus tard dans la Rome antique, Arétée de Cappadoce décrira plus précisément les symptômes de la phtisie pulmonaire (2,5) sans toutefois réussir à faire de liens avec les manifestations extra-pulmonaires de la maladie. Au I^{er} siècle, Galien affine la description de la phtisie pulmonaire « *les symptômes [de la tuberculose] sont la fièvre, la transpiration, la toux et des expectorations teintées de sang* » et recommande pour traitement l'air frais, l'air marin, le lait (2,4,5). Galien est convaincu de la nature contagieuse de la phtisie et déconseille les contacts avec les malades atteints (2).

b. Le Moyen-âge : un mal bien identifié mais pas d'avancées

Au XI^e siècle en Orient, Avicenne dans son « Canon de la médecine » estime la phtisie comme d'origine contagieuse et préconise le principe de quarantaine pour limiter la transmission de la maladie (2,5).

En Europe médiévale, la phtisie pulmonaire ne semble pas faire partie des préoccupations des savants de l'époque. L'aspect de la tuberculose qui interpelle sont les manifestations adénopathiques cervicales appelées scrofules qui font l'objet de croyances. On parle de *mal royal* (« King's evil ») et on prête au Roi de France et au Roi d'Angleterre le don de guérir les scrofules par un *toucher royal* (2,4,5).

Il faudra attendre le XVI^e siècle pour que soit ré-affirmé la nature contagieuse de la tuberculose par Girolamo Fracastoro (1,2,5) sans toutefois en apporter de preuves.

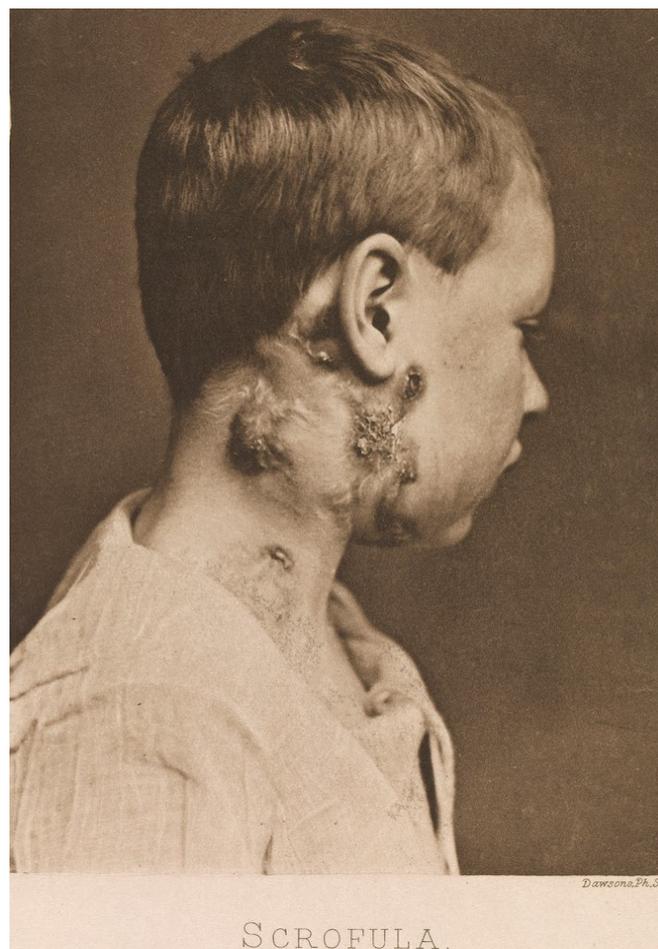


Figure 1: enfant présentant un scrofule (Atlas of clinical medicine par Byrom Bramwell - 1892)

c. La Renaissance puis la révolution industrielle : des défis et des progrès considérables

La Renaissance va permettre un bouleversement des connaissances médicales avec les premières dissections anatomiques de cadavres humains. Le XVII^e siècle voit le succès des anatomo-pathologistes italiens avec l'école de Padoue. Leurs méthodes vont diffuser dans l'Europe du nord pour aboutir aux premières descriptions anatomo-pathologiques de lésions tuberculeuses (cavités pulmonaires, abcès organiques) par Franciscus Sylvius (2,5) qui soupçonne un germe invisible d'être responsable de la phtisie pulmonaire (2). Le perfectionnement du microscope par Hooke à la même époque va permettre l'étude des tissus puis la découverte par van Leeuwenhoek du monde microbien à travers les « animalcules » fin du XVII^e.

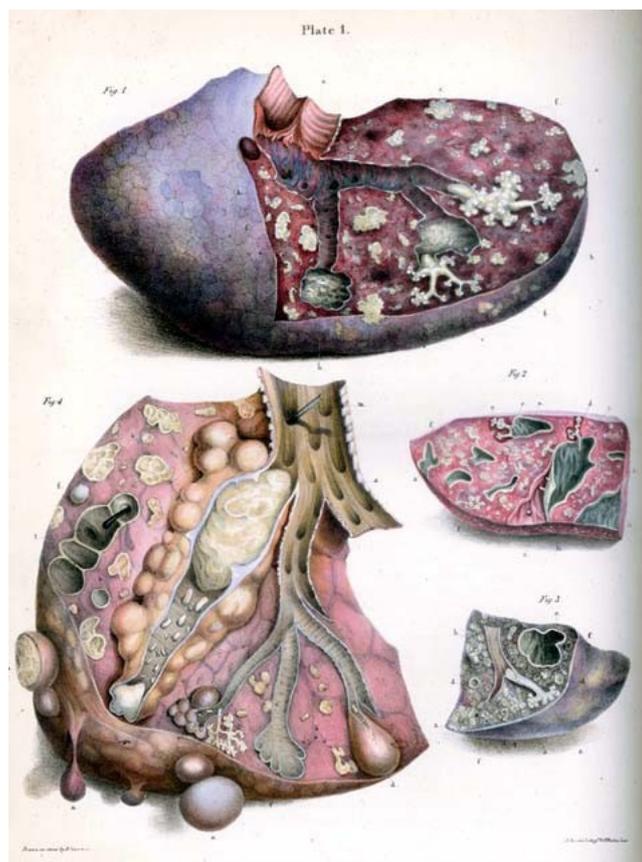


Figure 2: Illustration des tubercules pulmonaires par le pathologiste Écossais Carswell au XIX^e siècle (tiré de wikipedia)

Au XVIII^e siècle, l'Anglais Benjamin Marten dans sa « nouvelle théorie de la consommation » soupçonne « certaines espèces d'animalcules » d'être la cause de la maladie (2,4,5). La même époque voit l'observation des cavités pulmonaires phtisiques s'améliorer et fin du XVIII^e le pathologiste Écossais Baillie décrit la nécrose caséuse (aspect en fromage) des abcès phtisiques qu'il nomme tubercules (2,5).

Malgré ces progrès indéniables, il persiste encore au XVIII^e et au XIX^e siècle, un schisme entre l'Europe du sud convaincu de la contagiosité de la maladie – et dont la notification des cas est parfois obligatoire et l'isolement des malades institué – et l'Europe du nord où persiste des tenants de la nature héréditaire de la phtisie (2,4,5).

La révolution industrielle en Europe voit la maladie devenir une priorité de santé publique. On parle de « peste blanche » (5) à cause de la pâleur et l'émaciation des malades et devant l'hécatombe induite par la phtisie : 900 morts/100 000 habitants en moyenne dans le nord de l'Europe (2,5) au XVIII^e siècle. Au XIX^e, la société industrielle avec sa croissance démographique rapide, ses logements urbains surpeuplés et faiblement ventilés, l'air urbain pollué, la malnutrition, des conditions d'hygiènes sommaires, la promiscuité, les migrations urbaines et l'expansion des routes commerciales offrent un terreau fertile à l'expansion de la maladie et voit l'augmentation de la morbidité et de la mortalité (2,5). Vers 1840, un tiers des employés anglais meurent de la maladie contre un sixième dans la classe supérieure (5). On estime au XIX^e siècle qu'un quart des décès en Europe et en Amérique du Nord sont causés par la maladie (5). Fin du XIX^e siècle, 70 % des populations des pays industrialisés seraient infectés par la maladie (2). C'est le mal du siècle, de nombreux poètes, écrivains sont aussi touchés et un certain fatalisme s'installe alors dans les métropoles occidentales.

Mais la révolution industrielle est aussi une époque d'effervescence et de foisonnement intellectuel. Les progrès techniques et les échanges scientifiques permettront un chamboulement de la compréhension de la maladie. Les pathologistes Français apporteront des contributions décisives. En 1810, Gaspard Bayle décrit les lésions disséminées ou « miliaires » comme des manifestations extra-pulmonaires de la phtisie pulmonaire (2,5). En 1819, Laennec qui a auparavant inventé le stéthoscope pour faciliter l'auscultation, permet dans son traité de médecine une meilleure compréhension de la pathogenèse en décrivant les phases d'évolution de l'infection et reconnaît les tubercules pulmonaires comme le signe

préalable de la maladie et de l'extension aux autres organes (2,5). En 1839, les termes *phtisie* et *consomption* (signifiant dépérissement) sont abandonnées après que Schönlein nomme la maladie « tuberculose » à cause des tubercules à l'origine de la maladie (2,5). La décennie suivante voit les premiers sanatoriums ouvrir en Allemagne. En 1865 le chirurgien Français Villemin démontre la nature infectieuse et transmissible de la TB à travers l'inoculation au lapin de pus recueilli sur des cavités tuberculeuses d'un patient décédé de TB et ce faisant met un terme à un débat ancien sur l'origine de la maladie (2,4,5). La recherche du germe responsable devient une priorité.

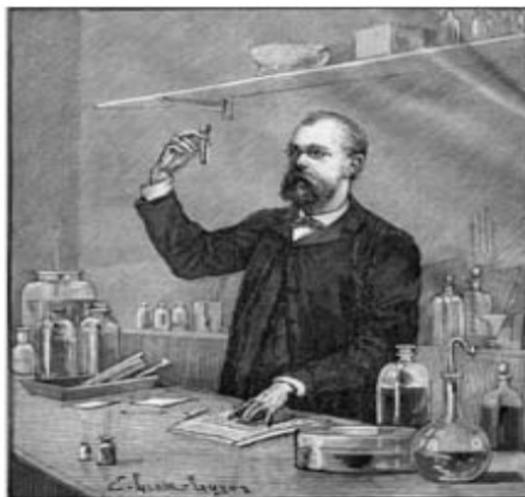


Figure 3: Illustration du Pr Robert Koch isolant le bacille tuberculeux dans son laboratoire (tiré de « Vaccination : a History » p. 358)

C'est finalement le microbiologiste Allemand Robert Koch qui aura la primauté d'isoler et d'identifier le bacille tuberculeux mettant fin à un énigme de trois millénaires. Il reproduira la maladie en inoculant le bacille isolé à des animaux de laboratoire prouvant que la bactérie est responsable des symptômes cliniques (2,4,5). Koch présentera les résultats de ses travaux le 24 mars 1882 dans une présentation magistrale et en profite pour établir le postulat qui porte son nom et dont certaines règles restent d'actualité. Plus tard il démontrera que les sécrétions aériennes expulsés des poumons de patients malades contiennent des bactéries vivantes (2). Il se verra récompenser du prix Nobel de médecine en 1905 pour ses travaux.

La fin du XIX^e-début XX^e siècle est une époque de bouillonnement scientifique. La découverte des rayons X permettant la mise au point de la radiographie et les progrès dans la thérapeutique laisse entrevoir l'espoir d'une éradication rapide de la maladie. Mais avec la TB, rien n'est décidément simple.

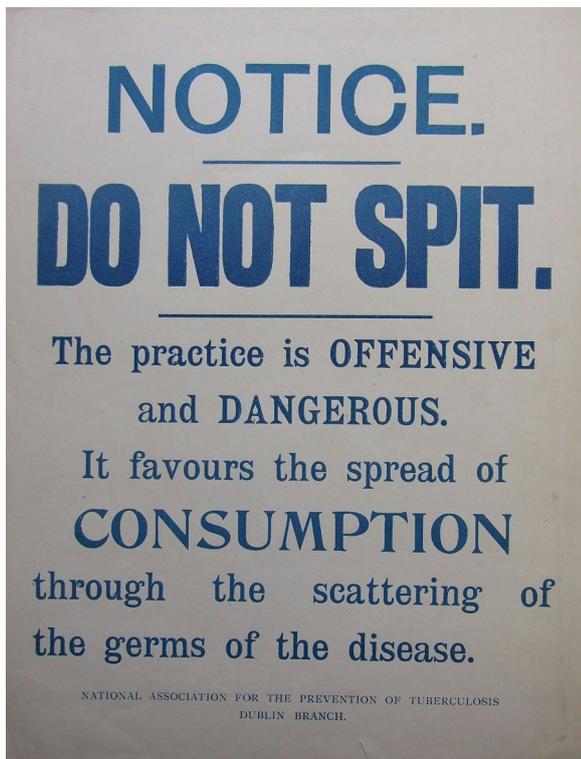


Figure 4: Campagne de santé publique en Irlande en 1905 mettant en garde contre les crachats sur la voie publique (source : Wikipedia)



Figure 5: Caricature d'un journal décrivant la TB comme le "roi du ghetto" et soulignant la nécessité d'améliorer les conditions d'habitat pour enrayer la propagation de la « peste blanche » (St. Louis Post-Dispatch, 12 janvier 1910)

2. L'agent étiologique : le bacille de Koch

a. Généralités

Le bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent étiologique de la tuberculose. La bactérie appartient en réalité à un groupe le *Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTBC)* qui comprend au moins 7 espèces : *M.tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* et *M. pinnipedii*. Certains auteurs rajoutent 3 autres espèces (*M. mungi*, *M. orygis*, *M. suricattae*) pour aboutir à un total de 10 (8). Cependant on considère 3 espèces d'intérêts qui sont principalement responsables de l'immense majorité des contaminations à savoir :

- *M. tuberculosis* ou BK, la principale espèce qui possède un réservoir strictement humain. Elle est responsable de la très grande majorité des cas dans le monde et en France
- *M. bovis* responsable de la tuberculose bovine, maladie qui touche les bovins et aussi certains animaux d'élevage et sauvages. Elle est également transmissible à l'Homme provoquant des tuberculoses humaines (agent de zoonose) notamment via la consommation de lait non pasteurisé d'animaux contaminés
- *M. africanum* très présente en Afrique de l'ouest où elle est responsable de nombreux cas de tuberculose. Elle a une transmission exclusivement inter-humaine.

Le genre *Mycobacterium* appartient à au Phylum des *Actinobacteria*, à l'Ordre des *Actinomycetales* et à la Famille des *Mycobacteriaceae* (9).

b. Historique

L'étude et l'analyse de dépouilles anciennes à travers de l'ADN fossile confirme que la maladie a accompagné l'Homme depuis la nuit des temps et ce dans tous les endroits du monde (2,4,6,7). Certains estiment que le BK (et plus généralement les bactéries du MTBC) serait le germe qui aurait tué le plus d'humains dans l'Histoire (1,4).

Des lésions de type Mal de Pott présents sur des momies Égyptiennes étaient bien dues à la TB. On retrouve également des momies Péruviennes remontant aux civilisations pré-

Colombiennes qui montrent des traces de TB osseuses avec identification d'ADN fossile mycobactérien, en l'occurrence de *M. pinnipedii* (2,4,6). La TB était donc bien présente dans la région Andine au moins 1 000 ans avant l'arrivée des Espagnols. En réalité, les germes du MTBC étaient présents dans le continent américain bien avant puisque de l'ADN fossile a été isolé sur un bison en Amérique du nord qui remonte à 17 000 ans (2,6). Des traces d'ADN fossile confirme là encore la présence de MTBC au Moyen-Orient il y a 9 000 ans et en Europe il y a 5 000 ans (2,6).

Sur le plan phylogénétique, il était auparavant communément admis que *M. bovis* était un ancêtre de *M. tuberculosis*. Cependant depuis plusieurs années cette hypothèse est rejetée. On estime actuellement que les bactéries du MTBC auraient évoluées à partir d'un hypothétique ancêtre commun « *Mycobacterium prototuberculosis* » qui serait apparu en Afrique de l'Est. Par la suite et suivant les migrations humaines, différentes espèces seraient apparues autour de 30 000 ans et auraient évoluées s'adaptant aux modes de vie et à l'évolution humaine pour voir apparaître les premières espèces de *M. tuberculosis* autour de 20 000 ans (2,4,6). L'évolution de l'immunité humaine vis à vis de la TB aurait conduit à l'émergence de souches de *M. tuberculosis*, qui reste l'espèce la plus adaptée à l'Homme (exemple de coévolution Hôte-Pathogène (2)). Une partie de la diversité des souches de *M. tuberculosis* serait d'ailleurs « récente » : une analyse basée sur le taux de mutation connu de *M. tuberculosis* indique qu'une grande partie de la diversité actuelle de ces souches serait apparue entre il y a 250 ans à 1 000 ans (4).

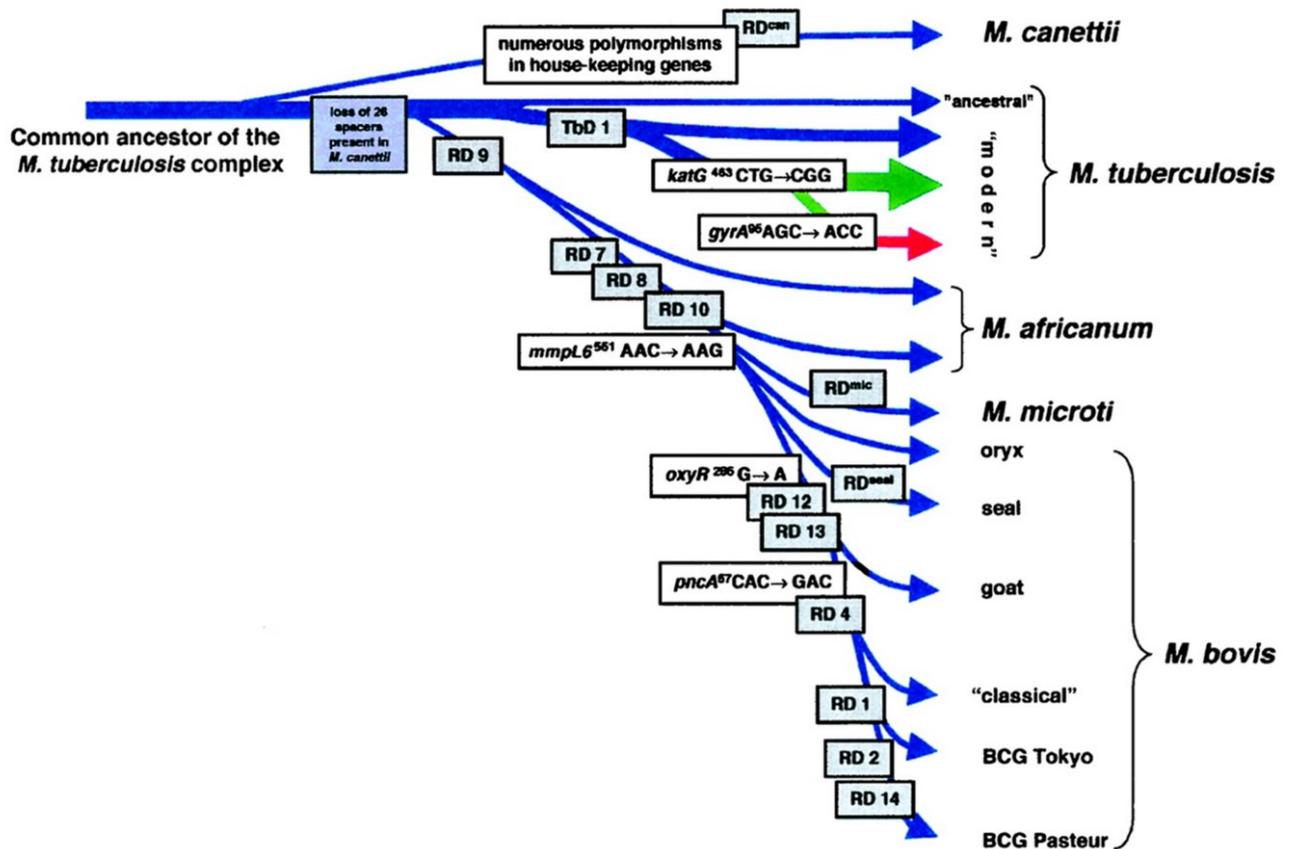


Figure 6: L'Évolution supposée des bacilles tuberculeux à travers les modifications génétiques [tiré de Barbier et al. 2016]

c. Caractéristiques microbiologiques

Le BK est un bacille de forme droite, de petite taille mesurant entre 3 et 5 µm de longueur et 0,5 µm de largeur (10). Le bacille est non mobile, non sporulé, et non capsulé. Il est aérobic obligatoir (ou microaérophile) et intracellulaire facultatif (peut se développer en dehors des cellules infectés) (9).

Le BK possède à l'instar des MTBC ou des autres mycobactéries une structure particulière de sa paroi qui ne prend pas la coloration de Gram. À ce titre il n'est ni Gram-positif, ni Gram-négatif. En effet sa paroi est très riche en lipides notamment en acides mycoliques. On parle de bacille acido-alcool-résistant (BAAR) du fait de sa capacité à retenir les colorants même après exposition à des solutions de décoloration fortes tels les acides et les alcools (11). Son identification est permise par la coloration spécifique de Ziehl-Neelsen (9).

Son temps de croissance est réputé lent, avec un temps de génération d'environ 20 heures. La bactérie est réputée exigeante : bien qu'elle soit prototrophe pour la plupart des acides aminés, elle nécessite du glycérol, de l'asparagine et certains cofacteurs. Elle possède un métabolisme riche et flexible qui lui confère une capacité d'adaptation à des environnements variables rencontrés chez l'hôte infecté (9).

Sur le plan génétique, elle possède un unique chromosome circulaire de 4,4 mégabases codant environ 4000 gènes. Comme les autres mycobactéries, son génome est riche en appariement G-C (environ 60 à 70%) (7). Elle ne possède pas de plasmide. Sa résistance aux antibiotiques serait exclusivement permise par des mutations et des réarrangements chromosomiques. Les régions codant les épitopes sont conservées. Environ 10 % du génome code des protéines typique des mycobactéries à domaine PE et PPE (Pro-Glu et Pro-Pro-Glu) qui seraient liées à un système de sécrétion de protéines (ESX) (12). Ces protéines PE/PPE semblent jouer un rôle dans la pathogenèse et seraient impliqués dans l'échappement immunitaire (9,12,13).

Caractéristiques microbiologiques	non mobile, non sporulé, (non capsulé)
Forme et taille	Bacille droit, taille 5 µm de long sur 0,5 µm de large
Métabolisme	Aérobie strict, pathogène intracellulaire mais capable de reproduction extracellulaire, peu exigeant en nutriment, métabolisme flexible permettant une forte capacité d'adaptation
Enveloppe cellulaire	Non-Gram, BAAR, paroi riche en acides mycolique, forte résistance en milieu extérieur
Temps de croissance	Lent : autour de 20 heures
Génome	Pas de plasmide ; %G-C=70 ; 10 % génome code protéines PE/PPE

Tableau récapitulatif des caractéristiques de M. tuberculosis

La caractéristique la plus notable du BK est son enveloppe cellulaire atypique qui contient des lipides complexes. Les lipides de l'enveloppe cellulaire constituent 40 % de la masse sèche totale de la cellule (9).

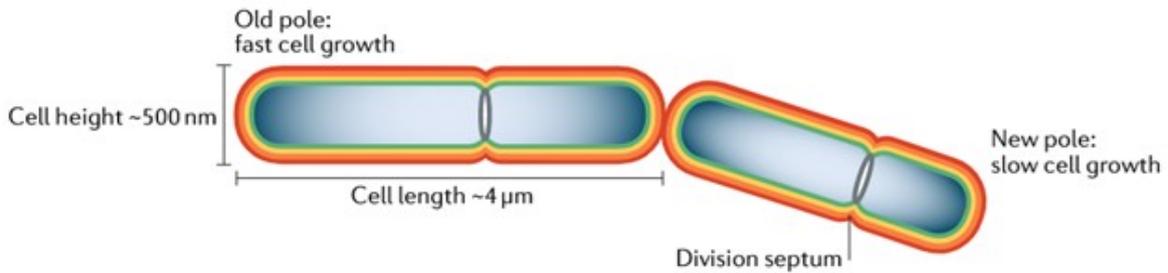


Figure 7: Représentation schématique de *M. tuberculosis* (bleu = peptidoglycane, vert = arabinogalactane, jaune & orange = acides mycoliques, rouge = phthiocerol dimycocerosates). Tiré de Dulberger et al. 2020

d. L'enveloppe cellulaire

L'enveloppe cellulaire du BK à l'instar des mycobactéries a une composition originale. On retrouve une couche épaisse de lipides complexes qui explique sa résistance en milieu extérieur et aux colorations standards.

De l'intérieur vers l'extérieur, on retrouve :

- la membrane plasmique
- une paroi de peptidoglycane à laquelle est rattachée une couche d'arabinogalactane
- la mycomembrane faite d'une paroi d'acides mycoliques sur laquelle se greffe une couche de lipides de surface

1. la membrane cytoplasmique

La membrane plasmique mycobactérienne, comme toutes les membranes cellulaires, est composée de lipides standard tels que les phospholipides. On retrouve aussi cependant des lipides atypiques tels que :

- des phosphatidylinositol mannosides (PIM) qui sont une famille de glycolipides
- des lipomannanes (LM) et lipoarabinomannanes (LAM) qui sont des dérivés des PIM.

Les PIM semblent contribuer à la faible perméabilité de la membrane mycobactérienne ainsi qu'à la tolérance aux antibiotiques. Les PIM ainsi que les LAM et LM sont essentiels à l'intégrité de l'enveloppe cellulaire mais jouent aussi un rôle dans l'échappement immunitaire (10).

Les PIM sont retrouvés exclusivement chez les Actinomycètes. Ils consistent en des phosphatidylinositol attachés à des résidus de mannose, et ancrés dans la membrane via des chaînes d'acides gras. Les PIM sont des précurseurs de synthèse des LM et LAM.

2. la paroi de peptidoglycane et la couche intermédiaire de l'enveloppe

Caractéristique du monde bactérien, le peptidoglycane (PG) est composé comme son nom l'indique de sucres et de peptides. On retrouve des chaînes linéaires formées de l'alternance de deux monosaccharides avec des ponts peptidiques jouant le rôle de ciment pour relier ces chaînes entre elles. Le PG permet le maintien de la forme des cellules bactériennes en renforçant la membrane plasmique contre le gradient de pression osmotique.

Sur cette couche de PG, on retrouve des chaînes d'arabinogalactane. L'arabinogalactane est un polymère de deux monosaccharides relié de façon covalente au PG. Il est probable que son métabolisme suive l'expansion du PG pendant la croissance active (10).

3. la mycomembrane

Elle est composée de lipides, glycolipides et de protéines sécrétées.

Le feuillet interne est composé d'acides mycoliques reliés de façon covalente au polymère d'arabinogalactane sous-jacent de la matrice arabinogalactane-PG (10).

Le feuillet externe de cette mycomembrane est constitué d'acides mycoliques qui sont soit libres, soit attachés à un monosaccharide pour former des glycolipides (tréhalose mono ou dimycolate).

La mycomembrane du BK contribue à l'imperméabilisation de l'enveloppe cellulaire mycobactérienne qui serait de l'ordre de 100 à 1 000 fois moins perméable aux bêta-lactamines que la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives (10).

Les acides mycoliques jouant un rôle essentiel de la paroi cellulaire, leur synthèse doit suivre la croissance et la division lors des stades infectieux (10).

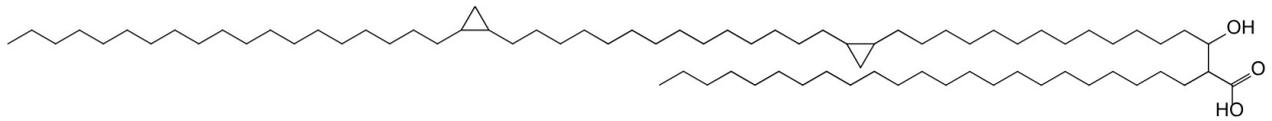


Figure 8: l'acide alpha-mycolique représente 70% des mycolates du BK (tiré de Wikipedia)

Sur le plan structural, les acides mycoliques sont des acides gras à longue chaîne carbonée, ce qui explique le caractère hydrophobe et peu perméable de la paroi mycobactérienne. Les acides mycoliques du BK sont en effet composés de 60 à 90 atomes de carbone contre une trentaine chez les Corynébactéries et une cinquantaine chez les *Nocardia* (14).

L'inhibition d'enzymes impliquées dans l'élongation des acides mycoliques ayant pour conséquence des acides mycoliques à plus courte chaîne, fait perdre au BK son acido-alcool-résistance, rend l'enveloppe mycobactérienne plus perméable et conduit à une baisse de la phagocytose par les macrophages de la souris ainsi qu'à une croissance et une virulence réduite (10).

Les glycolipides du feuillet externe de la mycomembrane notamment le tréhalose dimycolate (TDM) jouent un rôle important durant les stades précoces de l'infection. Le TDM est nécessaire pour bloquer la fusion phagosome-lysosome et permettre la croissance du BK à l'intérieur du macrophage d'où l'importance d'un taux élevé de TDM pour la progression de l'infection (10). Dans les phases de quiescence, la production de TMM et TDM diminue alors que les niveaux d'acides mycoliques libres augmentent.

Enfin on retrouve la présence d'autres lipides de surface dans la couche la plus externe. Les phthiocerol dimycocérosates (PDIM) ont aussi une grande importance pour la réussite de l'infection. Ils permettent de masquer au système immunitaire inné de l'hôte les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) de la paroi cellulaire du BK, permettant au bacille de recruter en priorité des macrophages naïfs. Les PDIM pourraient également faciliter la rupture des phagosomes et l'induction de la réponse à l'interféron de type 1 ce qui a pour conséquence de favoriser l'infection. La synthèse des PDIM semble être active

durant les phases de croissance tandis qu'elle est régulée à la baisse en phase de quiescence ou lors de conditions d'hypoxie et de stress nutritif (10).

En outre des protéines sont présentes dans la mycomembrane ainsi que dans l'espace périplasmique reliant la membrane plasmique et le PG. Elles permettent la communication entre le cytoplasme et l'extérieur palliant la forte étanchéité de la paroi mycobactérienne. Parmi ces protéines de membrane, on retrouve un système de sécrétion de protéines vers la mycomembrane et l'extérieur de la cellule dénommée ESX qui joue un rôle important.

Un mot enfin sur la notion de capsule. Il est communément admis que le BK comme les mycobactéries sont des germes non capsulés (15). Cependant de nombreux auteurs n'hésitent pas à employer le terme de capsule pour parler d'un (hypothétique?) revêtement qui recouvrirait la mycomembrane (16,17). Cette couche externe ou capsule serait toutefois différente, de par sa composition, des capsules des germes capsulés rencontrés en pathologie humaine (pneumocoque, méningocoque, *H. influenzae*...). On retrouverait dans cette capsule des glucanes comme l'arabinomannane de structure voisine des arabinogalactanes. On retrouverait également des protéines capsulaires dont certaines seraient sécrétées dans le milieu extérieur. En revanche cette capsule ne contiendrait que peu de lipides (environ 5%) (17), ce qui pourrait paraître surprenant. Ce débat montre en tout cas que malgré les progrès scientifiques sur la TB, il persiste de nombreux détails méconnus sur la bactérie qui font l'objet de spéculations.

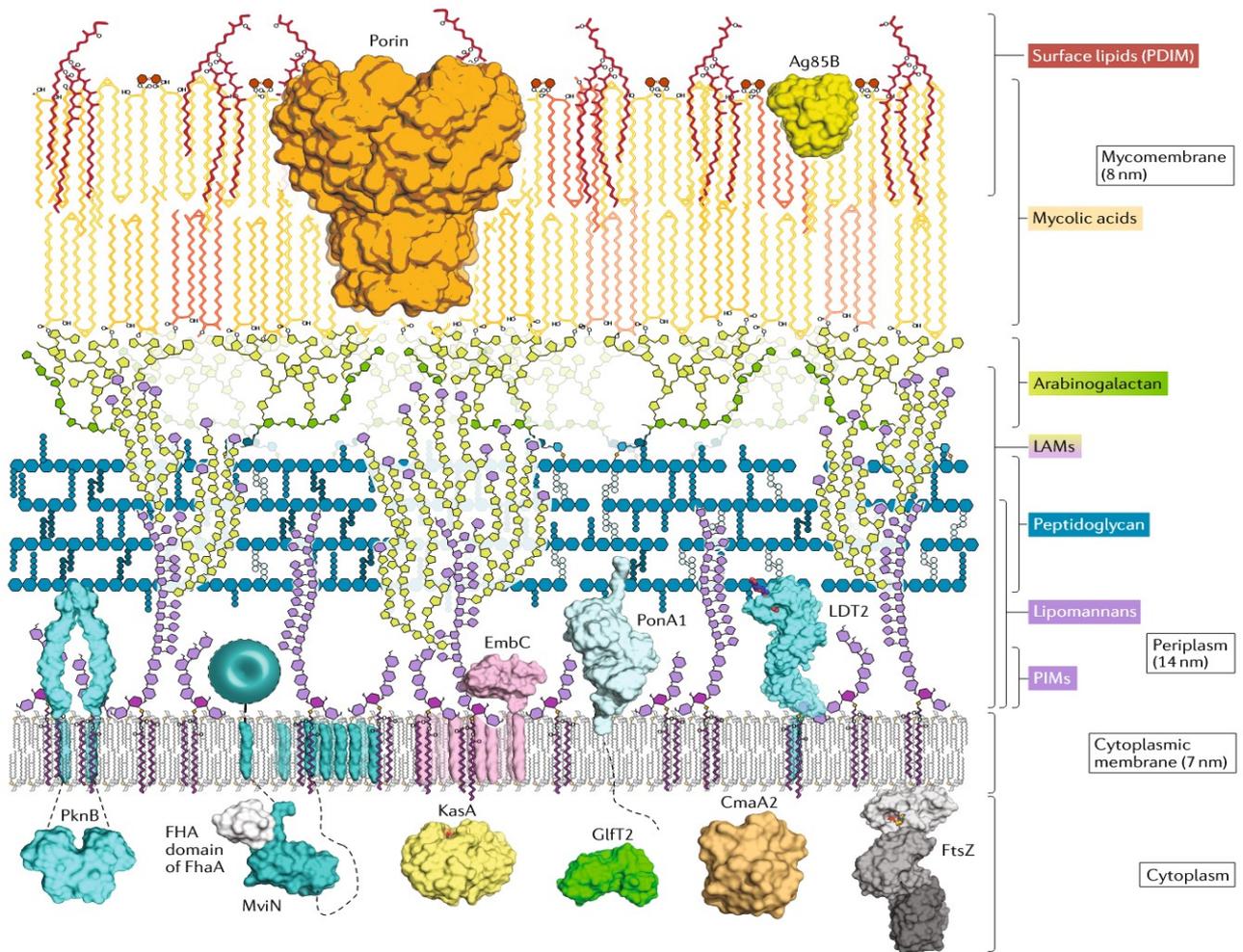


Figure 9: l'enveloppe cellulaire mycobactérienne du BK [tiré de Dulberger et al. 2020]



Figure 10: Mycobacterium tuberculosis au microscope électronique à balayage (Source : NIAID via Flickr)

3. Épidémiologie

À partir du milieu du XXe siècle, l'incidence de la TB dans les pays développés va tendre à diminuer sous l'impulsion des progrès médicaux et des conditions de vie. L'accès à de la nourriture de meilleure qualité, l'amélioration des conditions de vie et la généralisation de l'hygiène, l'amélioration du système de santé, l'apparition des antibiotiques – que ce soit les premiers antituberculeux ou même les antibiotiques généraux telles que la pénicilline qui améliorent l'état de santé des populations en diminuant les comorbidités et les surinfections indépendamment de la TB – ainsi que l'emploi du vaccin BCG qui fut développé dans les années 1920, vont laisser entrevoir l'espoir d'une éradication de la TB dans les pays industrialisés. Malheureusement l'apparition du VIH dans les années 1980 va voir une résurgence des cas de TB aussi bien dans les pays riches que dans le reste du monde.

De nos jours et d'après l'OMS dans son rapport mondial sur la TB de 2024, on dénombre pour l'année 2023 environ 8,2 millions de nouveaux cas et une mortalité de 1,25 million de personnes ce qui la place à nouveau comme la maladie infectieuse la plus mortelle au niveau mondial depuis la fin déclarée de la pandémie Covid-19, et la 8^e maladie la plus mortelle toutes causes confondues. Sur la répartition des cas diagnostiqués de TB, 55 % sont des hommes, 33 % des femmes et 12 % d'enfants/adolescents. Sur l'épidémiologie mondiale de TB d'après le rapport de l'OMS (18), on peut résumer les chiffres suivants :

Indicateur mondial sur la TB pour l'année 2023	Chiffre (en millions)
Nombre de cas nouvellement diagnostiqués (cas notifiés)	8,2
Nombre de cas total estimés (cas incidents)	10,8
Nombre de décès	1,25
Dont décès chez des personnes séropositifs au VIH	0,161
Cas estimés ayant développé une TB multirésistante (MDR/RR-TB)	0,4
Dont cas formellement identifiés de MDR/RR-TB	0,176

Au total même si ces données peuvent paraître décourageantes notamment à cause d'une augmentation des cas par rapport aux années précédentes, il faut noter plusieurs progrès notables par rapport à la dernière décennie.

Tout d'abord on note un net recul du nombre de décès dus à la TB de 23 % entre 2015 et 2023 ainsi qu'une diminution du taux d'incidence de la TB de 8 % sur la même période. Ces chiffres restent loin de l'objectif initial voulu par l'OMS pour sa stratégie fixée à l'horizon 2025 et qui souhaitait une diminution de 50 % du taux d'incidence de la TB et une baisse de 75 % du nombre de décès. Mais ce bilan en demi-teinte ne doit pas faire oublier les années de la pandémie Covid avec les confinements ainsi que la désorganisation des systèmes de soins de nombreux pays particulièrement les pays les moins bien dotés qui sont les plus touchés par la TB, ce qui n'a fait que retarder le dépistage et la prise en charge des nouveaux cas ainsi que le suivi des cas traités. Une autre raison est la croissance démographique dans le monde principalement des pays en première ligne dans la lutte contre la TB.

C'est d'ailleurs une particularité de la TB dans le monde et à travers l'Histoire. Comme en Europe au 18^e siècle, elle touche principalement les populations les plus fragiles et précaires et qui vivent dans des endroits à forte densité de population. Les pays les plus touchés sont toujours des pays dont le revenu par habitant est faible et dont l'accès aux soins, à l'hygiène et à une nourriture convenable sont insuffisants et cette corrélation n'est jamais remise en cause.

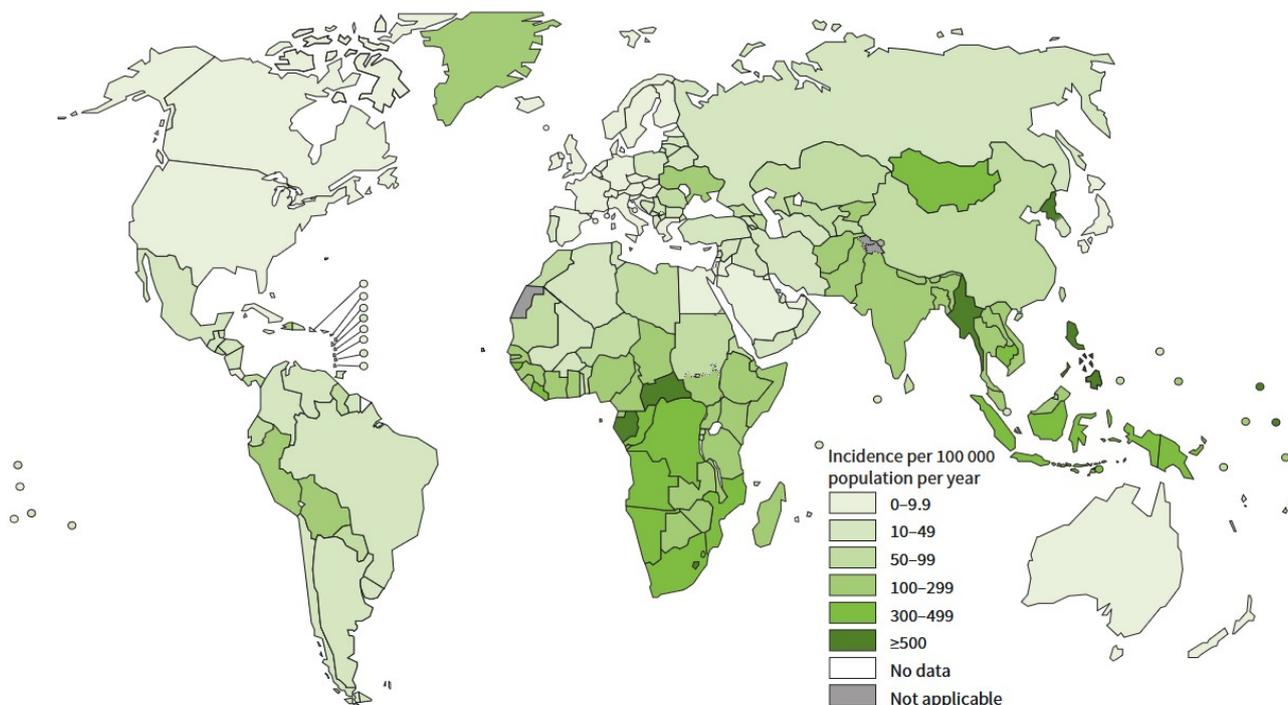
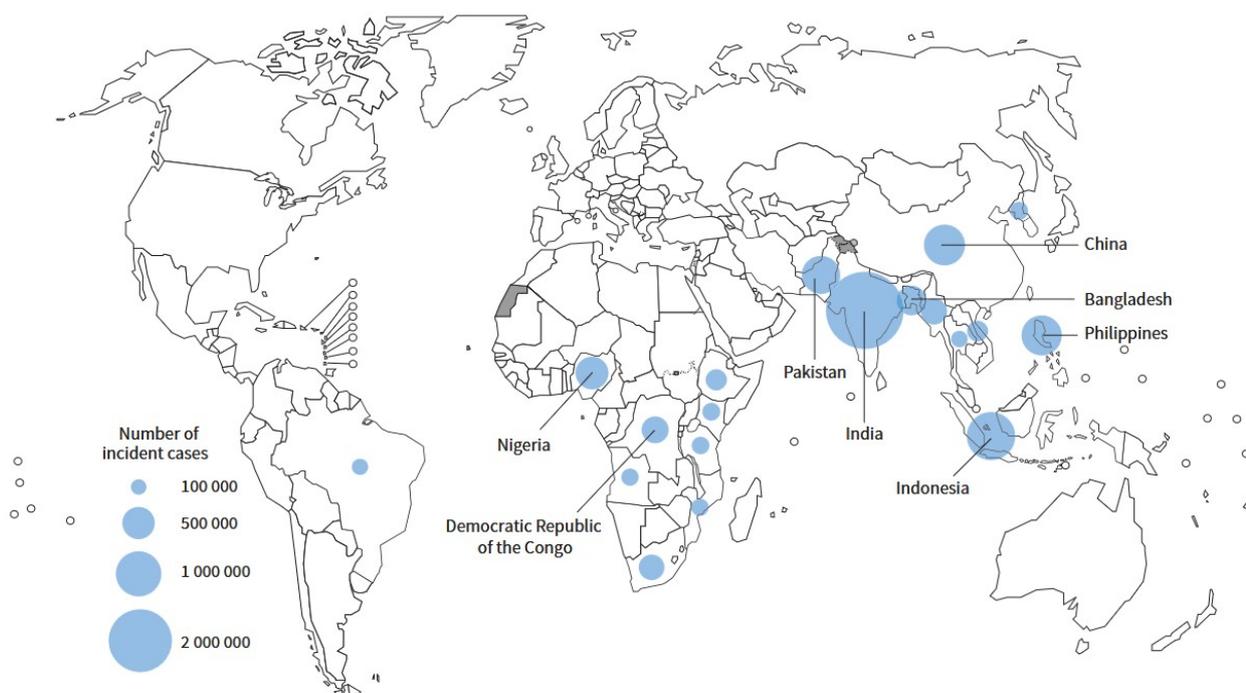


Figure 11: Taux d'incidence estimé de la TB en 2023 d'après l'OMS (Global TB report 2024)

Ainsi alors qu'on compte un taux d'incidence de 134 cas pour 100 000 habitants dans le monde en 2023, ce chiffre cache une très forte disparité. On dénombre moins de 10 cas pour 100 000 habitants dans les pays développés alors que dans certains pays africains ou asiatiques on observe une incidence > 500 cas/100 000 habitants (Corée du Nord, Lesotho, République Centrafricaine, Birmanie, Gabon, Philippines).

De plus si 87 % du fléau de la TB est porté par une trentaine de pays à revenu faible ou intermédiaire, 5 pays densément peuplés représentent 56 % des cas mondiaux de TB : l'Inde (26 % des cas), l'Indonésie (10%), la Chine et les Philippines (6,8% chacun), le Pakistan (6,3%). En comptant 3 autres pays, on dénombre un total de 2/3 des cas incidents de la TB dans le monde en 2023, à savoir le Nigeria (4,6%), le Bangladesh (3,5%) et la République Démocratique du Congo (3,1%).



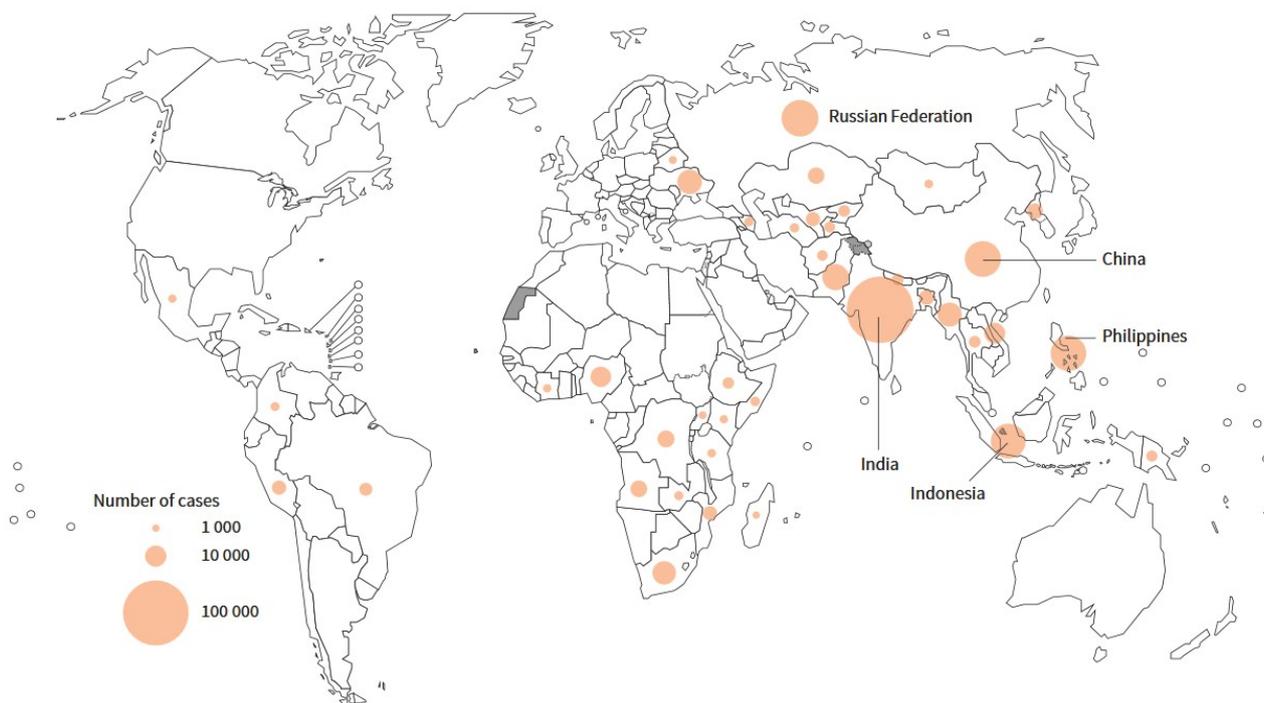
▪ The labels show the eight countries that accounted for about two thirds of the global number of people estimated to have developed TB in 2023.

Figure 12: Estimation du nombre de cas incidents de la TB en 2023 pour les seuls pays comptant au moins 100 000 cas incidents (les 8 pays cités représentant 2/3 du fardeau mondial de la TB)

Cinq facteurs de risque favorisant la survenue de la TB sont identifiés par l'OMS : la dénutrition, l'infection par le VIH, l'alcoolisme, le tabagisme et le diabète.

Concernant la résistance aux antituberculeux qui est un sujet d'inquiétude, une stagnation des cas est rapportée ces dernières années. La TB résistante à la rifampicine (TB-

RR) et la TB multirésistante (TB-MDR) c'est à dire résistante à au moins la rifampicine et à l'isoniazide, qui requièrent toutes deux des traitements de seconde ligne, représentent 400 000 cas dans le monde soit 3 % des nouveaux cas de TB et 16 % des cas précédemment traités pour la TB. Cinq pays détiennent plus de la moitié des cas mondiaux de MDR/RR-TB : l'Inde (27%), la Russie et l'Indonésie (7,4 % chacun), la Chine (7,3%) et les Philippines (7,2%). Cependant en terme de proportion des cas de TB, la Russie et les pays de l'ancien bloc soviétique ont les taux de MDR/RR-TB les plus élevés (> 50 % des cas précédemment traités).



• The labels show the five countries that accounted for more than half of the global number of people estimated to have developed MDR/RR-TB in 2023.

Figure 13: Estimation du nombre de cas incidents de MDR/RR-TB en 2023, pour les pays comptant au moins 1 000 cas incidents (les pays cités représentant plus de la 50 % des cas incidents de MDR/RR-TB)

On notera que seulement 44 % des cas incidents de MDR/RR-TB sont correctement diagnostiqués et traités, ce qui laisse la place pour une amélioration de ce côté d'autant plus que ce sont les cas les plus préoccupants et qui sont les plus difficiles à traiter.

Au total l'OMS relève un taux de succès de 88 % pour la TB pharmacosensible, alors qu'une amélioration est constatée pour les TB résistantes avec 68 % de succès.

Situation en France

La France est aujourd’hui un pays de faible incidence mais il y a encore quelques décennies la TB était encore très présente. En 1972 alors que le taux d’incidence était de 60 cas/100 000 habitants, il n’a cessé de chuté de 5 % par an pour parvenir à l’incidence actuelle qui est autour de 7,1 cas/100 000 habitants en 2023 (19). En 2023, ce sont donc 4866 cas de TB maladie qui ont été diagnostiqués indiquant un bref rebond par rapport aux années précédentes. La pandémie Covid-19 et les mesures associés sont ici aussi en cause (confinements, charge sur le système de santé engendrant une difficulté d’accès aux soins et retardant le diagnostic). Cependant d’autres explications comme la survenue de migrants de zone d’endémie semblent aussi expliquer ce phénomène.

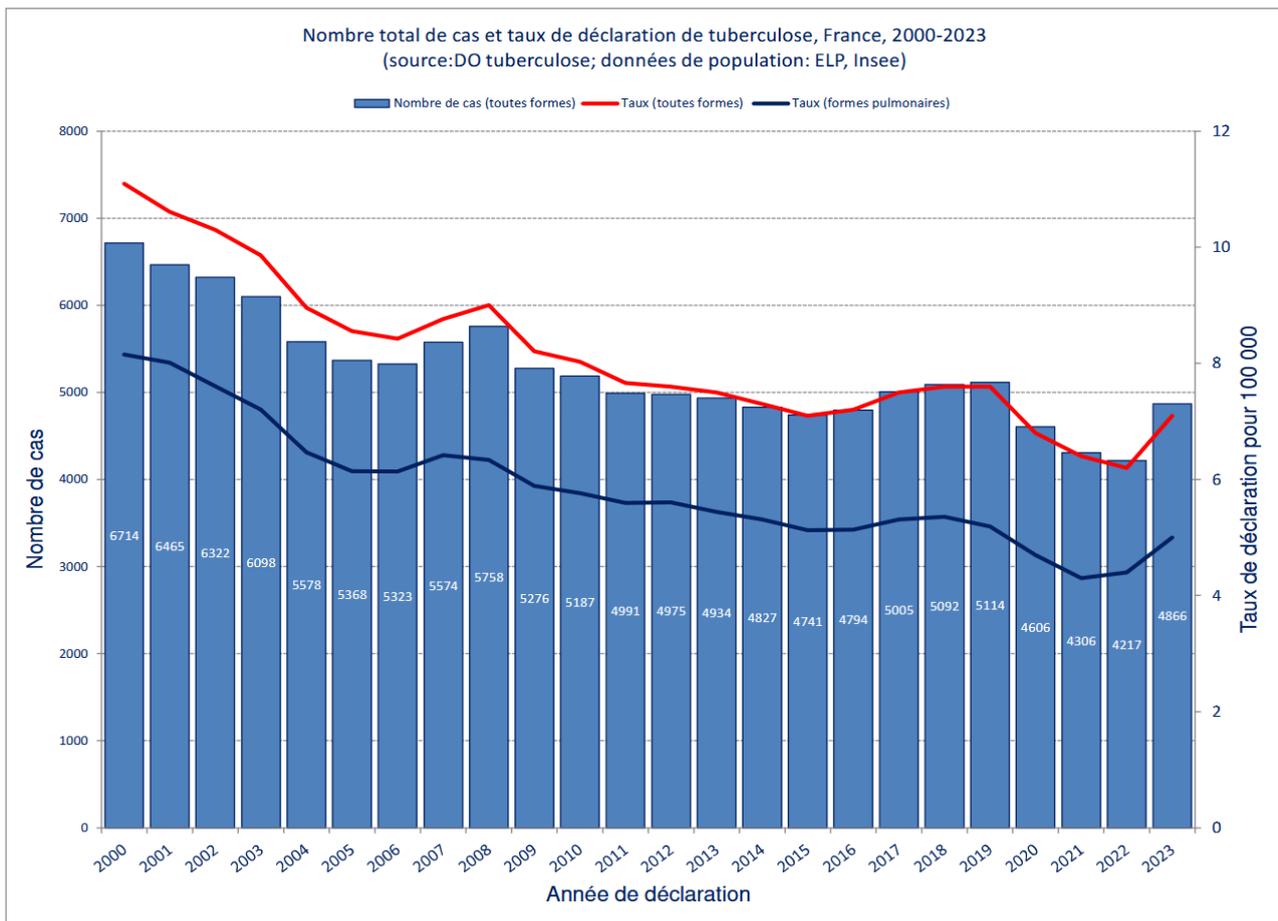


Figure 14: Cas déclarés de TB maladie (nombre de cas et taux) d’après Santé Publique France

Trois régions - la Guyane, l’Île-de-France et Mayotte - ont un taux d’incidence plus marqué (entre 13 et 24 cas/100 000 habitants) que la moyenne nationale, avec l’Île-de-France qui reste championne du nombre de cas (près de 1800 cas pour l’année 2023).

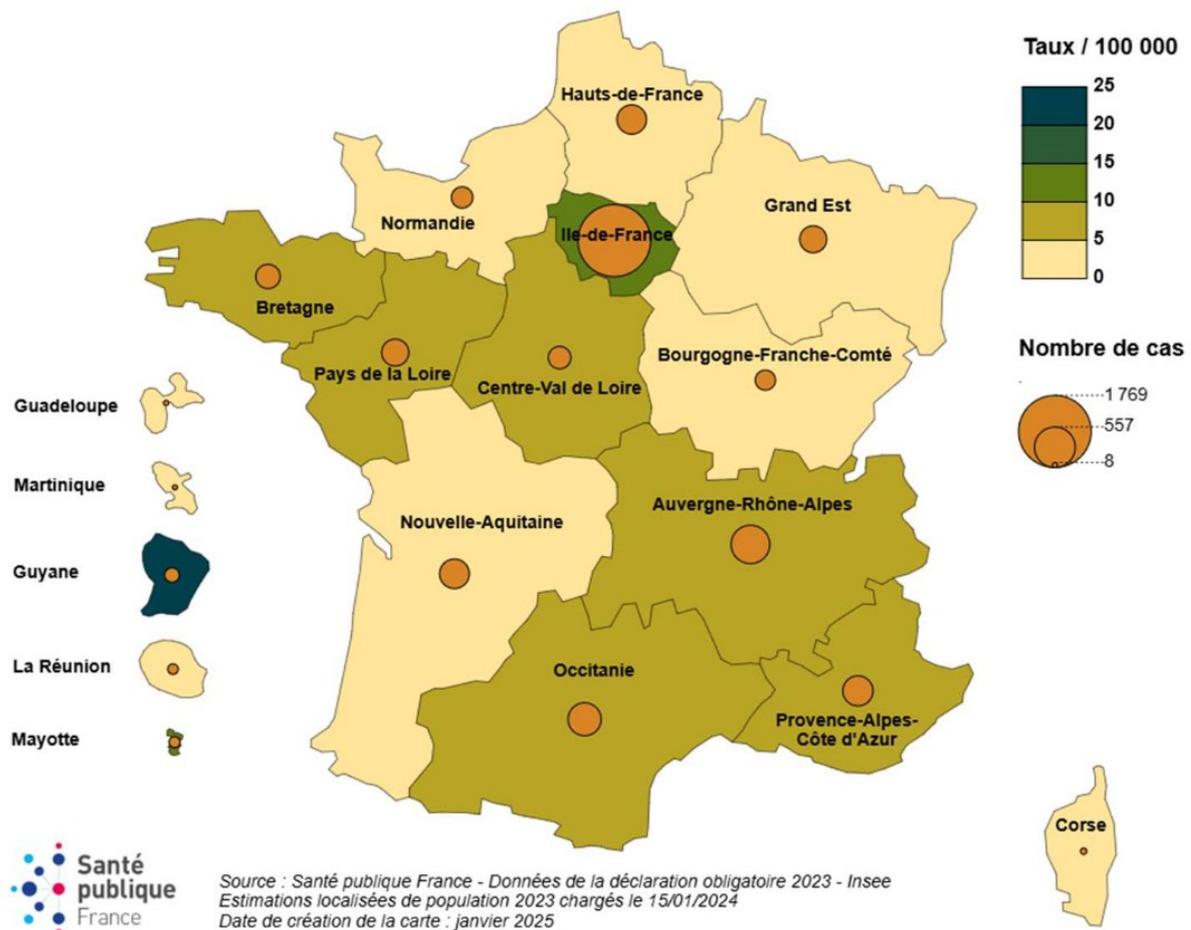


Figure 15: Taux d'incidence et nombre de cas de tuberculose maladie par région en 2023

Concernant les résistances, un léger rebond a été identifié depuis 2022 (44 cas de MDR en 2021 contre 67 en 2022) avec pour explication les déplacés en provenance d'Ukraine qui est le 2^e pays d'Europe à la plus forte incidence (90/100 000 hab.) avec un taux de MDR/RR-TB de 29 % chez les nouveaux cas et 43 % chez les patients auparavant traités. Les Centre de lutte anti-tuberculeuse (CLAT) ont aussi relevé une prévalence des cas s'élevant à 197/100 000 chez les migrants Ukrainiens en France ce qui est supérieure à l'incidence annuelle estimée en Ukraine (20).

Au final la situation en France est sous contrôle mais nécessite une veille constante. La TB demeure une maladie à déclaration obligatoire. Chaque région dispose d'au moins un CLAT pour dépister, déclarer et enquêter autour des cas de TB afin d'identifier les sujets contacts.

4. Physiopathologie

L'histoire naturelle de la tuberculose se résume à 3 grandes étapes.

a. La contamination du sujet et la primo-infection tuberculeuse (PIT)

Le réservoir principal du BK reste le malade atteint de TB. Le patient TB excrète le BK par la toux ou les éternuements. On parle de TB bacillifère. La contamination se fait essentiellement par voie aérienne via l'inhalation de microgouttes aérosolisées ou « gouttelettes de Flüggé » contaminées. Le risque de contamination est proportionnelle à la contagiosité des cas (présence de cavernes, mise en évidence de BAAR à l'examen direct des prélèvements respiratoires), l'intensité de la toux et donc du nombre et de la taille des gouttelettes mais aussi de la durée d'exposition ainsi que du confinement de la pièce.

On estime qu'une seule bactérie serait suffisante pour provoquer la maladie. Après exposition à un aérosol contaminé, seuls 30 % des personnes vont s'infecter (21). Une personne atteinte de TB pulmonaire active et non traitée peut contaminer en moyenne une quinzaine de personnes/an.

Il faut garder à l'esprit que le BK est très résistant en milieu extérieur et peut rester virulent des mois sur des surfaces inertes du fait de la structure de sa paroi. Les désinfectants tels que l'alcool à 70 %, l'acide peracétique ou la javel sont actifs sur le BK mais avec des temps de contact plus longs que les autres bactéries. Il reste sensible à la chaleur humide à la température de 121°C pendant 15 minutes (21).

Après inhalation, les gouttelettes contenant les BK vont atteindre les alvéoles pulmonaires et former le foyer primaire entraînant la primo-infection tuberculeuse. Ce foyer primaire a généralement lieu dans les lobes du poumon les mieux ventilés (sommets et segments postérieurs) qui sont plus favorables au développement du BK du fait de son caractère aérobic.

b. L'infection tuberculeuse latente (ITL) et la formation du granulome

Au niveau du foyer primaire, les BK vont être phagocytées par les macrophages alvéolaires mais ces derniers voient leur action généralement inhibée par le bacille qui est

capable de moduler la réponse de l'hôte. L'inhibition de la fusion phagosome/lysosome par le BK va lui permettre de se développer à l'intérieur des macrophages. Les macrophages infectés vont recruter d'autres cellules immunitaires par le biais de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et TNF- α) pour tenter de contenir l'infection (22–25). Ceci va déboucher sur la création par le système immunitaire d'un granulome pour tenter de contenir l'infection qui à ce stade est uniquement composé de cellules de l'immunité innée. On parle de « granulome innée » ou granulome primaire.

En parallèle les cellules dendritiques activés après phagocytose du BK vont migrer dans les ganglions lymphatiques pour agir en tant que présentatrices d'antigènes. Cette migration dans le ganglion relais a lieu une dizaine de jours après la primo-infection et se fait sous l'effet de l'IL-12 (26). La présentation des antigènes tuberculeux aux lymphocytes T naïfs va permettre leur maturation en lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺. Cette interaction permet la mise en place de l'immunité adaptative. Le BK a la particularité de retarder la mise en place de l'immunité adaptative qui est essentiellement à médiation cellulaire (maturation d'une quinzaine de jours). Le contrôle de l'infection se fait via le TNF- α , l'Interféron- γ et l'IL12 ainsi que les LT CD4⁺ qui sont des acteurs cruciaux. Ainsi, les pathologies diminuant le taux de CD4⁺ (comme le VIH) ou le taux de TNF- α (traitement immunomodulateurs par anti-TNF α) limitent la capacité de défense de l'organisme et augmentent considérablement le risque de développer une TB.

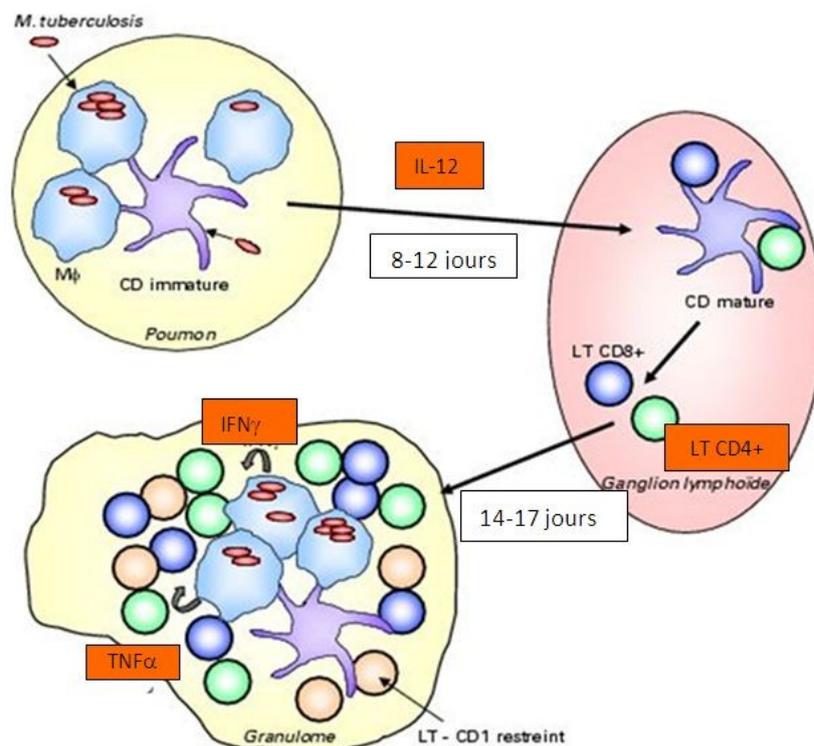


Figure 16: Réaction immunitaire à l'infection par le BK (d'après Hermann et al. 2006, tiré depuis UMVF)

Par la suite des LT activés vont arriver au niveau du foyer primaire voire des sites secondaires 4 à 6 semaines après l'inoculation. L'interaction de ces LT au niveau du granulome primaire avec les macrophages infectés vont favoriser la différenciation de ces derniers en macrophages épithélioïdes (sécréteurs de cytokines et d'enzymes) et en cellules géantocellulaires (cellules multi-nucléées qui sont le résultat de la fusion de cellules épithélioïdes et de macrophages). Cet afflux de cellules vient renforcer le granulome qui va devenir plus dense et plus organisé. Au centre on trouve également des macrophages spumeux qui sont chargés de vacuoles lipidiques à la suite du détournement de leur métabolisme lipidique par le BK afin de leur servir de réserve nutritive. À un moment ces macrophages spumeux vont éclater pour conduire à une nécrose caséuse formant un environnement acide et hypoxique afin de limiter la survie et la division du BK. La formation du caséum est pathognomonique d'une infection aux bacilles du MTBC. À l'inverse en périphérie du granulome, une couronne de LT va se former pour contenir l'infection, aidé de fibroblastes qui vont former une capsule fibreuse. Cette zone périphérique est mieux oxygénée et peut permettre la multiplication active du BK (26).

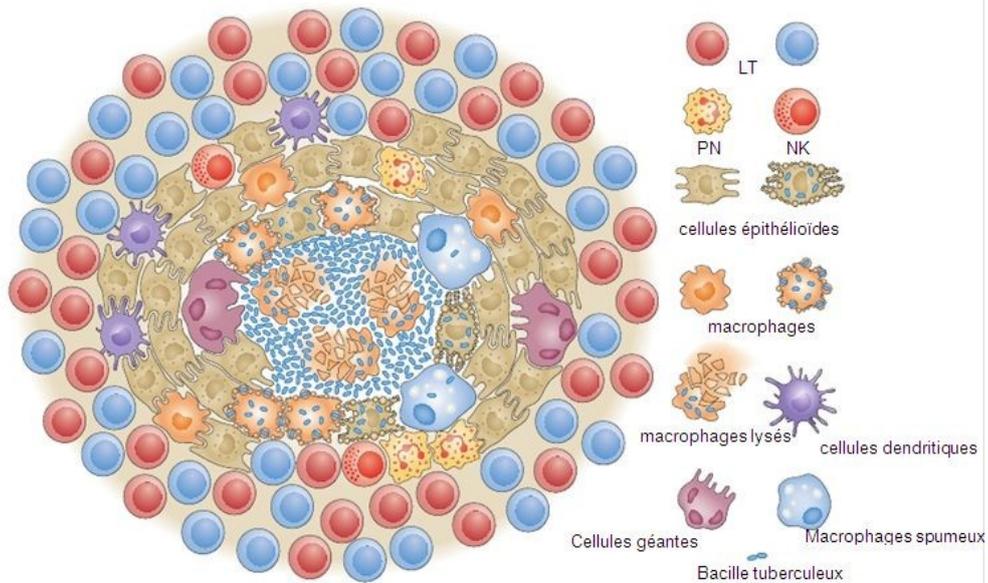


Figure 17: L'organisation du granulome intermédiaire (d'après Ramakrishnan et al., 2009 ; tiré depuis UMFV)

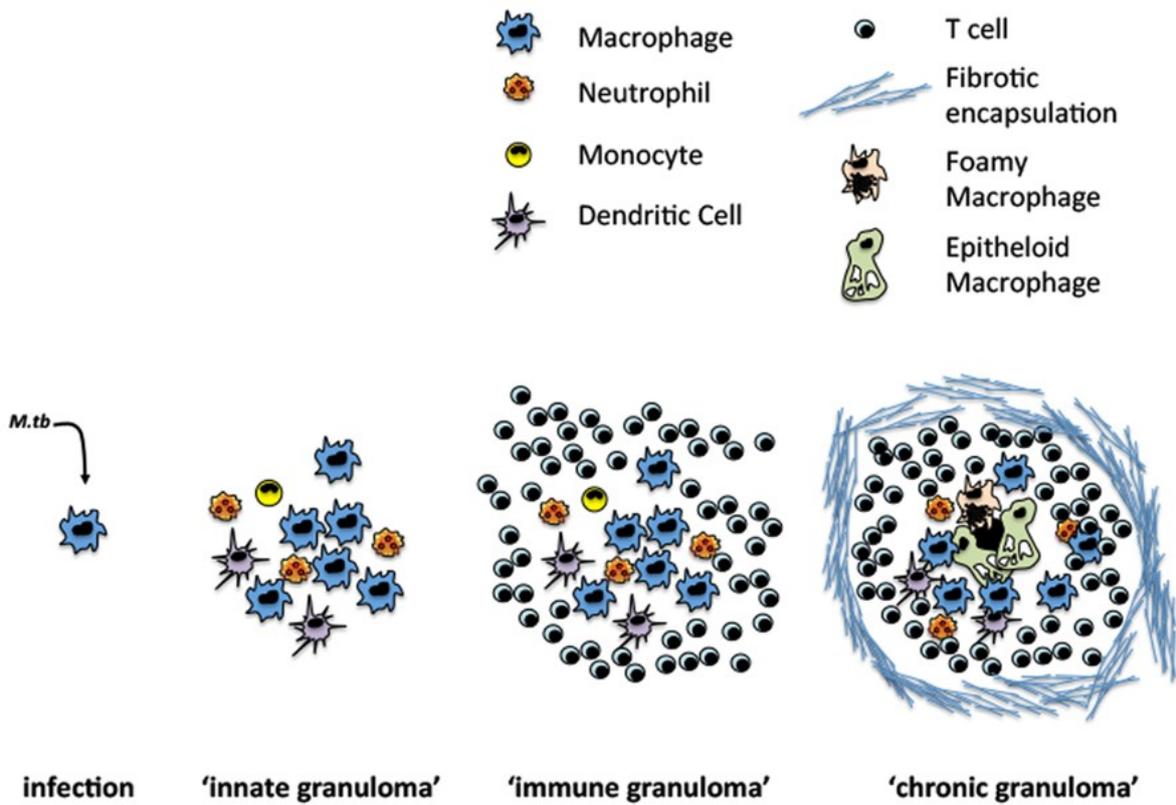


Figure 18: Les différentes étapes de formation du granulome (d'après Shaler et al. 2013)

Il faut également garder à l'esprit qu'en gagnant les ganglions lymphatiques dans les deux semaines suivant la primo-infection, les cellules dendritiques ou les macrophages vont participer à la dissémination du BK par voie lymphatique. Il est parfois supposé que la dissémination par voie sanguine se fasse par l'intermédiaire des granulocytes neutrophiles (27). Cependant ce n'est pas si simple et le mécanisme exacte de la dissémination du germe est encore mal connu. Il semblerait que des molécules de surface du BK permettrait d'interagir avec des récepteurs de surface de type adhésine des cellules bronchiques et pourraient expliquer la dissémination du germe dans le reste de l'organisme (28). Cette diffusion du bacille sera à l'origine de la tuberculose disséminée et extra-pulmonaire et sera d'autant facilitée dans un contexte d'immunodépression ; la forme ganglionnaire restant la forme extra-pulmonaire la plus fréquente. L'induction retardée de la réponse immunitaire spécifique permet au BK de se multiplier dans les poumons et parfois dans le ganglion.

Le granulome mature peut suivre différentes évolutions :

- les BK restent contenues dans le centre du granulome, vont finir par mourir conduisant à une involution et une calcification du granulome
- le granulome va rester à l'état latent avec des BK en phase de quiescence soit au sein du caséum, soit à l'intérieur des cellules phagocytaires pendant une durée allant jusqu'à plusieurs décennies
- une rupture du granulome se produit conduisant à une dissémination des BK par voie bronchogène, lymphatique et/ou hématogène
- les LT peuvent exercer une action de détersion sur des granulomes entiers ou des granulomes rompus. Ceci va déboucher sur la création de cavernes pulmonaires confluentes correctement aérées via des bronchioles et dont les parois caverneuses sont tapissées de caséum et de débris cellulaires qui servent de substance nutritive aux BK (29). Cet environnement caverneux est propice à une forte multiplication bactérienne et favorise la transmission aérienne interhumaine.

Par définition une ITL est une PIT asymptomatique (30). En effet durant l'ITL, la multiplication du BK est contrôlée efficacement par le système immunitaire. Il n'y a pas de

signe clinique ou radiologique (hormis les séquelles d'une PIT à savoir chancre d'inoculation calcifié et/ou du ganglion hilair ± dilatation des bronches) et l'ITL n'est pas contagieuse.

Il se peut au contraire que la PIT soit symptomatique et qu'elle s'accompagne de signes cliniques tels qu'une AEG, d'adénopathies cervicales, de kératoconjonctivite phlycténulaire résultante d'une réaction d'hypersensibilité aux antigènes mycobactériens et d'un érythème noueux principalement chez les enfants originaires de pays à risque non vaccinés ou chez les adultes immunodéprimés (30). Dans ces cas, une radiographie thoracique peut révéler des adénopathies médiastinales correspondant au foyer primaire.

c. Le développement de la tuberculose maladie (TM)

Lors d'une PIT, une multiplication des BK quiescents peut survenir avec l'apparition de symptômes : on parle de PIT patente. Ce développement peut se faire à n'importe quel moment pendant ou après l'ITL et conduire chez 5 à 10 % des patients au développement d'une tuberculose maladie (ou TB active) qui apparaît le plus souvent dans les deux ans suivant la PIT. Cette évolution vers une TM est d'autant plus facilitée par :

- les âges extrêmes
- la dénutrition/malnutrition
- des conditions socio-économiques défavorables tels que la précarité, une hygiène précaire, la surpopulation (milieu carcéral), la toxicomanie, les sans-abris
- l'immunodépression (infection au VIH, traitements immunosuppresseurs tels que anti-TNF- α ou corticothérapie au long cours, déficit immunitaire acquis, patients transplantés d'organes, hémopathies, tumeurs)
- migrants ou natifs de pays à forte endémie tels que l'Afrique, l'Asie ou l'Amérique latine
- diabète, insuffisance rénale, silicose, alcoolisme, tabagisme

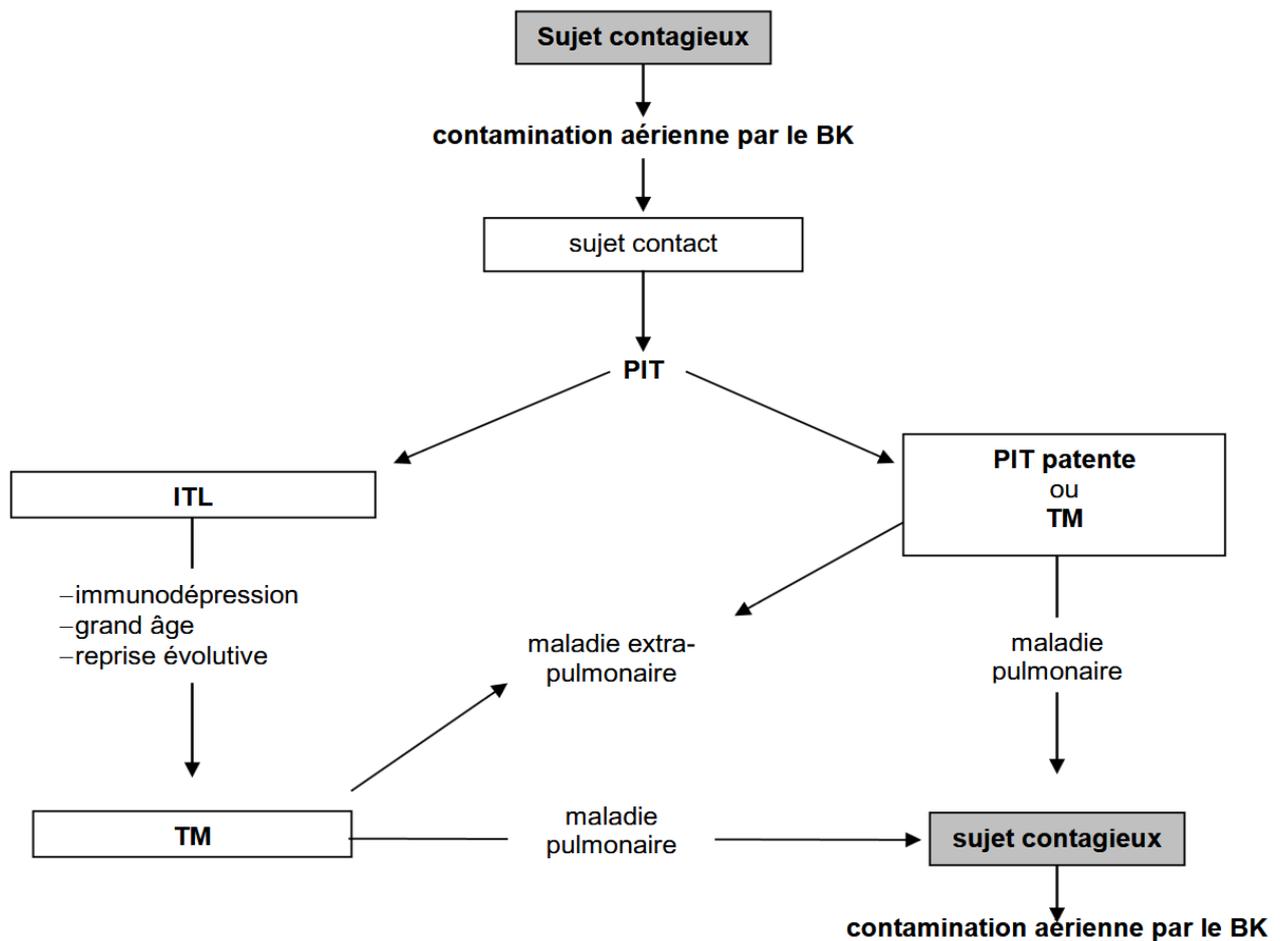


Figure 19: Histoire naturelle de la tuberculose (d'après Collège des enseignants de pneumologie)

d. Formes de la TB maladie

1. Tuberculose pulmonaire commune

C'est la forme la plus classique et elle concerne plus de 75 % des cas de TM (30).

Elle se produit à la suite d'une réexposition exogène au BK ou lors d'une réactivation endogène. Les lésions formées à partir du foyer primaire (et éventuellement secondaire) vont déboucher sur la rupture de granulomes ou la liquéfaction du caséum avec la création d'excavations (cavernes) fistulisées qui vont favoriser la dissémination bronchogène des BK au reste de l'arbre bronchique. Les lobes pulmonaires supérieurs mieux ventilés offrant des meilleures conditions de vie au germe seront les plus touchés. Des surinfections des cavernes sont possibles notamment des colonisations aspergillaires.

La présentation clinique peut-être diverses sans symptômes spécifiques avec une évolution sur plusieurs semaines ou mois. Le début de la symptomatologie est parfois insidieux. Parmi les signes généraux habituellement rencontrés, on retrouve :

- AEG : amaigrissement, asthénie
- fébricule ou fièvre vespéral voire nocturne
- sueurs nocturnes
- douleurs thoraciques

Pour les signes fonctionnels respiratoires :

- toux chronique parfois accompagnés d'expectorations muco-purulentes
- toux hémoptoïque ou plus rarement une hémoptysie grave quand le parenchyme pulmonaire est lésé, généralement par le développement d'une caverne
- dyspnée en cas de forme prolongée ou lors d'une atteinte pleurale

Les radiographies et scanners pulmonaires peuvent montrer 3 types de lésions : nodules, des infiltrats ou des cavernes. Ces différents types de lésions peuvent être associées et sont souvent fréquemment retrouvés dans les lobes supérieurs et postérieurs.

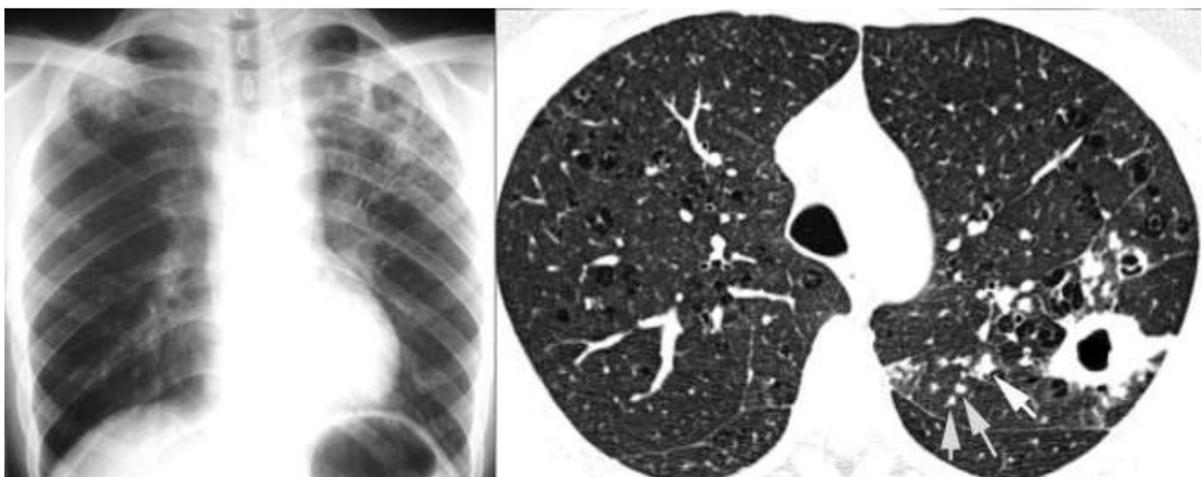


Figure 20: TB pulmonaire présentant des infiltrats lobaires supérieurs et une caverne lobaire supérieure gauche (d'après Collège des enseignants de pneumologie)

Le diagnostic repose sur l'imagerie, le contexte clinique ainsi que sur l'isolement du bacille.

À ce stade si la TB pulmonaire n'est pas diagnostiquée et correctement traitée, elle sera mortelle dans la moitié des cas. Dans 25 % des cas une guérison spontanée avec séquelles (lésions fibreuses rétractiles, dilatation des bronches, surinfection débouchant sur un aspergillome...) sera observée. Et dans 25 % des cas, on assiste à une évolution vers la chronicité avec des complications tels que des localisations extra-pulmonaires et la TB miliaire.

2. TB miliaire (ou disséminée)

C'est une forme rare, disséminée et généralisée de la maladie affectant en plus des poumons plusieurs autres organes. Elle est redoutée par la sévérité de ses manifestations et pour son pronostic défavorable.

La dissémination se fait par voie hématogène (30), soit peu après la PIT lors de la phase de bacillémie initiale (miliaire septique), soit lors d'une TB chronique suite à l'érosion vasculaire d'un foyer de nécrose caséuse (miliaire cryptique). De nombreux granulomes de la taille d'un grain de mil vont se former dans les organes touchés : poumons, foie, rate, reins, os, péricarde, méninges, moelle osseuse.

Bien qu'elle représente une forme relativement peu courante (environ 1 à 7 % des TB) elle touche essentiellement les jeunes enfants, les personnes immunodéprimés (VIH+...) ou les personnes âgés.

La clinique est ici marquée et dépendra des organes atteints bien que les poumons et la moelle osseuse sont fréquemment atteints. De façon générale on observera :

- une AEG marquée
- une perte de poids marquée
- une fièvre prolongée souvent en plateau
- des sueurs nocturnes

- une dyspnée évolutive voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë
- + symptomatologie liée à l'organe lésé : péricardite, signes neuro-méningés, anémie/thrombopénie/réaction type leucémique...

Le diagnostic repose sur l'imagerie thoracique (radiographie, TDM) qui révélera des lésions micronodulaires disséminées (correspondant aux « grains de mil ») touchant l'ensemble des deux poumons caractérisant une pneumopathie interstitielle diffuse micronodulaire. Des lésions macronodulaires peuvent parfois apparaître. Ces éléments devront être corrélées avec l'isolement du BK.

En l'absence de traitement rapide approprié, la miliaire tuberculeuse conduit à la mort. Un traitement adapté permettra de sauver le patient mais des comorbidités subsisteront selon l'étendu des organes touchés et de la durée de la maladie.

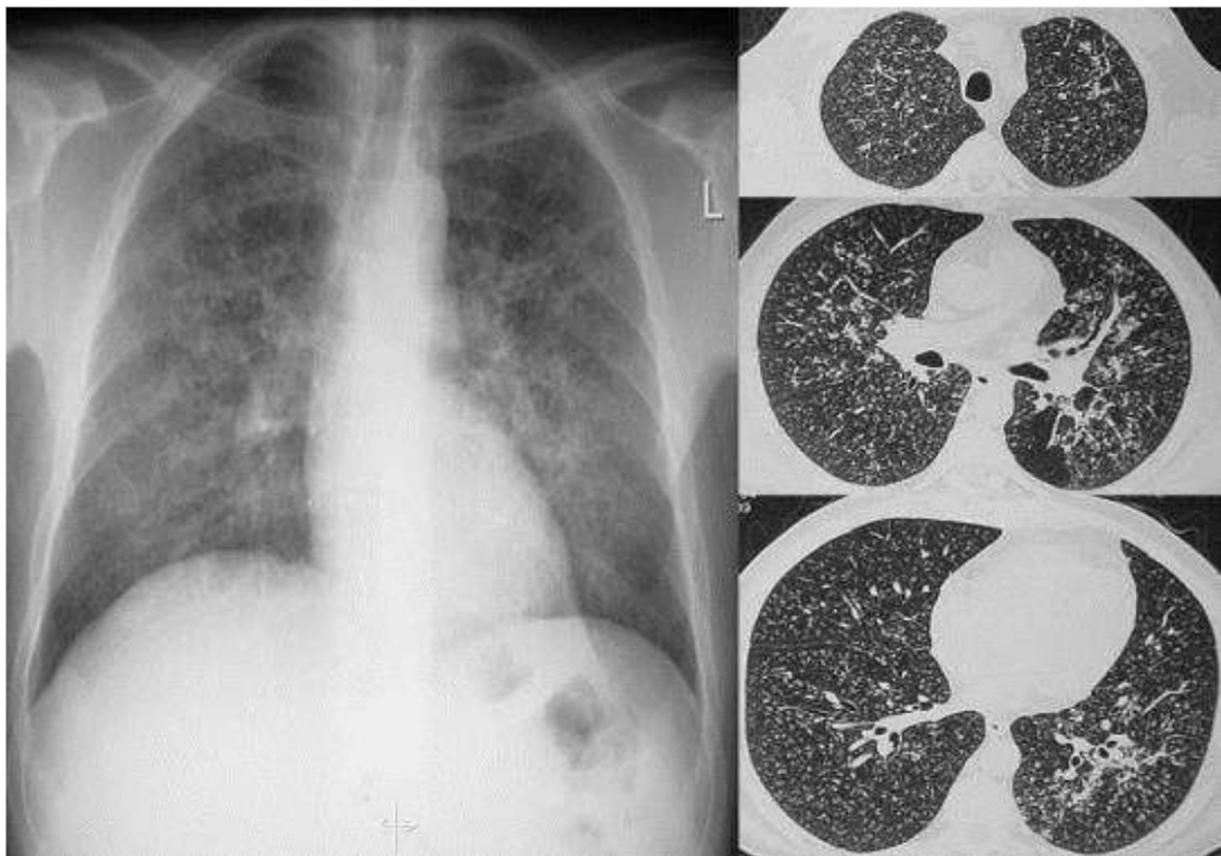


Figure 21: TB miliaire : radiographie et TDM montrant de multiples micronodules affectant les poumons (tiré du CEP)

3. TB extra-pulmonaires

Les formes extra-pulmonaires sont moins courantes que la TB pulmonaire. En France, elles représentent tout de même 29 % des cas de TB (19). La diffusion du bacille se fait par voie lymphatique ou hémotogène et est favorisée par l'immunodépression (généralement le VIH). Dans un tiers des cas, elles ne concernent qu'un seul site.

Tous les organes peuvent être touchés : ganglions, os, séreuses, méninges, système urinaire ou digestif.

3.1. TB ganglionnaires (ou lymphadénite tuberculeuse)

C'est la forme la plus fréquente et elle représente la moitié des TB extra-pulmonaire. La diffusion se fait par voie lymphatique et touche le plus souvent les ganglions cervicaux ou médiastinaux.

Les scrofules ou écrouelles ne sont que la manifestation clinique de cette lymphadénite tuberculeuse. Les ganglions touchés sont hypertrophiés et enflammés et ils peuvent être douloureux. La principale complication réside dans la fistulisation à la peau ou au tissu environnant.



Figure 22: Adénopathie sus-claviculaire droit érythémateuse et douloureuse associée à une adénopathie spinale inférieure non érythémateuse (tiré de Guinchard et al. 2012)

3.2 TB ostéoarticulaire

C'est la 2^e forme par ordre de fréquence de TB extra-pulmonaire. La dissémination se fait par voie hématogène ou lymphatique voire par contiguité lors d'une adénite tuberculeuse (29). Les articulations portantes sont le plus souvent touchés avec le rachis qui constitue la localisation la plus fréquente (environ la moitié des TB osseuses).

Le mal de Pott ou spondylodiscite tuberculeuse entraîne une destruction du corps vertébral et s'étend par le biais du disque intervertébral aux vertèbres adjacentes. L'espace intervertébral va diminuer, les vertèbres vont se tasser et une compression de la moelle épinière peut se produire.

Les manifestations cliniques vont d'une douleur évolutive dans les os atteints à des déficits neurologiques pouvant conduire à une paraplégie si la moelle épinière est comprimée.

Les complications comprennent des déformations rachidiennes sévères, des tassements vertébraux, une épидurite et vont jusqu'à la paraplégie.



Figure 23: (à gauche) Radiographie d'un patient atteint du mal de Pott montrant un abcès tuberculeux sur une vertèbre et la déformation du rachis. IRM sagittale T1 (au centre) et T2 (à droite) montrant une cyphose secondaire à la spondylodiscite tuberculeuse. L'IRM montre un tassement vertébral ayant entraîné la déformation rachidienne et une compression médullaire (tiré de Burrill et al. 2007 – TB : A Radiologic Review)

En dehors du rachis, la TB osseuse touche essentiellement la hanche (1/4 des TB osseuses) avec la coxite tuberculeuse, le genou, les os longs formant des lacunes et des périostites. L'imagerie du squelette permet parfois d'observer des localisations multiples.

Des prélèvements par biopsies (ponction ou chirurgicale) sont nécessaires au diagnostic.

3.3. TB neuro-méningée

Bien qu'elle ne représente que 5 à 15 % des TB extra-pulmonaire, la méningite tuberculeuse est la forme la plus grave de la TB. La dissémination est hémotogène et peut-être la conséquence d'une miliaire TB. Les personnes âgées ou immunodéprimés sont plus fragiles mais ce sont surtout les jeunes enfants entre la naissance et l'âge de 5 ans qui sont les plus à risque notamment dans les pays où la prévalence de la TB est élevée. C'est la seule forme de TB (avec la miliaire) pour laquelle un bénéfice par la vaccination par le BCG semble démontrée dans le cas des enfants (29).

Le BK va proliférer dans les espaces méningés de la base du crâne occasionnant des foyers de nécrose cérébrale qui vont évoluer vers une fibrose pouvant obstruer les voies de circulation du LCR (31).

Les symptômes sont très polymorphes rendant le diagnostic difficile. On retrouve un fébricule ou une fièvre, une céphalée persistante, des nausées, une somnolence, une AEG, un syndrome méningé, une confusion mentale, des convulsions, une paralysie des paires crâniennes, des signes en foyer évoquant une tumeur cérébrale avec hypertension intracrânienne (présence d'un tuberculome se calcifiant ; un tuberculome est une masse de quelques centimètres de tissu granulomateux contenue par le système immunitaire). Les signes de Kernig et de Brudzinski ne sont pas toujours présents. L'imagerie peut montrer différents types d'anomalies (hydrocéphalie, tuberculome, ischémie, abcès) ainsi que différentes formes cliniques (méningo-encéphalite, méningite basilaire, radiculo-myélite).

L'isolement du BK n'est pas toujours concluant et est tardif quand il est l'est (en phase de culture). Le diagnostic repose sur l'imagerie notamment l'IRM cérébrale ainsi que sur l'analyse du LCR qui présente des altérations cytochimiques.

Le traitement doit être instauré rapidement avant confirmation du diagnostic sur un faisceau d'indices comme une exposition à la maladie ou une origine d'une zone d'endémie de la TB. Même avec un traitement adapté, la TB méningée peut conduire à des décès dans

50 % des cas (29). Des séquelles neurologiques sévères seront aussi à déplorer allant du retard mental à des séquelles psychiatriques ou des paralysies chez l'enfant, et chez l'adulte une hémiplégié/paraplégie à une évolution démentielle.

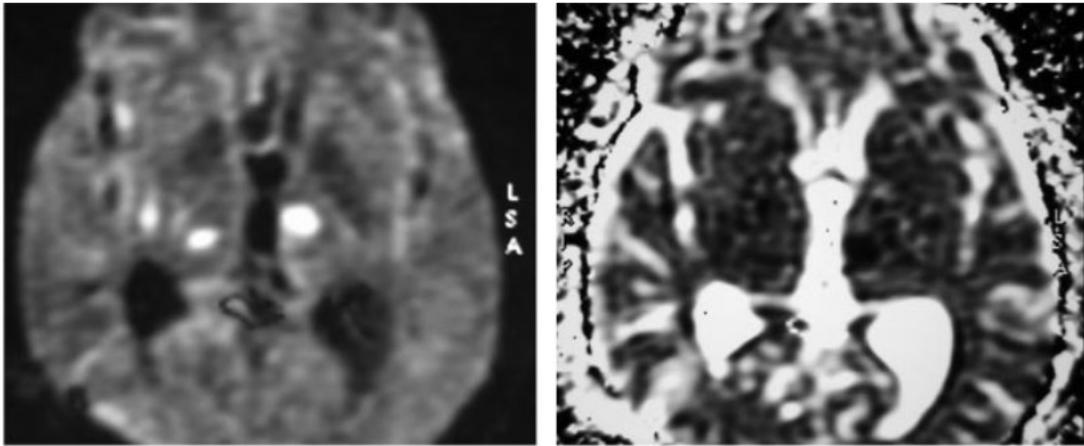


Figure 24: IRM cérébrale montrant une méningite TB avec des infarctus ischémiques bilatéraux aigus (hyperintenses à gauche, hypointenses sur l'image de droite). Tiré de Burrill et al. 2007

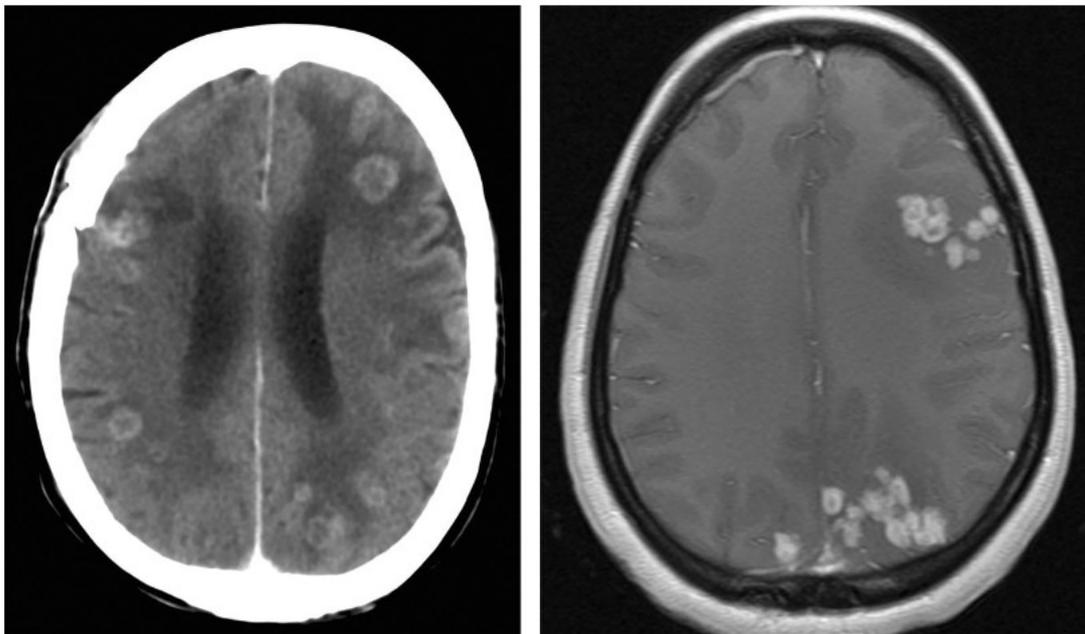


Figure 25: Méningite TB parenchymateuse. À gauche, scanner montrant des tuberculomes dans le lobes frontaux et pariétaux. À droite, IRM montrant des tuberculomes caséux et non-caséux sur le lobe frontal et pariétal gauche (Burrill et al. 2007)

3.4. TB uro-génitale

C'est une forme fréquente de TB extra-pulmonaire qui touche surtout l'adulte jeune. Elle survient des années après la PIT.

L'atteinte des voies urinaires est fréquente. Le rein est atteint par voie hématogène permettant au BK d'atteindre les glomérules d'où le bacille va former des granulomes et va diffuser dans l'arbre urinaire. On observe des sténoses au niveau des voies excrétrices, alors qu'au niveau du parenchyme rénal le BK crée des lésions creusantes. La clinique est parfois asymptomatique. Autrement on observe des symptômes de dysurie, de douleurs dans les flancs mais également de cystites notamment quand la vessie est atteinte. Dans ce dernier cas, on observera des cystites récidivantes donnant une leucocyturie aseptique, la recherche de BK dans les urines étant rarement positive puisque le BK ne cultive pas en milieu standard. L'uroscanner peut montrer des anomalies du rein et des voies urinaires telles que des rétrécissements des tiges calicielles entraînant une dilatation des calices, des sténoses urétérales, une hydronéphrose, un contour vésical irrégulier. Les complications possibles sont l'hydronéphrose, une néphrite interstitielle granulomateuse, une rétraction vésicale ainsi qu'une dissémination génitale.



Figure 26: TB rénale. Urographie intraveineuse montrant une érosion calicielle inférieure du rein gauche (tiré de Burrill et al.)

La TB génitale découle justement d'une atteinte des voies urinaires chez l'homme. L'épididyme est touché avant que ce ne soit le testicule, la prostate, les vésicules séminales puis l'urètre. Il est fréquent que l'atteinte de ces organes soient peu douloureuse et n'amène pas à être diagnostiqué. Au contraire les formes aiguës donnent des symptômes d'épididymite et de prostatite. Un ou des nodules scrotal ainsi qu'un testicule dur et hypertrophié est parfois retrouvé.

La recherche de BK dans les urines de la nuit sur 3 jours est nécessaire pour examen direct et culture, ou par amplification des acides nucléiques. L'uroscanner doit systématiquement être réalisé. L'imagerie peut révéler des lacunes prostatiques et des sténoses urétrales. La stérilité est la complication majeure en cas d'atteinte bilatérale.

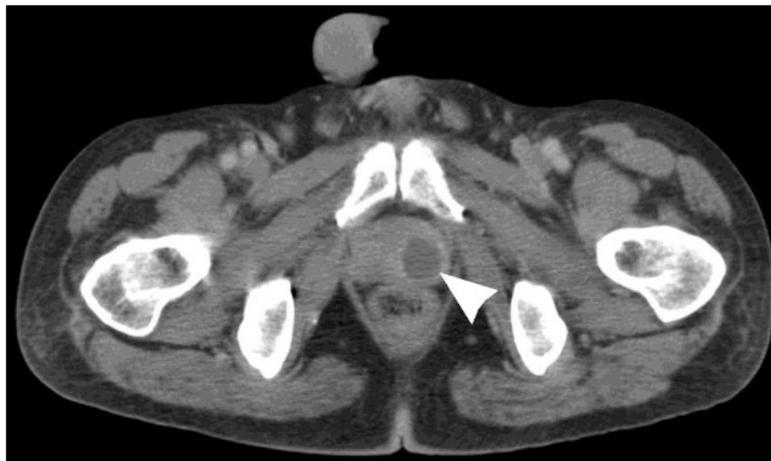


Figure 27: TB prostatique. Scanner avec contraste montrant une lésion bien définie (flèche) à l'intérieur de la glande prostatique (tiré de Burrill et al.)

Chez la femme la TB génitale est principalement due à une contamination hématogène touchant essentiellement les trompes. Des symptômes de troubles menstruels ou de douleur abdomino-pelvienne sont décrits mais sont trop peu spécifiques. La découverte est permise grâce à des biopsies, des cultures sur menstruations ou des frottis cervicaux mettant en évidence une grossesse extra-utérine, des métrorragies ou des leucorrhées, ou une stérilité. La stérilité restant la principale complication.

3.5. TB du tube digestif

L'iléon et le cæcum sont les segments les plus touchés du tube digestif. Cette TB iléo-cæcale est le résultat d'ingestion de crachats de TB pulmonaire ou d'ingestion de lait cru contaminé par *M. bovis*. Plus rarement elle peut résulter d'une contamination hématogène. La contamination produit une iléite folliculaire (ulcérations des plaques de Peyer), une hypertrophie des tissus et une atteinte des ganglions mésentériques. Les signes cliniques sont nombreux et peu spécifiques : douleur, fièvre chronique, syndrome d'appendicite, diarrhée chronique, syndrome occlusif, malabsorption, cachexie.

L'imagerie peut révéler des calcifications des ganglions mésentériques qui sont un signe d'orientation. Le diagnostic repose sur l'imagerie (radiographie de l'abdomen sans préparation, lavement baryté), le contexte clinique, l'examen anatomopathologique des biopsies intestinales et des ganglions mésentériques récoltés à la suite d'une laparotomie mettant en évidence une nécrose caséuse et/ou des BK. Les séquelles les plus courantes sont des sténoses de segment digestif pouvant nécessiter une résection chirurgicale.

3.6. TB des séreuses

Les 3 séreuses sont concernées et peuvent être atteintes, seule ou plusieurs en même temps. L'association de l'atteinte de deux séreuses ou plus, facilite et oriente le diagnostic vers une TB.

- **Pleurésie tuberculeuse**

Ce n'est pas une TB extra-pulmonaire à proprement parler, bien qu'elle soit habituellement classée comme telle afin de la différencier de la TB pulmonaire qui ne touche que le parenchyme pulmonaire. Elle est secondaire à l'effraction d'un foyer du parenchyme pulmonaire lors de la PIT ou à la suite d'une réactivation de TB pulmonaire. Rare en France, elle représente moins de 10 % des pleurésies (29). La symptomatologie est typique d'un syndrome pleural et comprend une toux marquée souvent liée à la position, une dyspnée et une douleur thoracique parfois intense. L'évolution est insidieuse. Si la maladie n'est pas traitée la principale complication est une fibrose pleurale (évolution calcifiante et rétractile). Le diagnostic repose sur l'imagerie montrant un épanchement pleural, d'une ponction du liquide pleural, mais plus parlante est la biopsie pleurale avec la culture et l'anatomopathologie.

- **Péricardite tuberculeuse**

Elle est rare en France, mais est une cause fréquente de péricardite dans les pays à forte prévalence tuberculeuse comme en Afrique. La clinique associe une fièvre, des douleurs thoraciques, un frottement péricardique, une dyspnée, une AEG. L'évolution est subaiguë et tend vers une péricardite chronique constrictive (avec ou sans calcification du péricarde) conséquence de l'épaississement du péricarde pouvant mener à une insuffisance cardiaque. Une autre complication plus grave est l'évolution vers une tamponnade qui est une urgence vitale. Le diagnostic se fait à l'aide de l'imagerie (radiographie thoracique, échocardiographie), de l'ECG, de la recherche de BK par expectorations, ou de la culture du liquide péricardique obtenu après ponction mais qui se révèle souvent peu sensible.

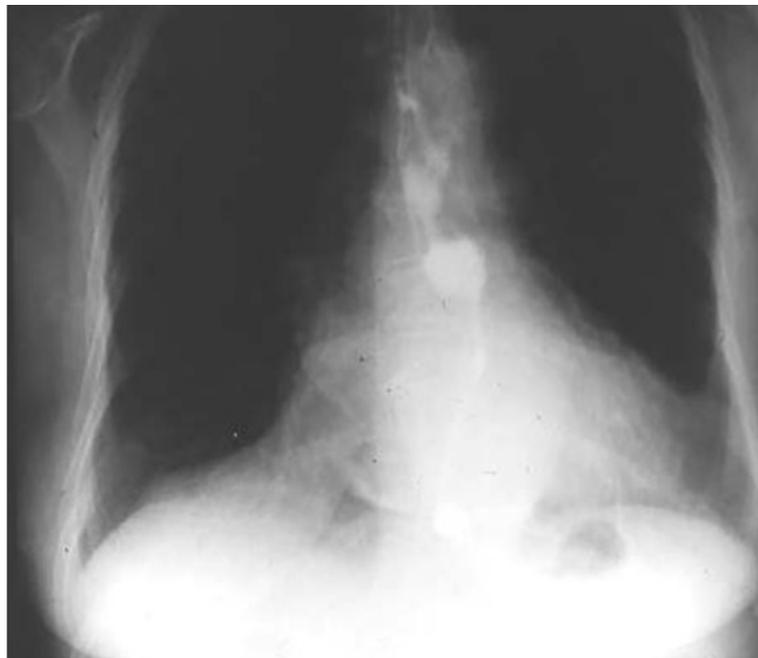


Figure 28: Péricardite tuberculeuse montrant des calcifications péricardiques (Tiré de ePILLY Trop)

- **Péritonite tuberculeuse**

Elle est également peu rencontrée. Elle prend la forme d'une ascite fébrile associée à une perte de poids et des douleurs abdominales peu intenses. Le liquide d'ascite est clair, exsudatif et il est riche en lymphocytes (>70%). L'examen direct permet de mettre en évidence des BAAR mais c'est surtout la culture du liquide d'ascite qui se révèle plus sensible. L'échographie peut montrer des adénopathies abdominales. La chirurgie peut révéler des granulations ou des nodules sur les 2 feuillets du péritoine. Une biopsie du

péritoine va mettre en évidence la présence de granulomes. Dans ce cas, le foie est souvent atteint au voisinage et une éventuelle biopsie hépatique montrera également la présence de granulomes. Une guérison sans séquelle est observée avec un traitement bien conduit.

3.7. Autres localisations

La TB hépatique concerne essentiellement les pays d'endémie et reste malgré tout peu fréquente sauf en cas de miliaire ayant largement disséminée. Elle associe un syndrome inflammatoire, une cholestase, des douleurs de l'hypocondre droit ainsi qu'une hépatomégalie. Le foie guérit sans séquelle suite à un traitement ciblant l'infection. La TB hépatique peut s'étendre à la vésicule biliaire et provoquer un ictère obstructif.

La TB hématopoïétique est l'atteinte de la moelle osseuse à la suite d'une miliaire. Une aplasie médullaire fébrile avec une pancytopénie oriente généralement vers un tableau clinique de leucémie. Le contexte tuberculeux et l'analyse du myélogramme permettent la recherche des BK.

La laryngite tuberculeuse est très rare mais elle est très contagieuse. Elle se produit à la suite d'une contamination aérienne ou hématogène. Une toux, une dysphagie, une dysphonie et des ulcérations sont rencontrées. La laryngoscopie permet de visualiser des lésions ulcéreuses, la biopsie permettant le diagnostic.

La TB cutanée est la conséquence d'adénopathies ou d'ostéites tuberculeuses se fistulisant à la peau pour former des ulcères siégeant généralement au niveau du cou. Plus rarement ce peut-être la conséquence d'une miliaire tuberculeuse cutanée touchant la face. Le diagnostic repose sur la positivité de l>IDR et la mise en évidence d'autres localisations.

Des localisations comme la rate, l'estomac, l'œsophage, etc. sont parfois rencontrées mais reste beaucoup plus rares.



*Figure 29: TB cutanée ou scrofuloderme
(Tiré de MSD manuals)*

5. Diagnostic

a. Diagnostic de l'ITL

Le portage asymptomatique de la TB (suite à une PIT récente ou une infection ancienne susceptible d'évoluer vers une TM) peut être dépisté à l'aide de deux tests immunologiques explorant la réaction d'hypersensibilité retardée à réponse cellulaire induite par une infection du BK.

1. L'IDR

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est encore appelé test de Mantoux. Elle est composée d'un mélange d'antigènes de différentes souches de MTBC dont la souche du BCG à introduire dans la couche superficielle du derme à la face antérieure de l'avant-bras. La lecture et l'interprétation se fait 72 heures plus tard à travers le diamètre de l'induration (32).

Diamètre de l'induration	Interprétation
< 5 mm	Réaction négative : Absence de PIT
5 à 10 mm	Positif si non vacciné BCG ou si virage tuberculinique. Négatif si vacciné BCG. Réaction positive chez un immunodéprimé (VIH+). (Parfois réaction douteuse, l'hypersensibilité peut-être due à d'autres mycobactéries)
> 10 mm	Réaction positive : Infection au MTBC

Le virage tuberculinique est l'augmentation du diamètre entre 2 IDR à 3 mois d'intervalle. Il est en faveur d'une PIT ou d'une ITL.

Ce test se positive dans les 10 semaines suivant une exposition. Il faut aussi garder à l'esprit qu'en cas de déficit immunitaire (acquis ou autre), le test peut-être négatif et ne reflète pas alors l'absence d'infection.

De plus une vaccination contre la rougeole dans le mois précédant l'IDR est susceptible de minorer la réaction (32).

2. Test IGRA

Le test de libération d'interféron gamma (= IGRA) est lui un test *in vitro*. Il s'effectue sur un échantillon sanguin à l'aide de tests (*QuantiFERON TB-Gold Plus®* ou *T-SPOT.TB®*). Le sang du sujet est mis au contact d'antigènes quasiment spécifiques du BK afin d'évaluer la réponse immunitaire à travers la production et la quantification d'IFN- γ par les lymphocytes T qui sera mesurée par test ELISA ou ELISPOT. Il y a donc peu de risque possible de réaction croisée avec les mycobactéries de l'environnement contrairement à l'IDR, donnant ainsi moins de faux positifs.

Ce test a plusieurs indications :

- chez les patients immunodéprimés qui sont le plus susceptible de voir la réactivation d'une ITL
 - patients positifs au VIH
 - patients en attente de traitement immunosuppresseurs : biothérapies tels les anti-TNF- α , autres médicaments immunosuppresseurs (anti-JAK. ...), corticothérapie, chimio/radiothérapie
 - patients avant transplantation d'organe solide et immunosuppresseurs
- enfants de moins de 15 ans originaires de zones de forte incidence
- personnel dont la profession est exposée : personnels de santé, professionnels de la petite enfance
- enquête par les CLAT autour de cas de TB afin de dépister des sujets contacts dans l'entourage.

Un des avantages du test IGRA est qu'il est indépendant du statut vaccinal BCG. En cas d'immunodépression, le test IGRA est également moins impacté que l'IDR.

Que ce soit une IDR ou un IGRA, un test négatif ne permet pas d'éliminer un diagnostic de TM. D'ailleurs ces tests ne sont pas pertinents pour le diagnostic de la TB maladie. En pratique, on utilisera l'IDR ou l'IGRA selon les cas suivants.

T-159-2 : Recommandations concernant les indications des tests immunologiques de détection de l'ITL						
	Enquête autour d'un cas	Migrants	Avant anti-TNF	VIH	Personnel de santé	
					À l'embauche	Surveillance
IDR	L'un ou l'autre	L'un ou l'autre			IDR référence	En cas d'exposition tuberculeuse, l'un ou l'autre (fonction du test réalisé à l'embauche)
IGRA			X	X	Si vacciné par BCG	

Figure 30: Stratégie d'utilisation des tests diagnostics de l'ITL (Tiré du Pilly 2023)

b. Diagnostic de la tuberculose maladie

Le diagnostic de la TM est complexe. Devant des signes cliniques évoluant depuis plusieurs semaines ou mois, il peut-être judicieux de penser à la TB. D'autant plus avec des personnes dont la situation peut faire évoquer une TB : migrants, situation socio-économique précaire, vie en collectivité, contage dans l'entourage, immunodépression dont les patients séropositifs au VIH. Des radiographies pulmonaires à la recherche de lésions évocatrices (infiltrats, nodules, cavernes) seront réalisées.

Il faut garder à l'esprit que la TB n'est pas surnommée la grande imitatrice ou la grande trompeuse pour rien. Sa faculté à simuler de nombreuses pathologies dans de multiples sites va compliquer le diagnostic. Quelque soit le site d'infection, le diagnostic de certitude de la TB reste bactériologique et repose sur l'isolement du bacille tuberculeux. Il faudra ainsi procéder à des prélèvements quelque soit le site suspecté.

1. Prélèvements

Pour la TB pulmonaire qui reste la forme la plus courante, les prélèvements sont systématiquement réalisés et de façon répétée (au moins 3). Plusieurs cas de figure se présentent :

- si le patient expectore ou si toux productive : 3 recueils de crachats pendant 3 jours de suite à la recherche de BAAR à l'examen direct
- si le patient n'expectore pas : tubage gastrique réalisés le matin à jeun avant le lever pendant 3 jours consécutifs (important de réaliser avant la vidange gastrique, les

BAAR contenus dans les sécrétions sont avalées au cours de la nuit mais résistent à l'acidité gastrique (30))

- si les 3 prélèvements reviennent négatifs ou si suspicion de TB miliaire : réalisation d'une fibroscopie bronchique avec aspiration dans un territoire atteint d'après l'imagerie (30)

Pour la miliaire tuberculeuse

En plus des prélèvements sur les sécrétions bronchiques – qui sont moins sensibles que dans une TB pulmonaire du fait de la dissémination – il faut procéder à des hémocultures sur milieu spécifique des mycobactéries (milieu isolator), à des ponctions lombaires, à des ECBU à la recherche de mycobactéries, à des ponctions/biopsies médullaires pour réalisation d'une myéloculture si pancytopénie ou leucopénie, voire parfois d'une biopsie hépatique.

Pour les formes extra-pulmonaires

- TB ganglionnaire : ponction ou biopsie/exérèse d'une adénopathie
- TB osseuse : biopsie par ponction osseuse ou biopsie chirurgicale
- TB neuro-méningée : ponction lombaire
- TB génito-urinaire : prélèvement de la totalité des urines du matin 3 jours de suite
- TB des séreuses : ponction du liquide de séreuse (liquide pleurale, péricardique ou péritonéale)

2. L'examen microscopique direct

L'examen microscopique direct utilise la coloration de Ziehl-Neelsen pour la mise en évidence de BAAR. Le rendu du résultat prend quelques heures. Mais la sensibilité va dépendre de la qualité du prélèvement (il faut 3 à 4 mL de crachats) et de la concentration des bacilles.

De plus en plus, cet examen microscopique est réalisé par coloration à l'auramine puis lecture en fluorescence qui est plus aisée. Cette technique reste néanmoins plus coûteuse et de nombreux pays endémiques n'en sont pas forcément équipés.

Au moins 2 ou 3 examens directs sont nécessaires suivant la coloration. Un examen positif permet d'évaluer la contagiosité du patient selon la concentration du nombre de BAAR. En revanche en dessous de 10^4 bactéries/mL, l'examen direct est peu sensible. Un examen microscopique négatif n'élimine donc pas le diagnostic de TB. De plus il sera impossible d'identifier l'espèce responsable en microscopie.

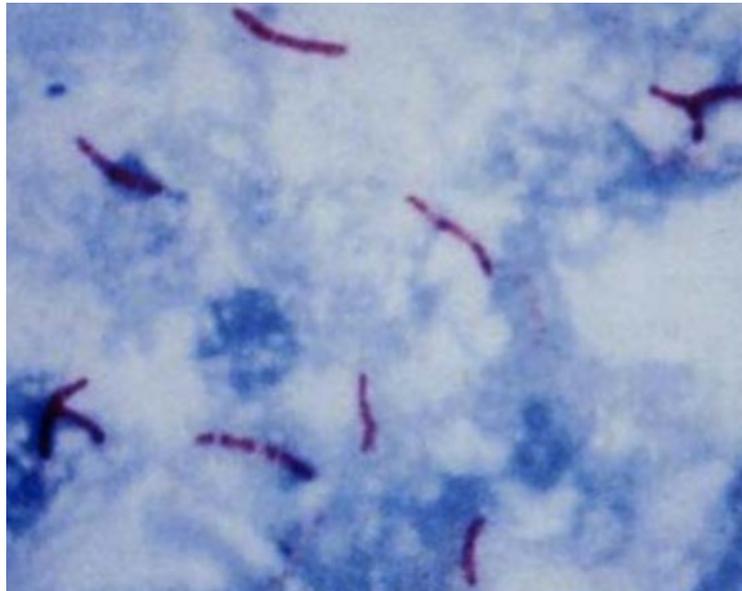


Figure 31: examen microscopique direct avec la coloration de Ziehl-Neelsen révélant des BAAR (Tiré de ePilly Trop 2022)

3. Culture

La culture doit être réalisée impérativement. Elle doit être précédée d'une étape de décontamination. La culture permettra en outre une identification de l'espèce ainsi que la réalisation d'un antibiogramme qui est tout aussi indispensable. La microscopie étant peu sensible, la culture reste donc l'examen de référence. En effet près de 50 % des cas de TB pulmonaires et plus de la moitié des TB extra-pulmonaire sont négatifs à l'examen direct mais sont diagnostiqués à l'aide de la culture (33).

Comme la culture des bacilles du MTBC est lente, il faudra compter plusieurs semaines sur milieux solides pour obtenir un résultat. Ce délai dépendra des souches et de la concentration des bacilles dans le prélèvement (plus rapide si le prélèvement est positif en microscopie). Des milieux liquides existent et permettent d'obtenir un résultat en moins de temps.

- Les milieux solides correspondent à des géloses dans des tubes. Le plus utilisé est le Lowenstein-Jensen mais on trouve également le Coletso. Ce sont des géloses à l'œuf. La pousse s'effectue en 3 à 6 semaines pour le BK (plus lentement encore pour *M. bovis* et *africanum*). Le milieu Middlebrook 7H11 permet une croissance plus rapide.
- Les milieux liquides permettent un résultat au bout de 10 à 20 jours. C'est le cas du Middlebrook 7H9. Mais c'est surtout le milieu MGIT (*Mycobacteria growth indicator tube*) qui contient une base Middlebrook 7H9 modifiée qui est devenu la référence : il est automatisé, est plus sensible de 10 à 15 % par rapport au milieu Lowenstein-Jensen (33), permet la réalisation d'un antibiogramme dont les résultats sont concordants avec la méthode de référence, tout en donnant des résultats avec 2 semaines d'avance par rapport aux milieux solides.

Un meilleur résultat sera permis par une combinaison de milieu solide et liquide ; les milieux solides gardant l'avantage de permettre une identification morphologique des colonies.

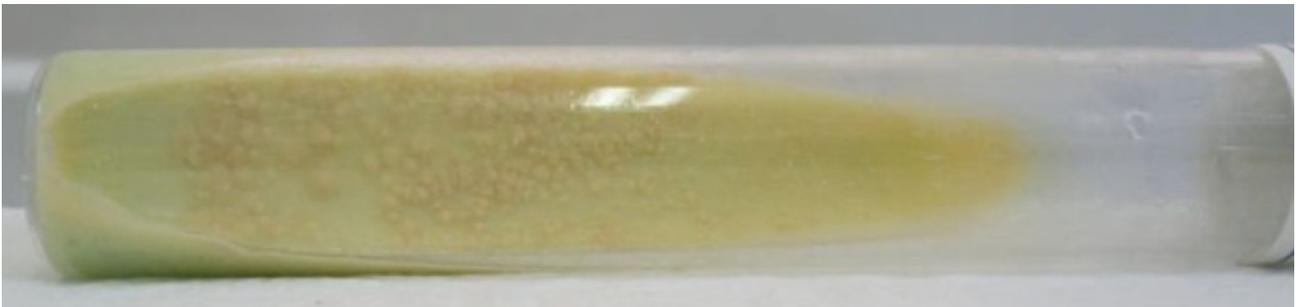


Figure 32: Colonies de BK sur milieu solide de Lowenstein-Jensen (tiré de « Tuberculosis in adults & children » 2015, cliché du Dr Dang Thi Minh Ha)

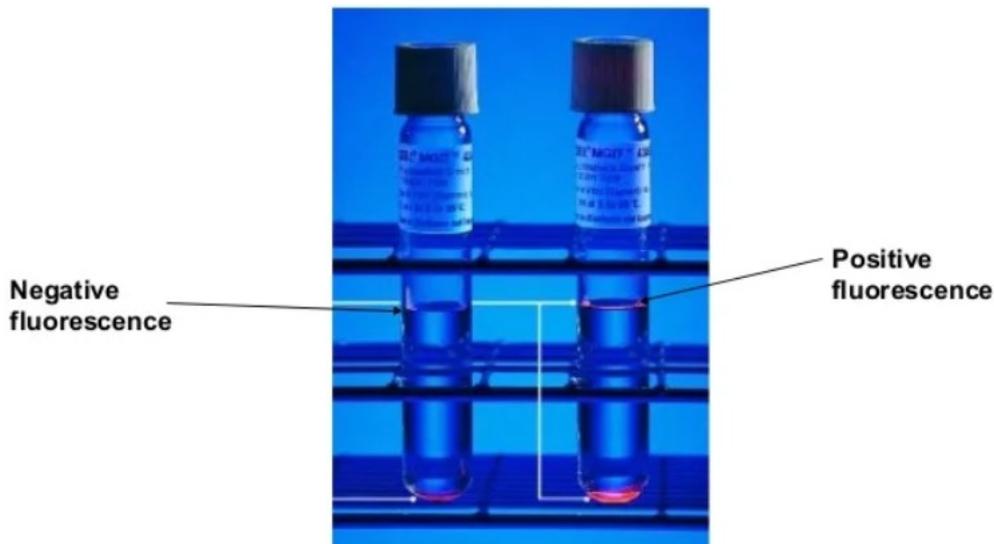


Figure 33: Culture liquide sur MGIT. Les tubes indicateurs de croissance mycobactérienne (MGIT) permettent la détection de la croissance mycobactérienne par fluorescence. La surveillance des tubes MGIT peut être couplée à un automate de détection des mycobactéries BD BACTEC™ MGIT™ (www.bd.com)

4. Les tests d'amplification génique (= tests génotypiques)

L'amplification génique (ou amplification des acides nucléiques) est une autre méthode diagnostique qui offre l'avantage de s'affranchir du temps de division des bacilles. Le résultat peut-être obtenu en quelques heures. Le principe de ces tests moléculaires rapides repose sur l'amplification d'une séquence spécifique d'ADN mycobactérien en de nombreuses copies afin de faciliter la détection du germe. La technique est enzymatique et repose sur une méthode PCR. Ces tests permettent en outre d'identifier l'espèce et surtout de réaliser une détection précoce des résistances aux antibiotiques basée sur l'analyse génétique.

On trouve de nombreux tests concurrents d'amplifications géniques sur le marché, certains plus complexes, coûteux mais pouvant offrir des résultats plus ou moins sensibles pour la détection des bacilles. Un laboratoire d'analyse ne pouvant généralement posséder qu'un automate pour des raisons de place et de coût. De plus, certaines méthodes ne sont disponibles que dans des laboratoires très spécialisés et sont peu accessibles dans certains pays à faible revenu. Nous présenterons les deux tests d'amplification les plus répandus.

- **(Gene)Xpert MTB/RIF**

C'est un test entièrement automatisé et très simple d'utilisation. Son fonctionnement consiste à placer un échantillon de crachat dans une cartouche qui sera placée dans l'automate. L'échantillon d'acide nucléique du bacille sera amplifié par PCR temps réel. Le résultat est obtenu en moins de 2 heures.

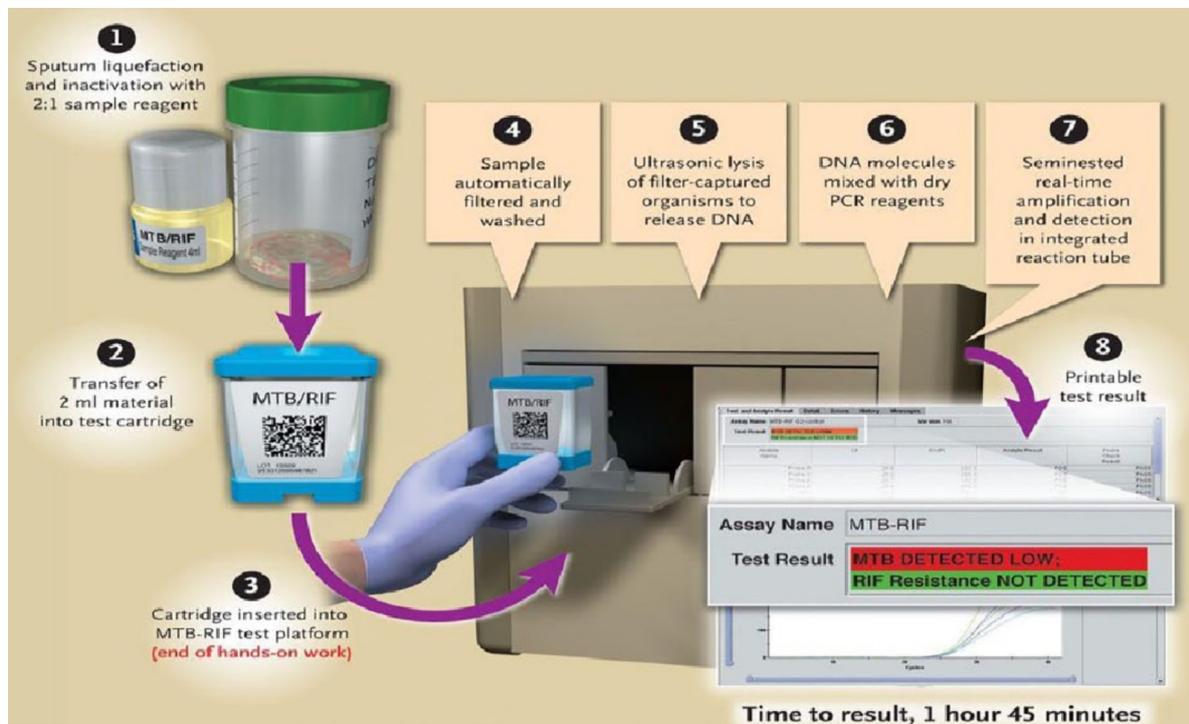


Figure 34: Fonctionnement de l'automate GeneXpert MTB/RIF

Ce test a été validé et est recommandé par l'OMS. En plus d'être rapide, il présente l'avantage de pouvoir détecter une résistance à la rifampicine. D'autres versions plus évoluées de ce système permettent de détecter des résistances à d'autres antituberculeux.

Sa principale limite réside dans sa sensibilité si l'échantillon est négatif à la microscopie autrement dit si l'échantillon est paucibacillaire. Dans ce cas sa sensibilité n'est que d'environ 60 à 65 % (33–35). Au contraire, dans le cas le cas d'un échantillon positif en microscopie, sa sensibilité est excellente (autour de 95%). Il faut aussi noter que dans le cas d'un échantillon négatif à l'examen direct, sa valeur prédictive positive est faible autrement dit il donnera des faux positifs (33).

- **Line Probe Assay (LPA)**

C'est une méthode plus coûteuse et plus complexe. L'ADN d'un échantillon est extrait puis amplifié par PCR. Une étape d'hybridation inverse verra l'appariement des amplicons

avec des sondes nucléotidiques (présentes sur une bandelette) spécifiques de séquences d'ADN d'espèces du MTBC ou de gènes de résistance aux antituberculeux.

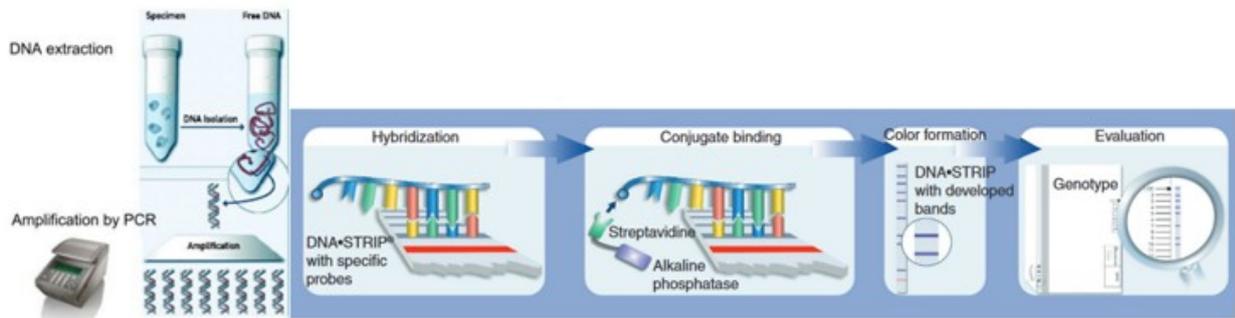
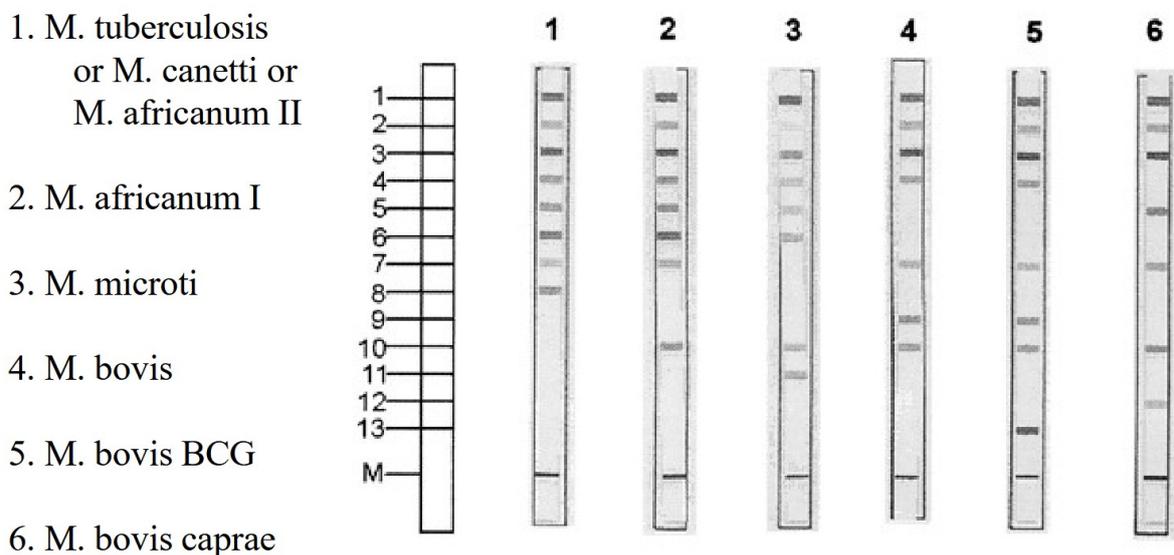


Figure 35: Étapes de fonctionnement du LPA

On trouve différents tests sur le marché utilisant le LPA. Le plus connu est le *GenoType MTBDRplus®* qui est validé par l’OMS. Le résultat est obtenu en un jour et permet l’identification d’espèce. Le LPA sera surtout utile sur des échantillons préalablement positifs à l’examen direct ou par la méthode *Xpert MTB*. Il permet une meilleure précision et une meilleure corrélation avec les résultats de la culture (MGIT) avant que ceux-ci ne soient disponibles.



genoTypeMTBC® (Hain Lifescience)

Figure 36: Identification de l'espèce par la méthode LPA (Tiré de "Diagnostic bactériologique de la TB" par E. Cambau)

En effet différentes études (36,37) démontrent que les résultats de la LPA sont plus précis que ceux permis par l’automate *Xpert MTB* et sont plus proches de la culture notamment du MGIT qui reste le « gold standard ». La sensibilité sur les échantillons est supérieure pour la

détection des bacilles mais aussi dans la détection des résistances à la rifampicine. Cependant le LPA n'est pas facilement accessible dans la plupart des laboratoires. Il nécessite des équipements et du personnel très qualifié (35) ce qui le limite aux laboratoires de référence au contraire de *Xpert MTB*.

Au final, les tests moléculaires rapides basés sur des méthodes génotypiques sont très intéressants pour leur rapidité d'exécution mais n'offre pas la sensibilité des résultats d'une culture. C'est encore plus vrai pour la méthode *Xpert MTB/RIF* qui manque de sensibilité sur certains échantillons peu contaminés qui sont négatifs en microscopie. Un résultat négatif n'élimine donc pas le diagnostic de TB, même par LPA qui montre ses limites pour les échantillons négatifs à l'examen direct. Ils peuvent servir pour donner une piste au clinicien avant les résultats de la culture et notamment dans des situations d'urgence vitale comme des méningites ou des tuberculoses vu l'impossibilité d'attendre des résultats qui prendront au moins 15 jours.

5. Autres méthodes

On trouve d'autres méthodes diagnostiques de la TB dont certaines sont peu utilisées ou en développement.

- **Antigénurie tuberculeuse**

C'est un test urinaire qui détecte le lipoarabinomannane (LAM) de membrane du MTBC. Sa sensibilité est faible (30 à 40 %) ce qui le rend peu recommandable hormis dans le cas de patients VIH+ hospitalisés à un stade avancé où la sensibilité serait meilleure, ce qui peut aider à détecter plus rapidement une TB active (35).

- **Spectrométrie de masse MALDI-TOF**

C'est une technique peu utilisée, encore en développement. Elle permet l'identification des espèces du MTBC à partir d'une culture, de préférence sur milieu solide pour de meilleurs résultats. Une étape de désintégration de la paroi cellulaire devra précéder l'analyse pour des raisons de sécurité (38).

- **Test immunochromatographique**

Il est réalisé en prélevant 100 µL de culture en milieu liquide, ou de colonies obtenues en milieu solide puis dissoutes dans 100 µL de diluant. Le test se fait facilement sur une cassette et le résultat est obtenu en 10 minutes grâce à la détection de l'antigène MPT64 impliqué dans la virulence et qui est commun aux bacilles du MTBC. La sensibilité et la spécificité sont bonnes (> 95%) mais ce test nécessite d'attendre l'obtention d'une culture et reste donc réservé aux laboratoires qui pratiquent la culture (38).

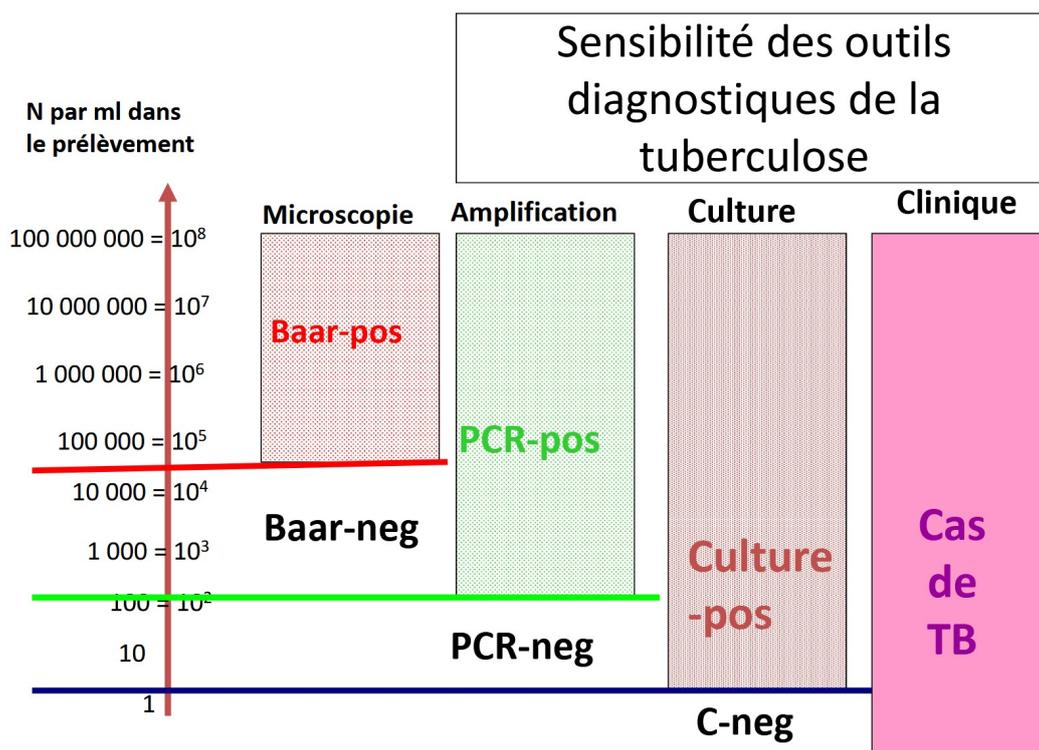


Figure 37: Différents seuils de sensibilité des outils diagnostiques de la TB (d'après E. Cambau)

6. Identification

Dès qu'un BAAR est détecté à l'examen direct, en culture ou par méthode génotypique, il convient d'identifier l'espèce. Les techniques basées sur des caractères biochimiques (galeries API) sont moins utilisées pour des raisons de sécurité et de risque de contamination.

L'identification des espèces se fera lors de culture sur le temps de croissance (le BK cultive plus rapidement que *M. africanum* ou *M. bovis*), l'aspect de la colonie lors de la

culture en milieu solide. De plus en plus comme vu précédemment, l'espèce sera identifiée par méthodes génotypiques notamment par le biais d'une méthode PCR ou LPA.

Pour faire, en France, le diagnostic de tuberculose MDR avec efficacité et pertinence, la stratégie recommandée est la suivante (Fig. 2 et 3).

- **Tout nouveau patient pour lequel les prélèvements ont un résultat d'examen microscopique positif (M*), ou pour lequel l'examen microscopique est négatif mais la culture positive, doit bénéficier :**
 - a) d'un test moléculaire** confirmant qu'il s'agit bien d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* (PCR *M. tuberculosis* complex) **et**
 - b) d'une recherche de mutations du gène *rpoB* conférant la résistance à la rifampicine.** Cette recherche peut être utilement couplée à la recherche de mutations conférant la résistance à l'isoniazide. **Le résultat de ces tests doit pouvoir être disponible dans un délai maximal de 72 heures.**
- Lorsqu'une mutation prédictive de résistance à la rifampicine est détectée, éventuellement associée à une mutation conférant la résistance à l'isoniazide, **il est recommandé de confirmer cette mutation par une autre technique moléculaire** (si la première technique a été appliquée directement sur un prélèvement, appliquer de préférence la deuxième technique sur un autre prélèvement si celui-ci peut être obtenu).

Figure 38: Recommandations françaises sur le diagnostic des TB résistantes (avis du HCSP de 2014)

En effet toute détection d'un bacille tuberculeux que ce soit par microscopie ou par culture devra être confirmée par méthode génotypique. L'objectif est double : confirmer qu'il s'agit d'une espèce du MTBC et non d'une mycobactérie atypique non tuberculeuse, puis rechercher la présence de mutations génétiques conférant une résistance aux différents antituberculeux.

7. Anatomopathologie

Pour les prélèvements tissulaires réalisées dans le cadre de biopsie ou de ponction pour des cas suspectés de TB extra-pulmonaire, une analyse histologique sera effectuée. La mise en évidence de granulomes épithélioïdes gigantocellulaires avec nécrose caséuse est quasiment pathognomonique de la TB. Une analyse microscopique par coloration de Ziehl-Neelsen suivie idéalement d'une culture afin d'identifier l'espèce, avant la réalisation d'un antibiogramme complétera l'analyse.

8. Récapitulatif

Pour résumer la stratégie diagnostique d'isolement des bacilles : examen microscopique suivie d'une culture quelque soit le résultat. En parallèle lancement de tests génotypiques si suspicion avérée de bacilles tuberculeux. Puis détection des éventuelles résistances aux

traitements par PCR avant confirmation par l'antibiogramme (MGIT, solide ou idéalement les deux) une fois les résultats obtenus.

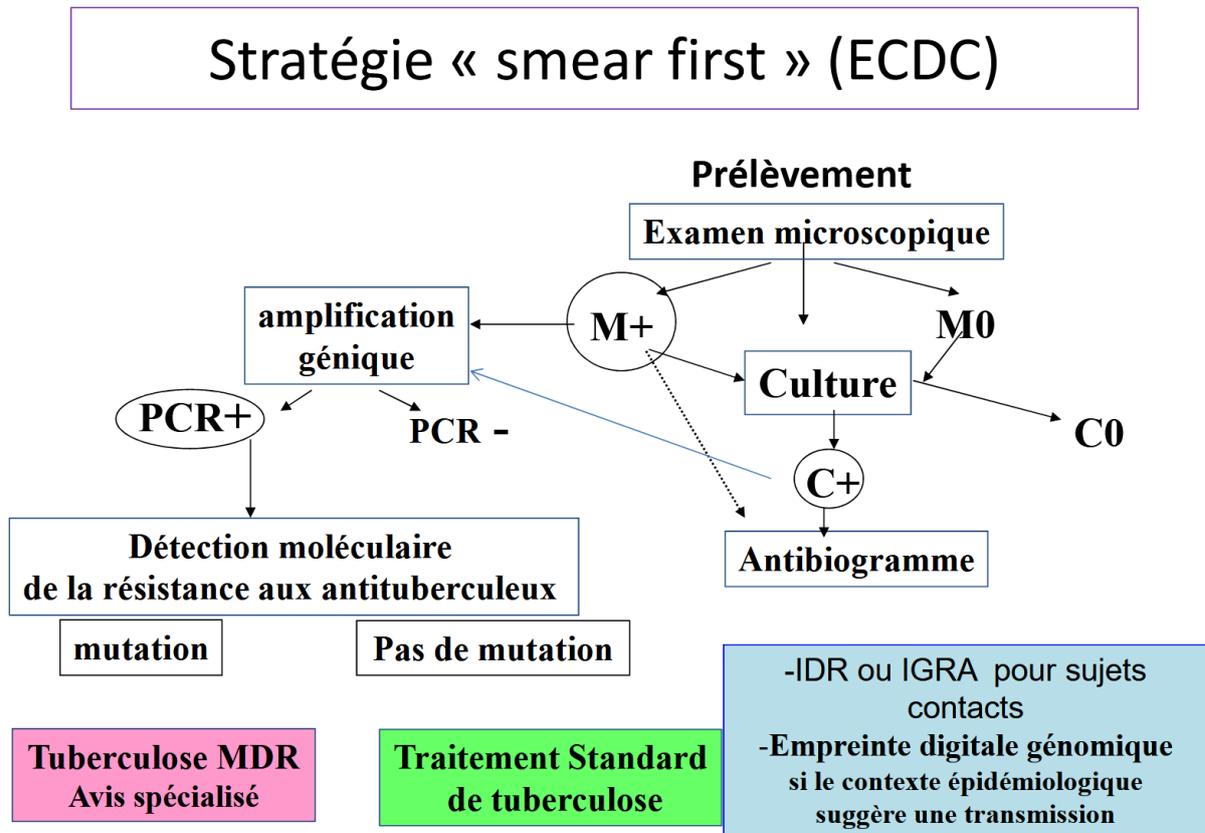


Figure 39: Stratégie de diagnostic européenne où l'examen direct des expectorations est priorisé sur la PCR (qui elle est préférée par l'OMS). Tiré de E. Cambau.

Il faut aussi garder à l'esprit que le diagnostic repose sur un faisceau d'éléments. Les données clinico-biologiques et l'imagerie gardent leur importance. L'isolement du BK ne faisant qu'établir le diagnostic de certitude.

c. Diagnostic de la résistance aux antituberculeux

Il est impératif et devra confirmer l'initiation d'un traitement. Pour déterminer la sensibilité aux antituberculeux, on distingue les méthodes phénotypiques, des méthodes génotypiques.

- **Méthodes phénotypiques = antibiogramme**

L'antibiogramme se fait sur culture solide ou liquide. Il mesure la croissance des BAAR en présence de différents antituberculeux dont au moins la rifampicine, l'isoniazide, la streptomycine, l'éthambutol et le pyrazinamide (dont *M. bovis* est naturellement résistant)

qui constituent les molécules de première intention. Les méthodes phénotypiques permettent de détecter la résistance ainsi que la sensibilité aux antibiotiques.

En milieu solide de Lowenstein-Jensen, on utilise la méthode des proportions qui demeure la référence. Dans une série de tubes gélosés contenant différents antibiotiques à différentes concentrations, sont ensemencés des colonies. L'analyse des résultats après plusieurs semaines permet de déterminer la proportion de BAAR résistants à chaque antibiotique. On estime qu'au-dessus du seuil de 1 % de mutants résistants par rapport à la souche sauvage, la souche est considérée résistante. Le délai pour l'obtention des résultats est de 3 à 6 semaines ce qui fait au total un délai de plus de 2 mois après la mise en culture.

Pour obtenir des résultats plus rapidement, les antibiogrammes sont de plus en plus réalisés sur milieu liquide MGIT. Ils permettent également d'évaluer la proportion de mutants résistants d'une souche donnée. Les résultats sont obtenus en 6 à 12 jours ce qui permet de débiter le traitement plus rapidement. Une des rares limite ici réside dans la détection de la sensibilité au pyrazinamide qui est souvent faussée (38).

Une autre technique en vogue dans les pays à faible ressource est le MODS (Microscopic observation drug susceptibility). Elle consiste à observer régulièrement en microscopie des BAAR dans des cultures au contact ou non d'antituberculeux. Elle permet de détecter rapidement des souches résistantes avec de bons résultats.

- **Méthodes génotypiques**

Les méthodes génotypiques permettent de détecter la mutation des gènes impliqués dans la résistance aux antituberculeux. Les outils utilisés sont les mêmes que pour le diagnostic moléculaire de la TB et reposent sur des techniques PCR. Les séquences de gènes impliqués dans des résistances sont amplifiées et détectées. On retrouve l'automate *Xpert MTB/RIF* qui permet de détecter le gène de résistance à la rifampicine. Une version du même système permet de détecter en plus la résistance à l'isoniazide, les fluoroquinolones et les aminosides.

Pour le LPA, les amplicons seront détectés par hybridation grâce à des sondes correspondant aux gènes sauvages et aux gènes mutés des régions impliquées dans les

résistances. Cette méthode permet d'identifier la résistance à la rifampicine et l'isoniazide alors qu'une version de seconde génération permet en plus la détection de la résistance au pyrazinamide, aux fluoroquinolones, aux aminosides et à l'éthambutol.

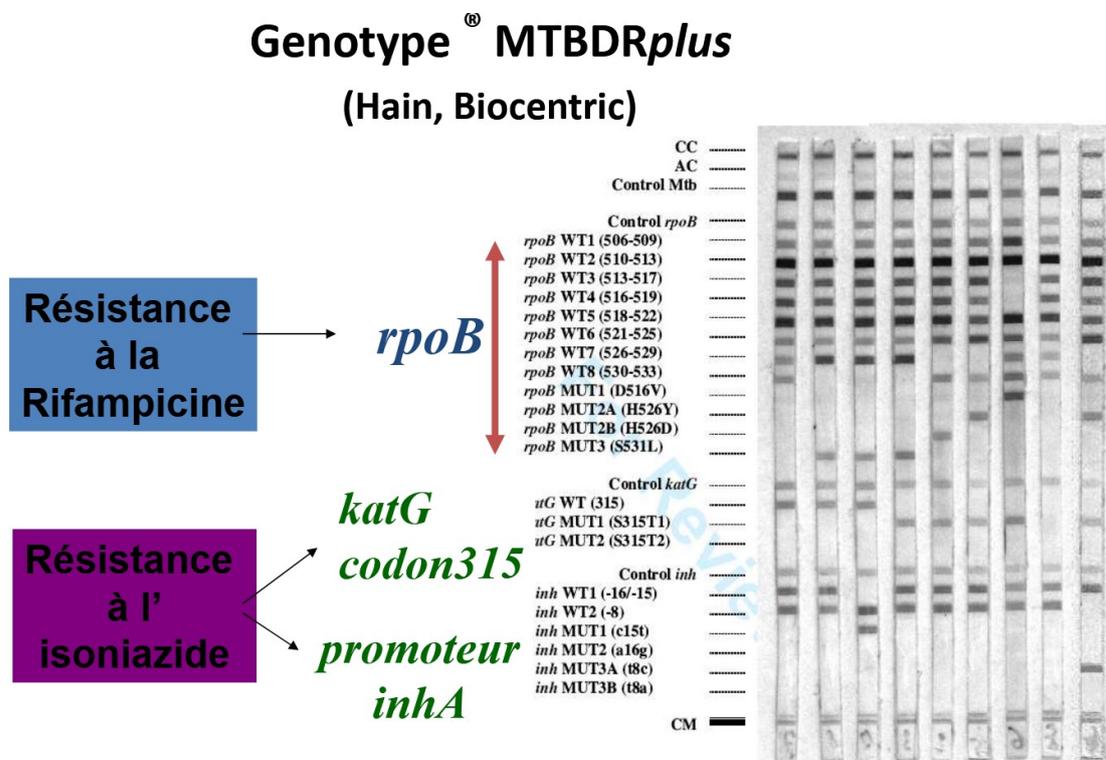


Figure 40: Détection de gènes impliqués dans la résistance aux antituberculeux via la méthode LPA (Source: E. Cambau)

L'avantage évident des méthodes génotypiques est leur rapidité. Les résultats sont obtenus de 2 à 24 heures suivant la technique employée. Leurs limites résident dans le fait qu'ils ne sont pas capables de tester tous les antituberculeux ce qui reste possible avec un antibiogramme. De plus le phénomène de résistance à une molécule étant multiple, il est tout à fait possible que le BAAR soit résistant via un autre gène qui n'est pas référencé par ces méthodes. En effet les méthodes génotypiques testent la sensibilité de façon indirecte.

Là encore, les méthodes phénotypiques employant la culture permettent d'être plus précises (surtout dans le cas d'un échantillon négatif en microscopie) malgré qu'elles soient plus longues. Dans la pratique il faudra procéder à un antibiogramme en parallèle des tests d'amplification génique dont l'utilité résident dans l'obtention de résultats plus rapides. En outre, des études ont montré que se baser uniquement sur une méthode PCR comme *Xpert MTB/RIF* pour le contrôle de la TB pouvait être désastreux puisque de nombreux faux-

négatifs sur la résistance à la rifampicine sont signalés sous-estimant ainsi la menace de la TB multirésistante (37).

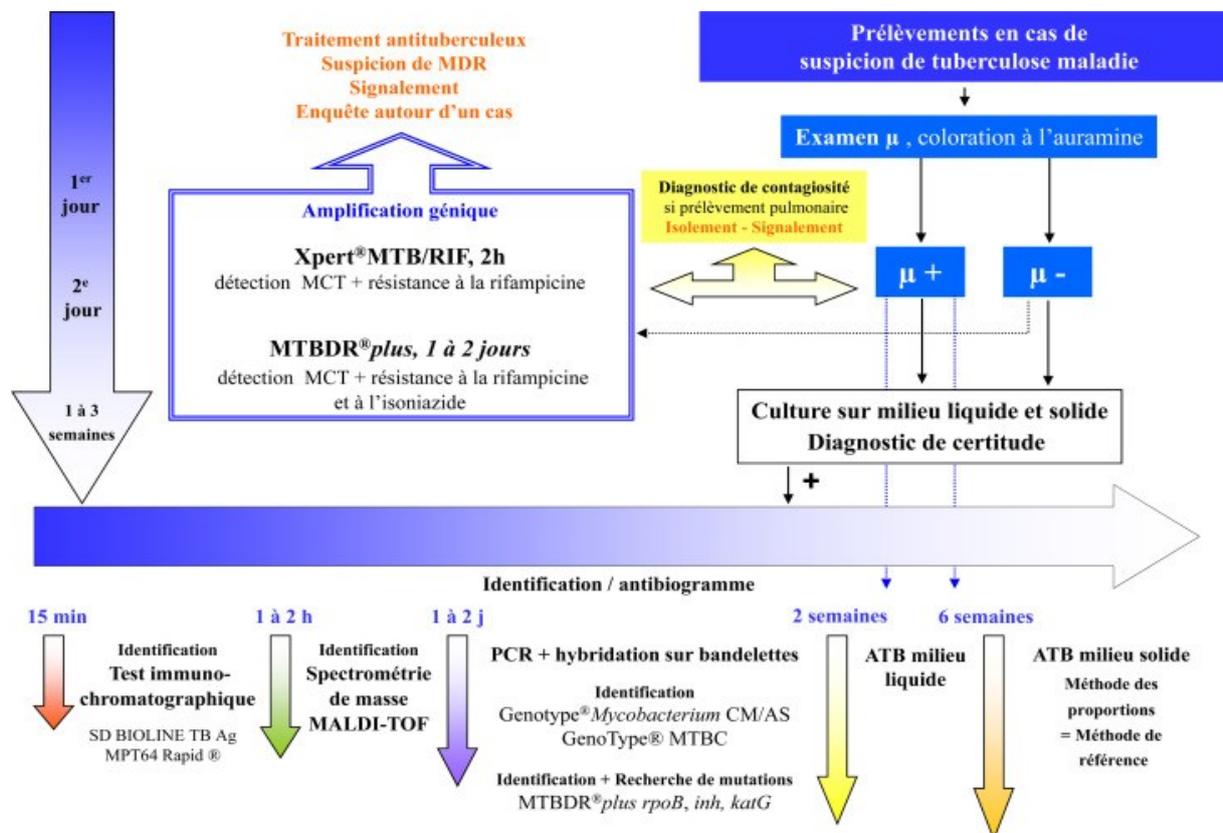


Figure 41: Algorithme du diagnostic bactériologique de la TB avec les délais pour l'obtention des résultats pour chaque méthode (Tiré de Guillet-Caruba et al. 2014)

Le dépistage génotypique de la résistance à la rifampicine (gène *rpoB*) est obligatoire en France pour tout nouveau cas de TB. Dès qu'une résistance est détectée, il est conseillé de tester à nouveau sur un autre prélèvement en utilisant idéalement une autre technique. Il faudra également envoyer la souche résistante au CNR des mycobactéries pour confirmation et à des fins de détection d'éventuelles résistances sur les antituberculeux de 2^e ligne. Les résistances étant rarement isolées, une souche résistante sera souvent résistante à plusieurs molécules. C'est le cas par exemple de la résistance à la rifampicine qui est corrélée dans 90 % des cas à une résistance à l'isoniazide.

- **Méthode de séquençage**

Ce sont des méthodes complexes qui ne peuvent être réalisées que par des laboratoires spécialisés. Le but est de séquencer le génome afin de détecter des mutations associées à des

résistances qui ne peuvent pas être identifiées par les méthodes génotypiques rapides employant la PCR. Elles servent également pour les antibiogrammes dont le résultat est douteux, pour détecter une infection mixte (souches distinctes de BK) ou identifier une hétérorésistance (même souche avec différents profils de résistance) (35).

Historiquement c'est le séquençage par méthode Sanger qui était utilisé mais il est aujourd'hui supplanté par le séquençage nouvelle génération (NGS). Le NGS peut-être ciblé sur des séquences conférant une résistance aux antituberculeux de 1ère ligne, les fluoroquinolones ainsi que sur des antibiotiques d'introduction récente. Le NGS peut aussi se faire sur le génome entier (WGS) mais uniquement à partir d'isolats de culture. Le WGS devient de plus en plus accessible et permet d'identifier des souches MTBC dans des échantillons en plus de repérer des souches multirésistantes. Le WGS sert aussi à des fins de recherche afin de découvrir de nouvelles séquences impliquées dans des résistances ou pour étudier la généalogie de souches.

6. Traitement

a. Historique

Pendant longtemps le traitement de la TB se limitait aux sanatoriums et à l'amélioration des conditions de vie des patients. Les premières tentatives de traitement chimiques remontent aux années 1920 avec des préparations de sels d'or appelé la sanocrysine, mais qui seront rapidement abandonnés à cause de graves effets indésirables.

Il faudra attendre 1944 avec la découverte de la streptomycine par l'équipe de Waksman pour voir apparaître le premier véritable antituberculeux. L'espoir suscité d'une guérison par la « pénicilline de la tuberculose » sera cependant de courte durée. Très vite des résistances apparaissent et il devient évident que guérir la tuberculose sera plus compliqué que pour les autres bactéries pour lesquelles l'arrivée des premiers antibiotiques a révolutionné le pronostic de nombreuses pathologies. La compréhension qu'une monothérapie ne pourra pas permettre de venir à bout du germe sera mise en évidence quelques années plus tard.

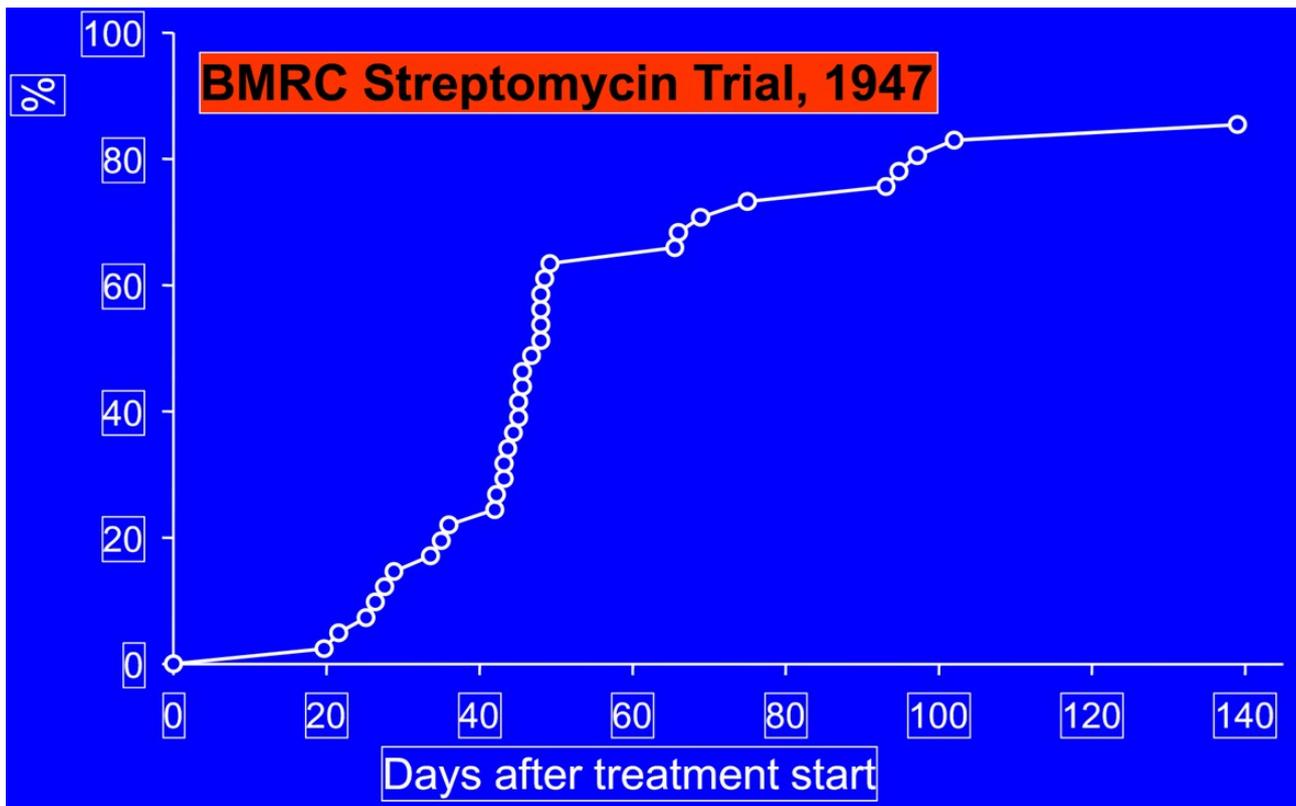


Figure 42: Courbe cumulée en fonction du temps du pourcentage de patients avec des bactéries résistantes lors d'une monothérapie de streptomycine (British Medical Research Council en 1948). [Tiré de "Bases bactériologiques du traitement de la TB" par Jarlier 2023]

L'arrivée de l'acide para-aminosalicylique (PAS) quelques années plus tard et son emploi en bithérapie avec la streptomycine va permettre de prévenir la résistance induite par la streptomycine. Mais c'est surtout la découverte de l'isoniazide la décennie suivante qui va déboucher sur le premier véritable traitement basé sur la trithérapie PAS-Streptomycine-Isoniazide qui constituera dans les années 1950 la première association efficace pour guérir de la TB malgré une durée de traitement de 2 ans.

Les années 1970 voient l'introduction de la rifampicine qui permet une avancée dans la lutte antituberculeuse en réduisant la durée nécessaire à 9 mois de traitement avant que la disponibilité du pyrazinamide dans les années 1980 ne permette encore de réduire ce délai à 6 mois, ce qui reste la norme encore de nos jours.

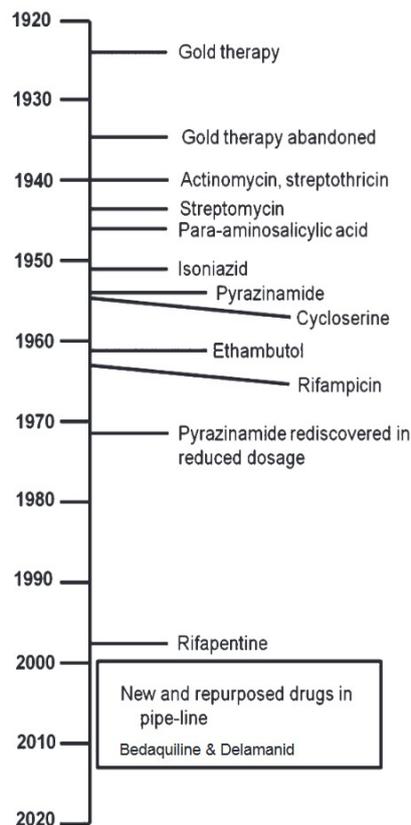


Figure 43: Historique du développement de différents antituberculeux (par Sharma et al. 2013)

b. L'apparition de résistances

Pour bien comprendre l'échappement à une chimiothérapie antituberculeuse, il faut étudier la population bacillaire. Il existe en fonction de leur localisation, trois phénotypes de BK présents dans 3 compartiments distincts :

- extracellulaire dans les cavernes : c'est le compartiment le plus important par le nombre avec 95 % de la population bacillaire dû au fait que les cavernes sont le lieu d'intenses divisions. Ce sont ces bacilles qui confèrent la symptomatologie et sont responsables de la contagiosité
- extracellulaire au sein du caséum : ce sont des formes persistantes à multiplication lente qui sont les principales responsables du risque de rechute à distance si elles arrivent à échapper au système immunitaire

- intracellulaire dans les macrophages : ce sont des formes quiescentes (en « dormance ») à multiplication lente susceptibles d'être à l'origine de rechute.

À chacun de ces compartiments il faudra une molécule capable d'agir pour détruire les bacilles ou du moins limiter leur prolifération. Cependant il existe comme dans toutes populations, des mutants spontanément résistants à un antibiotique donné (variable selon l'antibiotique) par rapport au phénotype sauvage. Considérant qu'une caverne abrite environ de 10^8 à 10^9 bactéries, il est facile de comprendre pourquoi une monothérapie quelque soit l'antibiotique va sélectionner les mutants résistants et va terminer en impasse thérapeutique.

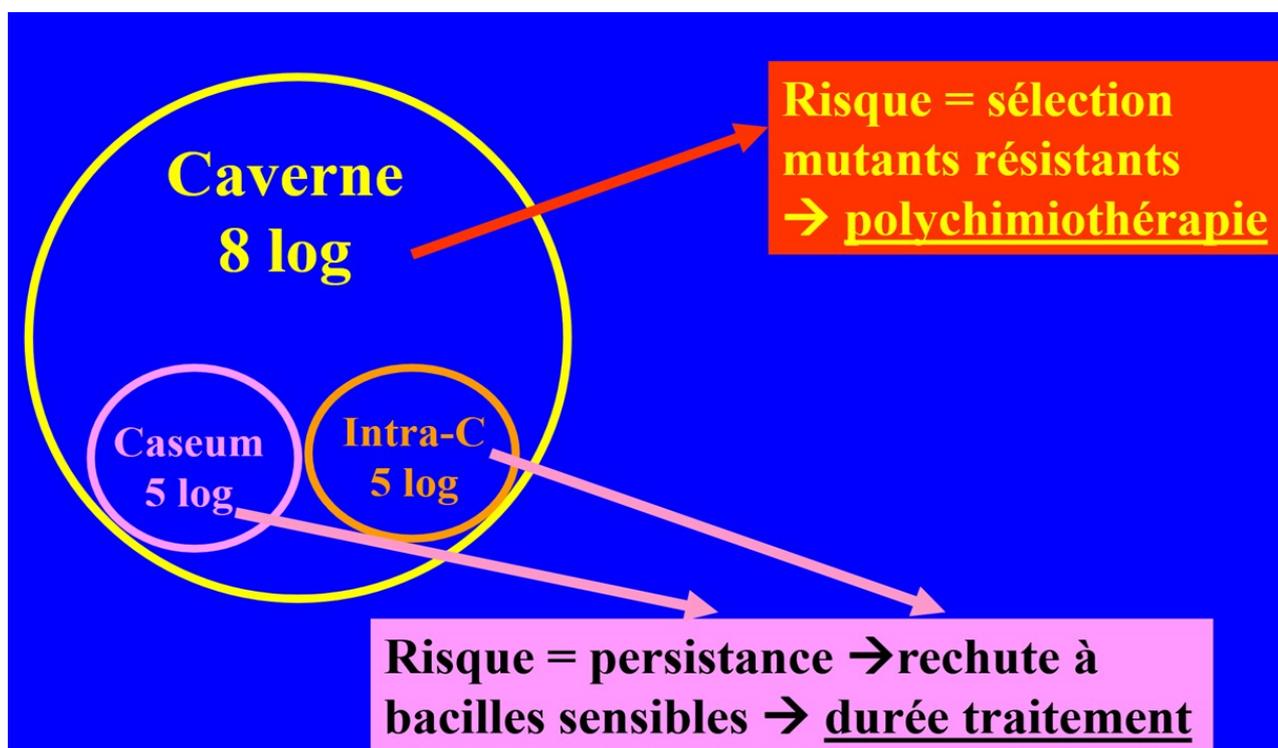


Figure 44: Les 2 enjeux du traitement de la TB (d'après Jarlier 2023)

	Proportion de mutants	Nombre de BAAR résistants dans une caverne de 10^8
Rifampicine	10^{-7}	10
Isoniazide	10^{-6}	100
Streptomycine	10^{-5}	1 000

Proportion naturelle de mutants résistants au sein d'une population sensible de BK (d'après Jarlier)

Toute association d'antibiotiques permet de prévenir la sélection de mutants : un antibiotique donné va éliminer les mutants résistants à l'autre antibiotique. L'isoniazide étant introduite dans les années 1950, c'est aujourd'hui l'antituberculeux de 1ère ligne pour lequel il y a le plus de résistance, suivi ensuite par la rifampicine. Les souches résistantes à l'isoniazide des patients de l'époque ont été transmises lors de contaminations à d'autres patients qui ont d'emblée « hérités » de souches résistantes à cet antibiotique. Ce qui a nécessité par la suite l'ajout d'une 3^e molécule, l'éthambutol qui joue un rôle essentiel en permettant de « couvrir » la rifampicine dans les cas de résistance à l'isoniazide. Le pyrazinamide permettant de raccourcir la durée de traitement à 6 mois.

c. Antituberculeux de 1ère ligne

Le traitement standard de la TB non résistante se compose de ces 4 molécules avec une durée de 6 mois pour la TB pulmonaire.

- L'association rifampicine + isoniazide constitue le cœur du traitement antituberculeux à prendre pendant 6 mois.
- Les 2 premiers mois verront en plus l'ajout de l'éthambutol (qui est généralement conservé même si la souche est sensible à l'isoniazide) et du pyrazinamide.

On parle de traitement 2HRZE+4HR (code OMS des différents antituberculeux).

Pour les tuberculoses extra-pulmonaires, les durées peuvent varier comme indiqué ci-dessous.

Atteinte	Durée de traitement (en mois)
Pulmonaire, ganglionnaire, péricardique, pleurale, génito-urinaire, abdominale	6
Ostéo-articulaire	6 à 9
Pulmonaire avec culture toujours positive après 2 mois de traitement	9
Neuro-méningée	9 à 12

(adapté d'après Véziris et al. 2019)

Ces durées de traitement peuvent être allongées si l'évolution clinique n'est pas satisfaisante comme dans le cas de certaines TB osseuses. Pour les méningites TB, l'éthambutol n'est pas prescrit du fait du faible passage de la barrière hémato-encéphalique.

	Caverne x rapide	Caseum x lente	Intra cellulaire x lente
Streptomycine	+++	-	-
Isoniazide	++	-	+
Rifampicine	++	+	+
Éthambutol	+/-	+/-	-
pyrazinamide	-	-	++

Figure 45: Activité des antituberculeux sur les différents compartiments (d'après Jarlier 2023).
+, ++ et +++ se réfère à l'activité bactéricide
+/- signifie bactériostatique

DCI	Isoniazide (INH)	code OMS : H
Famille	Pyridines	
Présentation orale	Comprimé : 50 mg et 150 mg	
Présentation parentérale	Ampoule i.m., i.v. : 500 mg	
Doses	3 à 5 mg/kg/jour (1-2 µg/ml 3 heures après absorption)	
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK	
Biotransformation	Acétylation hépatique non inductible	
Pic de concentration	2 heures	
Demi-vie	80 minutes (acétyleurs rapides) 180 minutes (acétyleurs lents)	
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active, biliaire inactivée	
Diffusion	Plasma et tissus dont LCR, placenta, lait	
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. kansasii</i> , ± <i>M. avium</i>	
Effets secondaires	Neuropathies périphériques (prévenues par la pyridoxine), convulsions, hépatites (association avec la rifampicine ou le pyrazinamide), pellagre (prévenue par la niacine), allergie, lupus médicamenteux	
Contre-indications	Insuffisance hépatique sévère, début de grossesse, allergie	
Divers	Surveillance : transaminases	

DCI	Rifampicine (RMP)	code OMS : R
Famille	Rifamycines	
Présentation orale	Gélule : 300 mg ; sirop : 100 mg (5 ml)	
Doses	10-20 mg/kg/jour (maxi : 600 mg/j)	
Mode d'action	Inhibe la transcription	
Biotransformation	Désacétylation hépatique (reste active)	
Pic de concentration	2-3 heures	
Demi-vie	2 heures	
Excrétion	Biliaire et rénale	
Diffusion	Bonne pénétration cellulaire (macrophages)	
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. leprae</i>	
Effets secondaires	Hépatites (association avec INH), allergie, urines/selles orange, réaction fébrile, purpura, troubles digestifs	
Contre-indication	Insuffisance hépatique, rétention biliaire, porphyries	
Divers	Surveillance : transaminases	

La rifampicine est le principal antituberculeux. Il agit dans les 3 compartiments dont le caséum, ce qui lui permet d'avoir une activité stérilisante en ciblant les bacilles ayant développé des résistances et qui sont susceptibles de « repousser ».

DCI	Ethambutol (EMB)	code OMS : E
Famille	Éthylènediamines	
Présentation orale	Comprimé : 250 mg, 400 mg, 500 mg	
Présentation parentérale	Perfusion : 500 mg	
Doses	20-30 mg/kg/jour	
Mode d'action	Inhibe la synthèse des acides mycoliques des parois des BK	
Biotransformation	Hépatique : 20 % métabolisés par l'alcool deshydrogénase	
Pic de concentration	2-4 heures	
Demi-vie	6 heures	
Excrétion	Rénale	
Diffusion	Plasma et tissus y compris poumon, LCR, placenta	
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. africanum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. terrae</i>	
Effets secondaires	Névrite optique rétrobulbaire, neuropathies périphériques sensibles, allergie	
Contre-indication	Allergie	
Divers	Surveillance : acuité visuelle, vision des couleurs, fond d'oeil	

Le pyrazinamide est le seul antibiotique qui cible les bacilles au métabolisme ralenti à l'intérieur des macrophages où règne un pH acide. Il a un effet « stérilisant » sur le BK.

DCI	Pyrazinamide (PZA)	code OMS : Z
Famille	Pyrazines	
Présentation orale	Comprimé : 500 mg	
Doses	20-30 mg/kg (2 g/jour maximum chez l'adulte)	
Mode d'action	Bactéricide sur bacilles intracellulaires, surtout en milieu acide	
Biotransformation	En acide pyrazoïque et hydroxypyrazoïque	
Pic de concentration	2 heures	
Demi-vie	6 heures	
Excrétion	Urinaire	
Diffusion	Tous tissus et intracellulaire (macrophages)	
Spectre antibactérien	Complexe <i>M. tuberculosis</i> sauf <i>M. bovis</i>	
Effets secondaires	Hépatite, arthralgies, hyperuricémie, troubles digestifs, allergie	
Contre-indication	Hépatopathie	
Divers	Surveillance : transaminases et uricémie	

DCI	Streptomycine	code OMS : S
Famille	Aminosides	
Présentation orale	i.m. : 1 g	
Doses	1 g/jour	
Mode d'action	Inhibition de la synthèse protéique	
Biotransformation	Pas de métabolisme	
Pic de concentration	60 minutes	
Demi-vie	2,5 heures	
Excrétion	Urinaire sous forme active	
Diffusion	Faible diffusion intracellulaire, diffuse dans plasma, poumon, rein, bile, placenta, lait ; diffuse peu dans le LCR	
Spectre antibactérien	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>	
Effets secondaires	Ototoxicité, néphrotoxicité, allergie	
Contre-indications	Allergie, myasthénie	
Divers	Surveillance : créatinine, audiogramme, fonction vestibulaire	

Caractéristiques pharmacologiques des antituberculeux de 1ère ligne (d'après ePilly Trop)

Ces traitements sont à prendre en une seule prise quotidienne à jeun le matin, ce qui est suffisant au vu du temps de division du BK. Afin de diminuer la prise de comprimés et faciliter l'observance, il existe des associations de plusieurs de ces molécules :

- Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide (Rifater®)
- Isoniazide + Rifampicine (Rifinah®).

Ces antituberculeux possèdent en outre de nombreux effets indésirables qui peuvent inciter le patient à une mauvaise observance, ce qui peut entraîner des rechutes et le développement de cas de résistances.

Médicaments	Effets secondaires / interactions
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique • Éruption cutanée • Neuropathie périphérique • ↘ métabolisme des anticonvulsivants • Épilepsie si surdosage
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Coloration orange des urines, fèces, larmes • Toxicité hépatique • Troubles gastro-intestinaux • Éruption cutanée • ↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases • ↘ efficacité de la contraception orale • Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue)
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) • ↗ acide urique rarement responsable d'arthralgies • Éruption cutanée
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs) • Prudence en cas d'insuffisance rénale

Figure 46: Principaux effets indésirables des antituberculeux de 1ère ligne (d'après Manuel pratique de la tuberculose - fares.be)

Une supplémentation en vitamine B6 sera nécessaire pour prévenir le risque de neuropathie périphérique induite par l'isoniazide, notamment lors d'une grossesse, d'alcoolisme chronique, de diabète, de malnutrition, d'insuffisance rénale ou hépatique.

Toute insuffisance hépatique préalable au traitement ou induite par le pyrazinamide lors du traitement devra proscrire l'utilisation de ce médicament. Dans ce cas un schéma alternatif peut être utilisé avec isoniazide + rifampicine + éthambutol pendant 2 mois suivi de INH+RMP durant 7 mois. L'isoniazide et la rifampicine possèdent également une forte

toxicité hépatique plus ennuyante encore et qui peut compromettre le traitement. Un avis spécialisé sera demandé afin de décider s'il est nécessaire de stopper ces médicaments.

La rifampicine possède en plus des effets d'induction enzymatique qui peuvent interférer avec de nombreuses thérapeutiques notamment chez les personnes séropositifs au VIH qui prennent des antirétroviraux.

Le pyrazinamide et les aminosides sont contre-indiquées durant la grossesse, les aminosides sont également contre-indiqués chez les enfants.

L'éthambutol possède une toxicité oculaire qui la contre-indique chez les enfants et qui nécessite un suivi ophtalmique.

Pour veiller à la bonne tolérance du traitement, promesse de guérison et de réduction du risque de multirésistance, un suivi du patient comprenant examen clinique, négativation des crachats, radiographie thoracique, bilan hépatique, rénal et ophtalmique sera nécessaire.

	INITIAL	J 15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	(M9)	M12
Consultation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓
ED et culture	✓	✓*		✓			✓**			
Antibiogramme	✓	À refaire si suspicion de résistance. Envisager un antibiogramme élargi								
RX thorax	✓			✓				✓	(✓)	✓ si séquelles
Tests hépatiques	✓	✓	(✓)	✓						
Créatinine	✓									
Uricémie	✓									
Complet sanguin	✓			✓						
VS/CRP	✓									
Test VIH	✓ (CCC)									
Fonction visuelle	✓	Être attentif aux problèmes de champ visuel ou de vision des couleurs si EMB								

Figure 47: Suivi et surveillance lors du traitement antituberculeux (d'après fares.be)

d. Multirésistance aux antituberculeux de 1ère ligne

La multirésistance aux antituberculeux est un problème majeur dans le monde depuis les années 1990 (39). Elle touche, comme vu précédemment, essentiellement les pays à forte prévalence : Inde, Chine, Afrique du Sud et pays d'ex-URSS.

Sont décrits plusieurs types de résistance.

- La TB-MDR (multi-drug resistant) est définie comme au moins une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine.
- La TB pré-XDR (pre-extensively drug resistant) est une MDR + une résistance à au moins une fluoroquinolone (lévofloxacine ou moxifloxacine).
- La TB-XDR est décrite comme une TB pré-XDR + résistance à au moins une des deux molécules que sont le linézolide et la bédaquiline.

Ces nouvelles définitions des formes résistantes sont celles retenues par l'OMS depuis 2021.

Des souches multirésistantes sont particulièrement répandues comme la souche *Beijing* qu'on retrouve mondialement notamment en Asie Centrale et Europe de l'Est.

Il existe d'autres formes multirésistantes tout aussi inquiétantes qui sont recensées, résistantes à pratiquement toutes les thérapeutiques de 1ère et 2^e ligne (40) y compris les molécules d'introduction récente comme la bédaquiline (41,42) qui est un traitement de 2^e ligne novateur de plus en plus employé.

La France, tout comme l'Europe Occidentale, est relativement épargnée. Seuls 5 % des cas de TB en France sont résistants à l'isoniazide et on dénombre environ une centaine de cas de TB-MDR par an, alors que les cas de TB-XDR sont heureusement rares.

e. Antituberculeux de 2e ligne

Toute TB multirésistante nécessite un avis spécialisé. En France, les échantillons bacillaires concernés seront envoyés au CNR des mycobactéries pour culture, antibiogramme à tous les antibiotiques, puis séquençage. La suite du traitement dépendra de la sensibilité de la souche aux différents antituberculeux.

Les antituberculeux de seconde intention sont plus chers et donc plus difficiles d'accès pour des populations fragiles des pays endémiques, aux prises plus difficiles (formes injectables ; prise parfois de dizaines de comprimés quotidiens), aux durées de traitement plus longues décourageant l'observance sur la durée requise et exposant à des effets indésirables prolongés.

Parmi les antituberculeux de seconde ligne, on trouve :

- les Fluoroquinolones : très actifs dans les bacilles contenues dans les cavernes, ce sont des bactéricides qui inhibent la réplication de l'ADN. Sont essentiellement employés la lévofloxacine et la moxifloxacine (plus rarement l'ofloxacine et la ciprofloxacine).
- Les Aminosides (ou aminoglycosides) : on trouve surtout l'amikacine (auparavant la kanamycine mais qui est désormais déconseillé par l'OMS). La streptomycine étant un aminoside historiquement employé en 1ère ligne même si en dehors du traitement standard de référence. Ce sont de puissants antibiotiques injectables, bactéricides à large spectre. Ils ciblent les bactéries en forte croissance en inhibant la synthèse protéique, avec une activité dose-dépendante. Leur toxicité auditive (cochléo-vestibulaire) et rénale peut limiter leur emploi.
- L'Acide para-aminosalicylique (PAS) : un des premiers antituberculeux utilisés. Désormais uniquement employé en 2^e ligne. Il a une activité bactériostatique qui limite la résistance à l'isoniazide ou la streptomycine. Il agit en inhibant la synthèse d'acide folique mycobactérien. Il peut provoquer des troubles intestinaux.
- La Cyclosérine : c'est un dérivé d'un isomère d'acide aminé naturel, le D-Alanine qui est retrouvé dans la paroi cellulaire de peptidoglycane du monde bactérien. Il est bactériostatique et va agir en inhibant la synthèse de peptidoglycane du BK. Il peut avoir des effets indésirables à type psychiatriques et neurologiques (parfois prévenues par l'administration de vitamine B6).
- L'Éthionamide : c'est le seul membre à la famille des thioamides. Pro-drogue, c'est un antituberculeux bactériostatique, de structure chimique apparentée à l'isoniazide et qui cible comme ce dernier la synthèse des acides mycoliques de la paroi mycobactérienne. Sa forte toxicité hépatique responsable d'hépatite nécessite une

surveillance et son emploi chez des personnes ayant des antécédents de maladie hépatique ne peut se faire qu'avec une grande prudence.

- La Clofazimine : c'est un antiléprosiq (maladie causée par une mycobactérie) qui a été reclassé dans le traitement de la TB. Il possède une activité bactériostatique par blocage de la chaîne respiratoire et de canaux ioniques membranaires. Il est responsable de coloration des téguments et des sécrétions.
- Le Linézolide : antibiotique bactéricide de la famille des oxazolidinones, il est notamment employé dans des infections respiratoires communautaires avant d'être utilisé dans la TB. Il agit en inhibant la synthèse protéique des bactéries.
- La Bédaquiline : c'est désormais un des principaux antituberculeux de seconde intention de par son efficacité. Il est apparu début des années 2010 avant de se généraliser quelques années après. Son mode d'action est original puisqu'il agit sur le métabolisme énergétique des mycobactéries en inhibant l'ATP synthase, le rendant fortement bactéricide. Il connaît cependant une toxicité *in vivo* plus forte que prédite initialement ce qui peut limiter son usage. Il est en effet hépatotoxique en plus de pouvoir provoquer des troubles du rythme cardiaque.
- Le Délamanide et le Prétonamide : ils appartiennent à une classe dérivée des nitroimidazoles. Ce sont des antibiotiques approuvés depuis quelques années. Ils sont bactéricides et ont un mode d'action double. Après bioactivation, ils inhibent la synthèse des acides mycoliques en plus de bloquer la chaîne respiratoire bactérienne via des formes réactives de l'azote dont le NO. Le prétonamide est notamment très employé dans les TB-MDR et XDR. Ils possèdent néanmoins des effets indésirables de type rythmogène.

On trouvait auparavant des molécules qui ne sont plus conseillées telle la capréomycine. Certains carbapénèmes restent utilisables pour des cas bien documentés. De plus les dernières recommandations de l'OMS tendent à déconseiller dans la mesure du possible l'usage des molécules injectables au profit du linézolide (43).

Une des associations d'antituberculeux pour le traitement des multirésistances qui est actuellement en vogue, sous réserve bien entendu de sensibilité, se compose de la Bédaquiline + Prétonamide + Linézolide (BPaL). L'ajout de la moxifloxacine à ces 3 antituberculeux est aussi constaté pour des cas difficiles (BPaLM). Le délamanide peut remplacer le prétonamide (schéma BDLM).

Médicaments	Posologie quotidienne	Effets indésirables	Remarques
Amikacine	10 à 15 mg/kg/jour i.v. ou i.m.	Toxicité auditive, vestibulaire et rénale	Audiométrie de référence, surveillance fonction rénale, K+, Ca++ et Mg++/semaine
Ciprofloxacine	500-750 mg x 2/jour <i>per os</i>	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathies	Ofloxacine (300-400 mg x 2/jour) possible A distance de la prise de fer
Moxifloxacine	400 mg x 1 /jour <i>per os</i>	Nausées, vomissements, photosensibilisation, tendinopathie, allongement du QT	A distance de la prise de fer
Lévofloxacine	500 mg x 2/j en une prise (1 g/j)	Hépatite, tendinopathie, phototoxicité, interactions médicamenteuses, allongement du QT	Fluoroquinolone à privilégier (comme la moxifloxacine) dans le traitement des tuberculoses résistantes, en association
Clofazimine	100-200 mg/jour <i>per os</i>	Nausées, vomissements, pigmentation, ichtyose	Dépôts organiques de cristaux de clofazimine, syndrome abdominal douloureux
Cyclosérine (et Terizidone)	250-500 mg x 2/jour <i>per os</i> 15-20 mg/kg/jour max 1 g	Troubles psychiatriques, convulsions, allergie, neuropathie	Évaluation psychiatrique préalable, pyridoxine (50 mg/250 mg cycloserine)
Éthionamide	250-500 mg x 2/jour <i>per os</i> 15-20 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, hépatite, goitre, photosensibilisation, arthralgies, goût métallique	Surveiller bilan hépatique
PAS	4-6 g x 2/jour <i>per os</i> 150 mg/kg/jour	Nausées, vomissements, diarrhée, hépatite, allergie	
Linézolide	300 à 600 mg x 1/jour	Anémie, thrombopénie, acidose lactique, neuropathie, névrite optique, interactions médicamenteuses	NFS , transaminases
Bédaquiline	400 mg/j pendant 15j puis 200 mg x 3/semaine	Allongement du QT, interactions médicamenteuses	ECG réguliers K+, Mg++, CPK, lipasémie
Délamanide	100 mg x 2/j	Allongement du QT	ECG avant et sous traitement
Prétomanide	200 mg/j	Hépatite, troubles digestifs, cytopénie, neuropathie, allongement du QT, infertilité	Avec la bédaquiline et le linézolide (schéma BPaL des tuberculoses MDR)

Récapitulatif des principaux antituberculeux de 2^e ligne (ePilly Trop 2022)

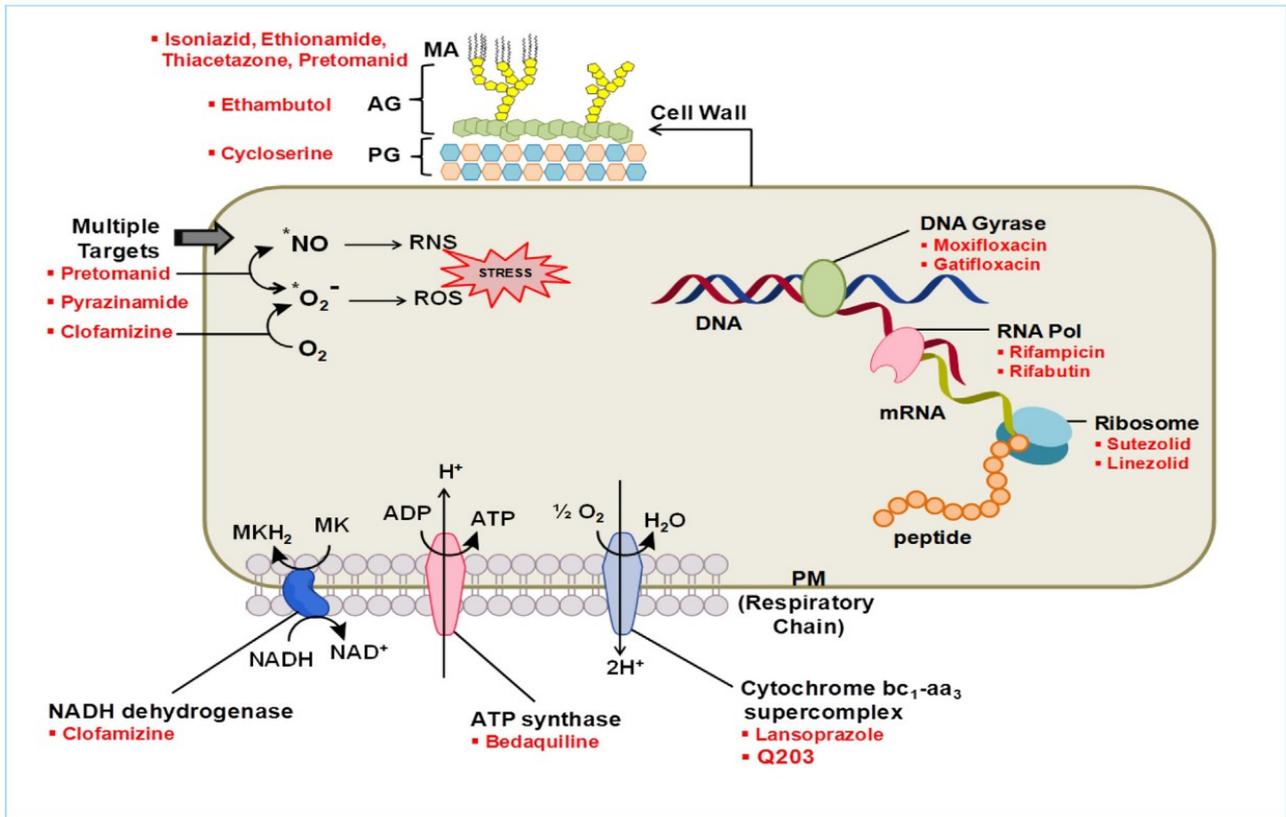


Figure 48: Les cibles d'action des principaux antituberculeux (d'après Bendre et al. 2021)

f. Particularité des co-infections VIH/TB

Le traitement de la TB chez un séropositif est essentiellement le même que le traitement standard.

L'usage de la rifampicine ou de son analogue la rifapentine, qui sont inducteurs enzymatiques sur de nombreux médicaments antirétroviraux, peut néanmoins poser problème. Des adaptations de posologie seront nécessaires afin de garder des doses efficaces. Une des solutions peut consister à utiliser la rifabutine qui est aussi un analogue de la rifampicine avec le même spectre mais dont l'effet inducteur enzymatique est minoré. Par exemple, la rifabutine devra être diminuée lors d'une association avec un inhibiteur de protéase alors que l'inhibiteur de protéase devra voir sa dose augmentée (44).

Cependant la principale difficulté de la co-infection VIH/TB est la réaction paradoxale que peut subir le patient avec le traitement antirétroviral. Ce syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est occasionné par la remontée du taux de lymphocytes CD4 qui vont stimuler l'activité des cellules phagocytaires dans les tissus colonisés par les BK. Il en résulte une réaction inflammatoire incontrôlée dans ces tissus qui peut avoir des

conséquences délétères sur le retentissement clinique du patient (45). Pour éviter cette TB-IRIS, il peut-être pertinent de débiter le traitement antituberculeux immédiatement afin de réduire la charge bacillaire, puis de commencer le traitement antirétroviral deux semaines après l'introduction des antituberculeux. La survenue d'une TB-IRIS peut être traitée à l'aide de corticoïdes pour diminuer l'emballement du système immunitaire. Il faudra toutefois penser à s'assurer que ces symptômes ne soient pas causés par une reconstitution de la charge bacillaire due à une TB multirésistante.

g. Cas des ITL

Le but du traitement d'une ITL est d'éviter le passage à une TM.

Il concerne essentiellement les (30):

- enfants < 5 ans ou tout personne avec une immunodépression sévère ayant été exposé à un patient atteint de TB bacillifère avant même le résultat des tests IGRA. L'objectif étant d'éliminer une TM avant même d'attendre la preuve de l'ITL (chimio prophylaxie primaire)
- chimio prophylaxie secondaire pour les patients les plus à risque de passer d'une ITL à la TM et qui concerne :
 - ITL chez les moins de 18 ans
 - ITL des plus de 18 ans avec immunodépression
 - ITL découverte avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur (anti-TNF, corticothérapie au long cours, immunomodulateurs...) ou d'une greffe d'organe, et qui devra débiter au moins 3 semaines avant le dit traitement
 - ITL récente (< 2 ans) qui est généralement dépistée lors d'une enquête autour d'un cas de TM

On peut aussi rajouter à cette liste les personnes à risque tels que les professionnels de santé ou les personnes incarcérées.

Les ITL des moins de 18 ans sont à déclaration obligatoire.

Le traitement d'une ITL repose sur une bithérapie isoniazide + rifampicine durant 3 mois.

Il est toutefois possible de suivre une monothérapie soit par isoniazide durant 6 à 9 mois, soit par rifampicine durant 4 mois. L'explication d'une monothérapie peut sembler surprenante mais cette décision est basée sur un inoculum bacillaire relativement faible et le fait que la multiplication bactérienne est supposée nulle lors d'une ITL (29). Ces protocoles seraient validés par des études cliniques et le risque de sélection de mutants résistants écarté.

7. Prévention

Le principe de prévention repose sur une lutte antituberculeuse efficace. À ce propos, l'OMS a mis en place la stratégie DOTS (directly observed treatment, short-course) dès les années 1990 afin de casser le cycle de transmission et de superviser au moins pour un court délai l'observance du traitement dans l'objectif de prévenir les résistances.

Le dépistage des cas dans l'entourage d'un patient tuberculeux bacillifère est tout aussi crucial afin de rompre la chaîne de contamination. Des enquêtes avec anamnèse, test IDR ou IGRA, examen clinique avec examen direct des expectorations, radiographie thoracique sont nécessaires. Un test IDR négatif devra être renouvelé 3 mois plus tard afin de dépister un éventuel virage tuberculique.

L'isolement respiratoire d'un sujet bacillifère est primordial. À l'hôpital, le patient sera placé en chambre individuelle avec une porte fermée. Les déplacements se feront que si nécessaire avec le patient qui portera un masque chirurgical et le personnel soignant porteur de masques FFP2. S'il réside dans son foyer, les autres membres seront prévenues d'éviter tout contact direct avec lui et seront porteurs de FFP2 le cas échéant. Toutes ces mesures auront lieu jusqu'à l'obtention d'une négativation des BAAR aux crachats lors de l'examen direct.

a. Vaccin BCG

Il existe un vaccin destiné à prévenir la TB humaine. Il a été développé à l'Institut Pasteur de Lille par Calmette et Guérin en 1921 à partir d'une souche de *M. bovis* atténuée par repiquages successifs sur des pommes de terre contenant de la bile de bœuf.

Il s'agit donc d'un vaccin vivant atténuée dont l'utilisation a surtout été répandue à partir des années 1950. Son efficacité est néanmoins très controversée, et au niveau mondial d'un pays à l'autre la protection conférée par le vaccin reste sujette à discussion (46). L'OMS par exemple ne recommande plus la vaccination BCG.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette protection variable constatée. La protection par exemple serait meilleure dans les pays éloignés de l'équateur (47), sans doute du fait que les infections mycobactériennes non tuberculeuses seraient fréquentes dans les pays proches de l'équateur ce qui pourrait perturber l'immunisation voire engendrer des réactions secondaires paradoxales dans ces contrées. De plus, la souche originale de BCG cultivée à l'Institut Pasteur de Lille en 1921 ne ressemble plus vraiment aux souches d'aujourd'hui. De nombreuses altérations génétiques seraient apparues au cours du temps pouvant peut-être expliquer son efficacité amoindrie (48).

Quoiqu'il en soit le vaccin BCG n'est plus obligatoire en France du fait de sa protection variable et que nous sommes en zone de faible prévalence de TB. En effet, chez l'adulte son efficacité serait limitée alors que c'est surtout chez l'enfant qu'elle serait intéressante. À ce titre il reste recommandé pour les enfants à risque de TB c'est à dire : enfants nés dans un pays à forte incidence de TB ou dont l'un des parents est originaire de ces pays ; enfants dont la famille compte un antécédent de cas de TB ; enfants vivant en Guyane, Mayotte ou Île-de-France ; enfants vivant dans un milieu socio-économique précaire ou dont le médecin estime qu'il peut être à risque d'exposition.

L'objectif est de limiter les TB miliaires et neuro-méningées chez les nourrissons et le jeune enfant, qui restent les indications pour lesquelles le vaccin a fait ses preuves (47). Il pourrait également prévenir environ la moitié des cas de TB pulmonaire chez l'enfant.

Parmi les complications possible du vaccin BCG, on note :

- réaction inflammatoire locale

- adénopathies inflammatoires (notamment au niveau axillaires)
- Bécégite c'est à dire une infection disséminée post-vaccination. Elle est heureusement rare mais doit faire rechercher un trouble ou déficit immunitaire.

En revanche, le vaccin BCG est formellement contre-indiqué dans les cas suivants :

- infection au VIH
- déficit immunitaire (congénitaux ou acquis), cancer
- grossesse
- traitements immunosuppresseurs ou corticothérapie au long cours
- IDR positive ou antécédent de TB active.

Pour pallier ces limites, de nombreux candidats vaccins sont en développement, et à différentes phases cliniques.

Partie II : La Mélioïdose

1. Historique

Les premières descriptions de la maladie qui sera connue par la suite sous le terme de mélioïdose remonte vers 1911 lorsque le médecin militaire Britannique Alfred Whitmore et son assistant Krishnaswami décrivent des lésions ressemblant à la morve (« glanders-like ») sur des sujets morphinomanes à Rangoon en Birmanie (l'actuelle Myanmar) (49,50). La morve équine est une maladie redoutable qui était fréquente à l'époque, touchant essentiellement des animaux comme les chevaux ou les ânes mais qui est également transmissible à l'Homme. La bactérie isolée lors des autopsies répondait aux postulats de Koch, et après mise en culture Whitmore constatera que ce germe peut-être distinguée de la bactérie responsable de la morve par une croissance rapide, une mobilité et l'absence de réaction de type vascularite après injection à des hamsters. Ces spécificités permettront à Whitmore de différencier cette bactérie de toutes celles connues à l'époque (51), tout en supposant qu'elle était étroitement liée au germe causant la morve, ce qui sera reconnu bien plus tard grâce à l'analyse moléculaire. La bactérie sera originellement dénommée *Bacillus pseudomallei* ou plus simplement bacille de Whitmore.



*Figure 49: Alfred Whitmore en 1903
(« Alfred Whitmore and the Discovery of
Melioidosis » par Savelkoel et al. 2024)*

Le bacille de Whitmore sera par la suite isolée en 1917 par deux pathologistes Britanniques Fletcher et Stanton en Malaisie sur des cadavres d'animaux. C'est toujours Stanton et Fletcher qui vont crédités le terme de mélioïdose en 1921 pour désigner la maladie (52) ; le mot dérive du grec et signifie une maladie qui ressemble à la morve. En 1927, le premier cas humain de mélioïdose est diagnostiquée au Sri-Lanka (53). Des analyses de cas les années suivantes par Fletcher et Stanton montreront la forte létalité de cette pathologie qui sur un total de 83 cas recensés par la littérature de l'époque dénombreront seulement 2 survivants.

Le mode de contamination n'était pas connu. Whitmore suspectait initialement les injections de morphine d'être le vecteur du germe alors que Stanton et Fletcher s'orientaient vers l'hypothèse des rongeurs. Des observations avaient néanmoins été faites concernant des expositions à de l'eau contaminée et à la boue (54), ce qui amène à la recherche de la bactérie dans l'environnement. Dans les années 1950 les premiers cas de mélioïdose humaine sont recensés en Australie avant que ce ne soit le cas en Thaïlande, puis à la même période en Inde quand un travailleur Écossais ayant développé de multiples abcès et une septicémie sera diagnostiqué post-mortem après son rapatriement en Écosse (53).

Des cas de mélioïdose sont également répertoriés en Indochine française à la même époque, quand des européens contractent la maladie à la suite d'un accident de voitures après que leurs plaies aient été contaminées par de l'eau stagnante et de la boue démontrant que la contamination a lieu depuis le sol. Pendant la guerre d'Indochine de 1948 à 1954, l'armée française recense une centaine de cas de la maladie sur les 400 000 soldats engagés. C'est dans la même région devenue Vietnam que la maladie, aux cas relativement sporadiques et qui semblait tomber dans l'oubli, va se rappeler dans les mémoires. La guerre du Vietnam verra la contamination de centaines de soldats Américains avec des dizaines de décès directement imputables. Encore jusqu'à récemment, on recense des cas de mélioïdose d'anciens légionnaires américains qui n'avaient pas contractés la maladie au Vietnam mais qui développent subitement des symptômes graves souvent fatals, ce qui montre que la bactérie peut subsister pendant plusieurs décennies dans l'organisme. Sachant que plus de 200 000 soldats auraient été exposés à la bactérie, il n'est pas connu combien ont réellement contractés la mélioïdose. Ce phénomène sera désigné par la suite de « bombe à retardement vietnamienne » (55,56).

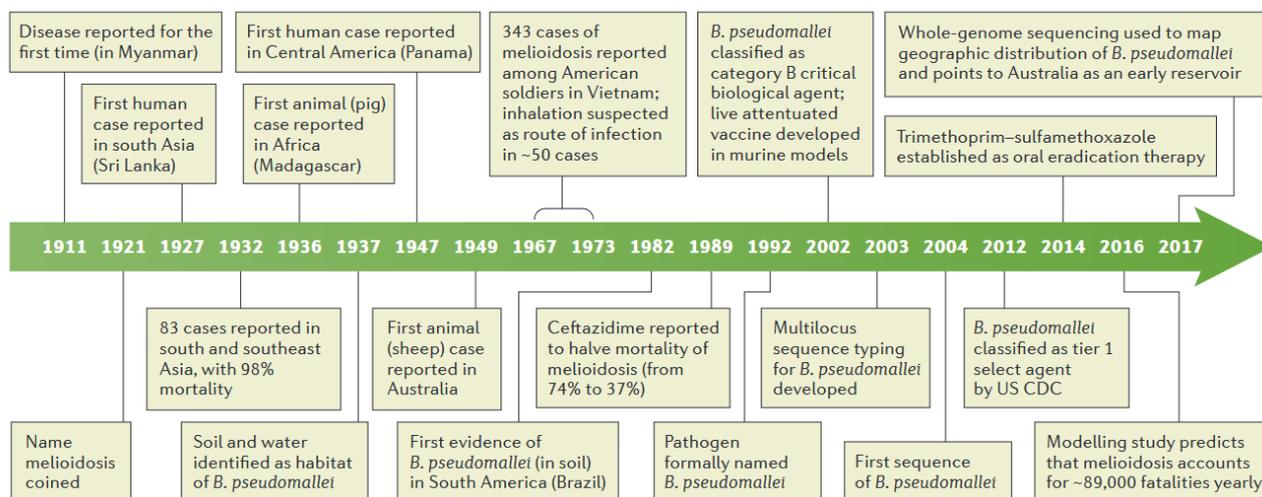


Figure 50: Étapes clés dans l'Histoire de la mélioïdose (d'après Wiersinga et al. 2018)

En Europe, la survenue de la maladie a lieu dans les années 1970 suite à une affaire de contamination dans le zoo parisien du Jardin des Plantes. Cette affaire aux allures de polar va passionner la presse de l'époque qui la nommera l'« Affaire du Jardin des Plantes ». Initialement c'est la tuberculose ou la pasteurellose qui sont suspectées au vu des lésions macroscopiques alors qu'aucun examen bactériologique n'est réalisé. Mais devant

l'aggravation de l'épidémie de cette étrange maladie en 1975 qui frappe les animaux de la ménagerie et qui occasionne de nombreux décès d'animaux mais aussi des contaminations à l'Homme, des recherches vont être effectuées. Après analyses bactériologiques, le bacille de Whitmore sera isolé sur plusieurs cadavres d'animaux, sur le sol contaminé et les fourrages. Le germe va se répandre du Jardin des Plantes vers d'autres zoos et clubs hippiques en France via des transferts d'animaux, de fumier ou de fourrage et sera retrouvé jusqu'en 1986, montrant que le bacille peut survivre de manière prolongée même en dehors de son habitat naturel.

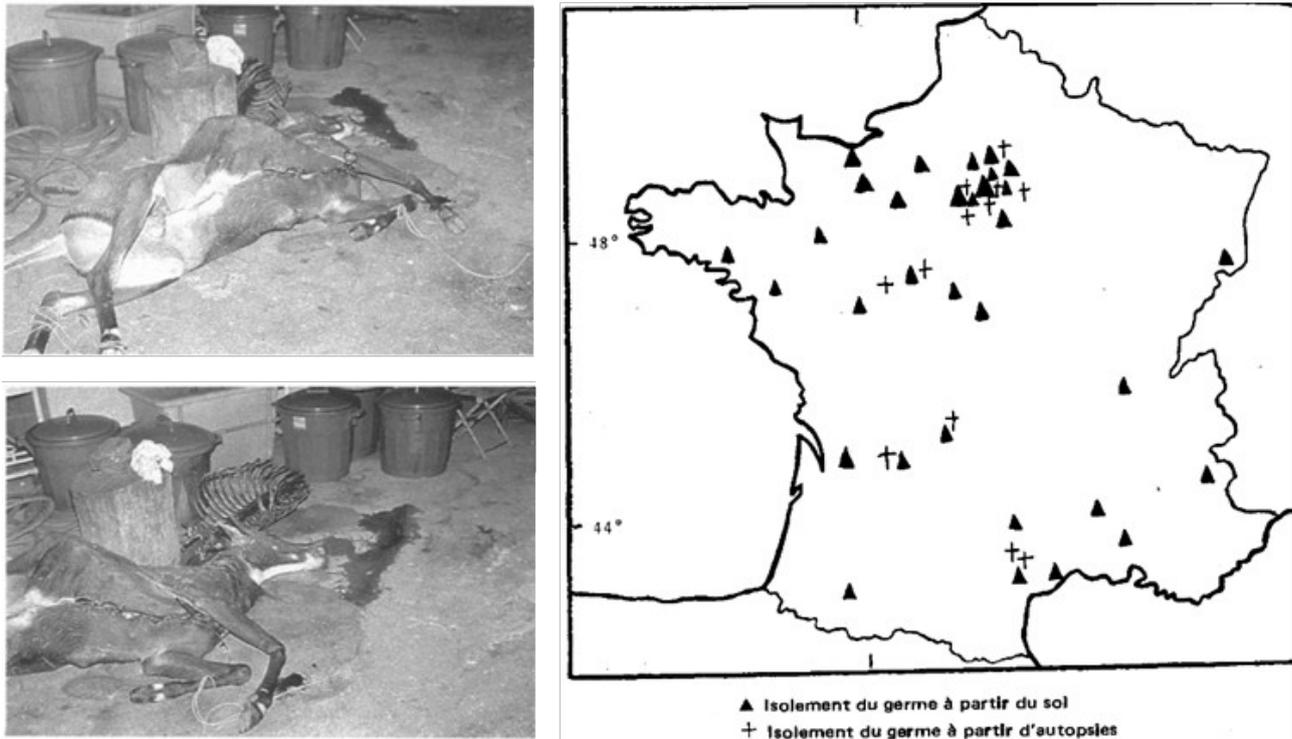


Figure 51: à gauche, cadavres d'animaux lors de l'autopsie ; à droite, sites d'isolement du bacille de Whitmore jusqu'en 1986 (d'après « L'AFFAIRE DU JARDIN DES PLANTES ou comment la mélioïdose fit son apparition en France » par Mollaret)

Plusieurs hypothèses se sont affrontées concernant l'origine de l'épizootie au Jardin des Plantes mais on retiendra surtout celles de chevaux originaires d'Iran ou plus vraisemblablement d'un panda offert par la Chine (57). Cette affaire va amener les autorités et les services vétérinaires à être plus vigilants concernant l'importation et le transfert d'animaux et va durcir les règles d'hygiène et rendre plus systématique les examens bactériologiques lors de contaminations. Au total les populations animales de nombreux zoos et clubs équestres en France auront été décimées et on comptera au moins deux décès

humains. Malgré cette affaire, la mélioïdose reste méconnue du grand public y compris des professionnels de santé.



Figure 52: L' « affaire du Jardin des Plantes » vue par la presse (d'après Mollaret)

2. Épidémiologie

Le bacille de Whitmore est présent dans le sol et les eaux de surface en Asie du Sud-Est et au nord de l’Australie. La bactérie réside le plus souvent à des profondeurs de 10 cm ou plus et lors de la saison des pluies la bactérie regagne la surface et se multiplie activement (58). Les climats tropicaux d’Asie du sud sont le lieu d’habitat naturel de la bactérie. Parmi les pays les plus touchés, on compte le nord de l’Australie, la Thaïlande, la Malaisie, le Vietnam, le Cambodge, Singapour. En réalité c’est également toute l’Asie du sud qui est concerné à l’image de la péninsule Indienne, de l’Indonésie et du sud de la Chine.

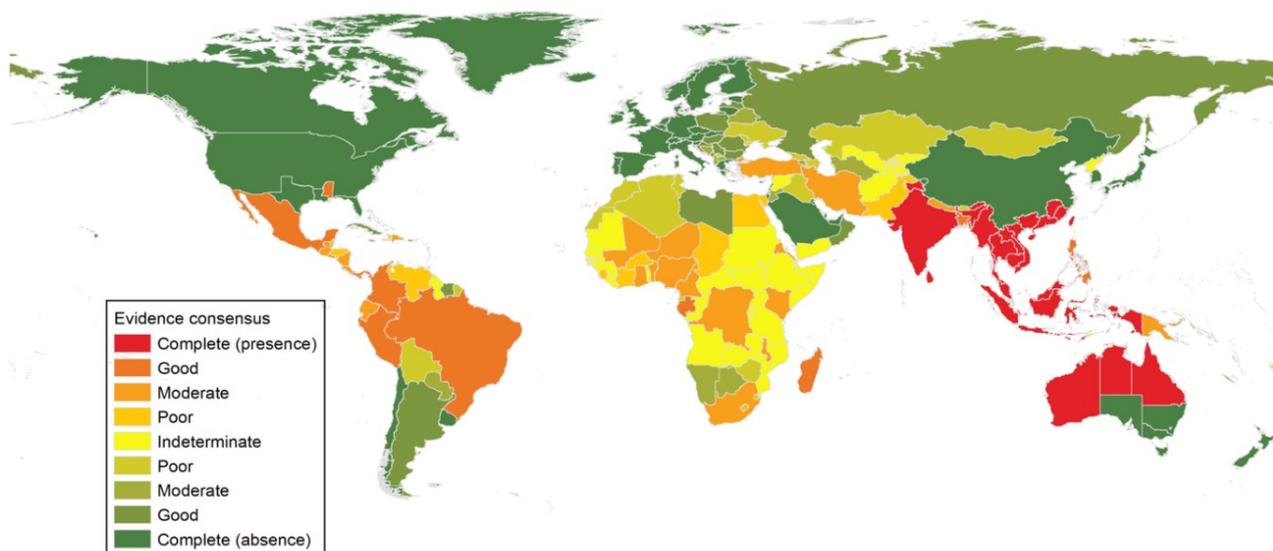


Figure 53: Distribution globale du bacille de Whitmore de 1910 à 2022 (Tiré de Meumann et al. 2024)

On estime la prévalence de la mélioïdose dans le nord de l’Australie et le nord-est de la Thaïlande à 50 cas/100 000 habitants (58). Cependant si l’Asie reste le foyer originelle de la bactérie et l’endroit où elle est la plus retrouvée, de nombreuses études estiment que la bactérie est en réalité présente dans tous les écosystèmes tropicaux de la planète qui s’étendent du 20^e parallèle nord au 20^e parallèle sud. On la retrouverait ainsi avec une forte probabilité en Amérique du Sud, à Madagascar et dans les pays d’Afrique sub-saharienne occidentales (59). Des zones à risque sont suspectées comme pouvant abriter la bactérie notamment au Moyen-Orient, l’Amérique Centrale et les Caraïbes, et le sud de l’Afrique. Ces prévisions sont faites connaissant la présence du bacille de Whitmore dans les zones

chaudes et humides mais aussi dans les sols riches en argile trouvés dans les climats tropicaux et subtropicaux, les sols avec une salinité modérée ainsi que les anthrosols c'est à dire les sols modifiés par l'activité humaine notamment par l'irrigation agricole (59).

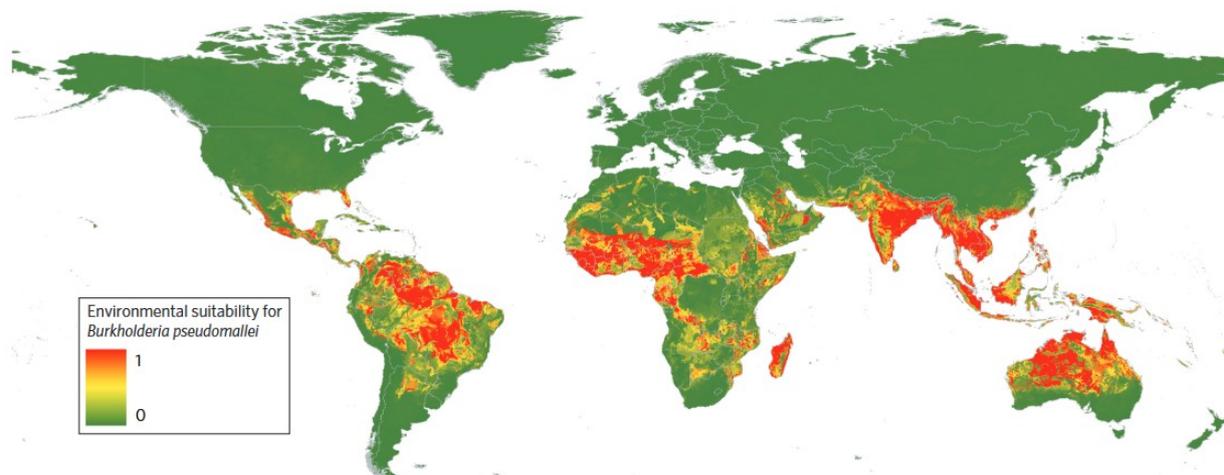


Figure 54: Prédiction de l'adéquation environnementale à la persistance du bacille de Whitmore (d'après Limmathurotsakul et al. 2016)

Ces prévisions initialement faites il y a une dizaine d'années sont aujourd'hui corroborés par des études récentes. Ainsi la présence du bacille de Whitmore est attestée dans les Caraïbes dont les Antilles françaises ainsi que la Guyane, et le sud des États-Unis (60,61). De même que Madagascar, les Mascareignes (dont la Réunion) où des cas endémiques avaient déjà rapportés auparavant, mais aussi le Nigeria, ainsi que le Brésil et plus généralement le nord de l'Amérique du sud (62). Cette situation fait dire que la mélioïdose serait probablement très sous-estimée au niveau mondial. En effet la plupart de ces pays potentiellement touchés n'ont pas ou peu accès à des laboratoires de microbiologie capables d'identifier le bacille de Whitmore ou capable de cultiver le germe dans des conditions de sécurité acceptable étant donné la dangerosité de la bactérie. Ajoutons à cela que beaucoup de ces régions particulièrement les pays d'Afrique ont des systèmes de santé en difficulté et que la prépondérance des maladies infectieuses (paludisme, VIH, tuberculose, méningites...) sont susceptibles de « noyer » le diagnostic d'une éventuelle mélioïdose, ce d'autant plus que cette dernière peut simuler les symptômes de nombreuses maladies dont justement la tuberculose qui est endémique dans nombre de ces pays. Quoiqu'il en soit le nombre de cas de mélioïdose à l'échelle mondiale était estimée en 2015 à 165 000 cas (IC 95 %: 68000-412000) pour 89 000 décès (IC 95 %: 36000-227000) (59). Ces prévisions

avaient été rendues en tenant compte d'une prévalence calquée sur les taux en Asie, la compatibilité du climat et des sols, ajustées au niveau de vie et à la densité de la population mais aussi en tenant compte de la prévalence du diabète qui est connu pour être le plus important facteur de risque de survenue de la mélioïdose.

	Population at risk Millions (credible interval)	Melioidosis cases Thousands (credible interval)	Melioidosis deaths Thousands (credible interval)
South Asia	1,525 (1,402-1,595)	73 (31-171)	42 (18-101)
East Asia and Pacific	858 (795-920)	65 (28-161)	31 (13-77)
Sub-Saharan Africa	602 (482-695)	24 (8-72)	15 (6-45)
Latin America and Caribbean	246 (153-334)	2 (1-7)	1 (<1-3)
Middle East and North Africa	49 (29-80)	<1	<1
Europe and Central Asia	0	0	0
North America	0	0	0
Global	3,280 (2,862-3,624)	165 (68-412)	89 (36-227)

Figure 55: Estimation de la charge de la mélioïdose par continents en 2015 (Limmathurotsakul et al. 2016)

Ces données chiffrées pourraient constituer l'estimation basse sachant que depuis, différentes études concluent que la mélioïdose seraient endémiques dans de plus en plus de régions. De 44 pays, on serait passé à 46 pays voire pour les estimations les plus récentes à 60 pays d'endémie de la mélioïdose (61). Tout cela renforce le fait que la mélioïdose est une maladie tropicale émergente négligée, sous-évaluée et sous-déclarée.

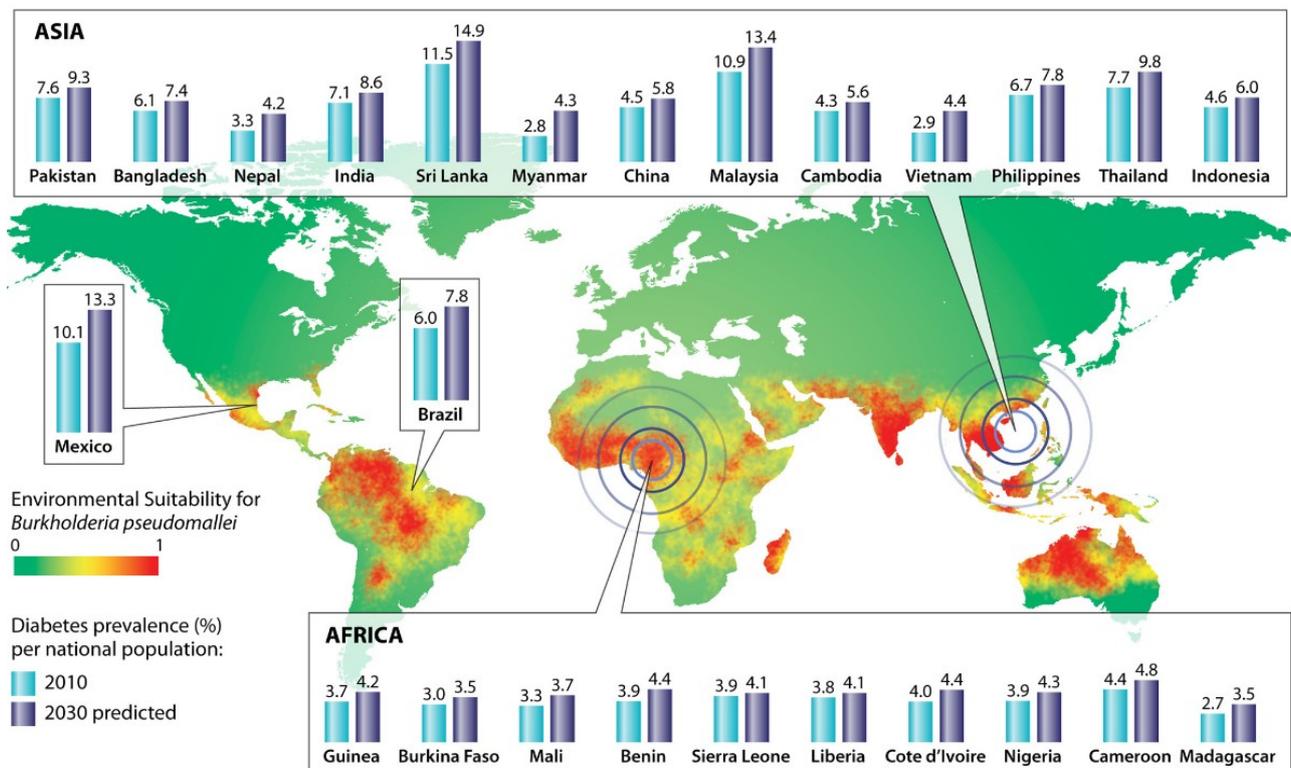


Figure 56: Les 25 pays présentant l'incidence prédite de mélioïdose la plus élevée et ayant une augmentation prévue de la prévalence du diabète, le facteur de risque majeur. (Gassiep et al. 2020)

- **Facteurs de risques**

Les saisons humides et les fortes pluies sont les moments les plus à risque de contracter le bacille. Une forte corrélation entre l'intensité des pluies et l'occurrence de cas de mélioïdose a déjà été démontrée dans le nord de l'Australie où 81 % des cas de la maladie ont lieu durant la saison humide (63). Un des modes de contamination prépondérant étant transcutanée, les plaies ouvertes, la marche pieds-nus, les randonnées dans les zones à risque ou les séjours en pleine nature lors des périodes humides plus susceptibles de voir des quantités d'eaux stagnantes et de la boue, vont favoriser les contaminations.

De même, les personnes travaillant dans l'agriculture qui vont labourer le sol et donc contribuer à brasser les micro-organismes de la rhizosphère vers la surface, souvent justement pratiqués lors des périodes humides, seront les principaux exposés. C'est notamment le cas des riziculteurs. En effet les rizières d'Asie du sud vont réunir les conditions idéales permettant la survie du bacille de Whitmore. C'est ainsi que l'exposition professionnelle reste un des principaux facteurs de risque de contamination à la bactérie, que ce soit d'abord les riziculteurs suivis par les éleveurs de bétail, mais aussi leurs entourages. Il faut aussi garder à l'esprit que la mélioïdose est aussi une zoonose et que le bacille peut contaminer de nombreux animaux ce qui peut dès lors déboucher sur une épizootie, pouvant par la suite se transmettre à l'Homme (62).

Concernant les facteurs de risque physiologiques, on retrouve le diabète qui est de loin le principal facteur de risque. Il existe en effet une très forte corrélation entre le diabète et la mélioïdose : environ 57 % des personnes développant la maladie sont diabétiques, le diabète augmentant par 3 le risque de contracter la maladie (64) (voire 12 selon d'autres estimations). C'est encore plus flagrant lorsqu'on considère diabète et exposition (en premier lieu les riziculteurs) avec les sols : le risque est alors augmenté à 9 fois par rapport à une personne non diabétique et qui n'est pas exposée au travail agricole (65). De plus le diabète favorise la survenue des formes les plus graves de mélioïdose comme une forme aiguë avec bactériémie ou des rechutes ; l'infection est aussi plus souvent associée à des séquelles ou des décès (66). Toutes ces manifestations cliniques sont corrélées avec le niveau d'index glycémique. Une étude suivant des patients australiens diabétiques ayant soufferts puis guéris de mélioïdose, a recensé que plus de 1/3 de ceux-ci sont décédés dans les 5 ans (66). Ces considérations devraient suffire à déconseiller aux personnes diabétiques,

dans la mesure du possible, toute exposition au sol et aux eaux stagnantes, notamment le travail dans la riziculture, la construction ou l'écotourisme (63).

L'insuffisance rénale est le 2^e facteur de risque physiologique de la mélioïdose. On retrouve par la suite la thalassémie, les maladies pulmonaires notamment la tuberculose, les maladies hépatiques et l'alcoolisme chronique, l'immunosuppression dont l'usage des corticoïdes et la splénectomie. Dans une moindre mesure, les maladies cardiaques, les hémopathies malignes ou les tumeurs solides, sont également citées (58,62,65). Enfin des antécédents chirurgicaux, l'usage de plante telle le kava, ou le tabac sont des facteurs de risque marginaux. Le VIH ne semble pas être pas un facteur de risque de la mélioïdose (62). En Australie, l'appartenance à l'ethnie aborigène est cité comme facteur de risque.

Enfin l'âge reste également un facteur de risque. L'incidence de la maladie est plus élevée après 45 ans (moyenne entre 40 et 60 ans) (67). La maladie présente également un sex-ratio très marquée : les hommes sont beaucoup plus touchés que les femmes, peut-être à cause d'une exposition accrue de ceux-ci à l'environnement.

Néanmoins, 20 % des mélioïdoses de l'adulte et 80 % des mélioïdoses pédiatriques n'ont pas de facteurs de risque connu (58).

3. La bactérie : *Burkholderia pseudomallei*

a. Généralités et systématique

Le bacille de Whitmore a été classé dans de nombreux genres au cours du 20^e siècle. Initialement dénommé *Bacillus pseudomallei*, *Bacillus whitmorii*, *Malleomyces pseudomallei*, *Pseudomonas pseudomallei*, ce n'est qu'en 1992 après séparation du genre *Pseudomonas* qu'il va recevoir sa dénomination actuelle de *Burkholderia pseudomallei* (51). Le genre *Burkholderia* appartient au Phylum des Proteobacteria, à l'Ordre des Burkholderiales et à la Famille des Burkholderiaceae.

Les bactéries du genre *Burkholderia* sont généralement liées au monde végétal et sont pour certaines pathogènes de plantes. Parmi les espèces de *Burkholderia* d'intérêts en pathologie humaine, on distingue hormis *B. pseudomallei* :

- *B. mallei* : l'agent de la morve, maladie équine grave qui touche aussi l'âne ainsi que d'autres animaux et qui est transmissible à l'Homme.
- *B. cepacia* : complexe regroupant différentes espèces – dont notamment *B. cenocepacia* – qui sont des pathogènes opportunistes pour l'Homme, provoquant des pneumonies notamment chez les personnes atteintes de mucoviscidose.

Il existe une autre espèce, *B. thailandensis* mais qui est peu voire pas pathogène pour l'Homme, très présente en Asie du Sud-Est et qui a longtemps été confondue avec *B. pseudomallei*.

On estime que *B. mallei* aurait dérivé de *B. pseudomallei* suite à une réduction génomique (58,67), résultat d'une adaptation à son hôte et aurait ainsi perdu la mobilité et la faculté de survivre dans l'environnement extérieur ainsi qu'en dehors de son hôte.

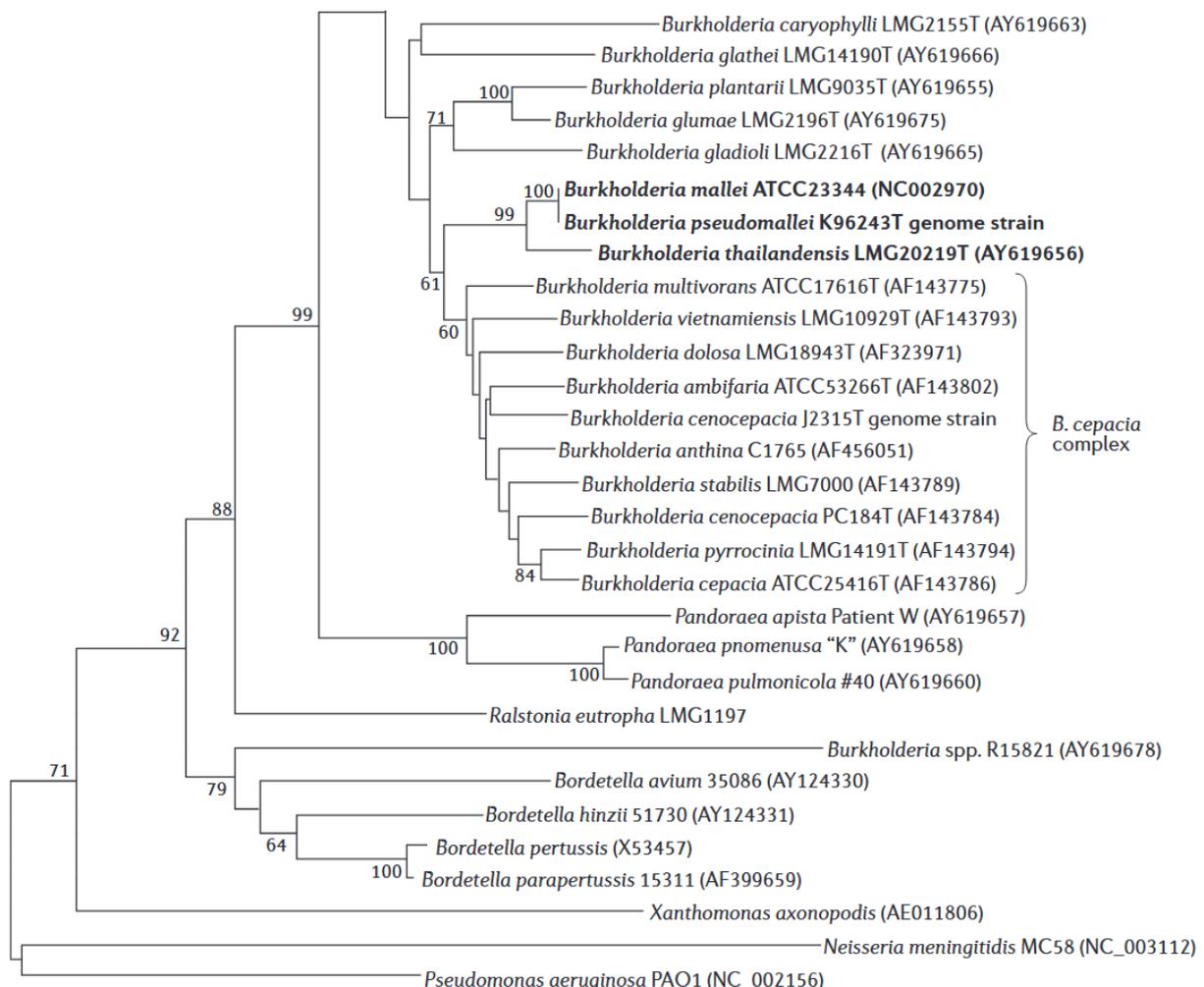


Figure 57: Phylogénie du genre *Burkholderia* (Tiré de Wiersinga et al. 2006 et adapté de l'American Society for Microbiology)

b. Caractéristiques microbiologiques

B. pseudomallei est un bacille Gram-négatif de petite taille d'environ 2 à 5 µm de long pour 0,5 µm de large, qui prend une coloration bipolaire au Gram, à cause des vacuoles qu'il renferme et qui lui donne un aspect d'« épingle à nourrice ». La bactérie est mobile grâce à un flagelle, à la différence de *B. mallei*. La bactérie est aérobie mais pourrait croître en anaérobie en présence de nitrate (68). Elle est non sporulée et possède une capsule polysaccharidique. Lors d'infections, la bactérie est intracellulaire facultative.

La bactérie se multiplie rapidement pour former des colonies en 24 à 48 heures sur un grand nombre de milieux. Elle est à ce titre peu exigeante en nutriments et peut se cultiver sur des géloses MacConkey, chocolat ou gélose au sang (62). Le milieu sélectif Ashdown a été cependant développé spécifiquement pour l'isolement et la culture du bacille de Whitmore.

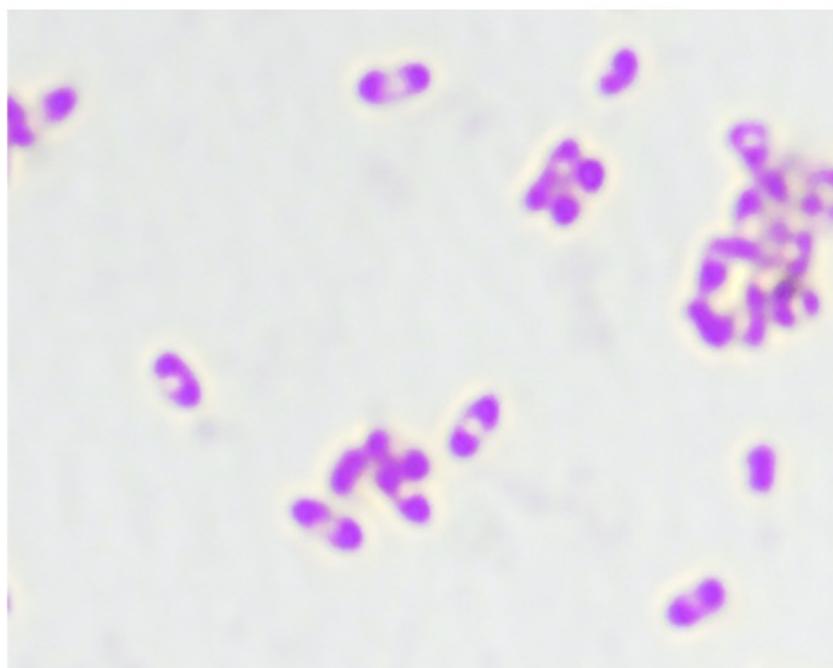


Figure 58: *B. pseudomallei* à la coloration de Gram (x100) montrant un aspect d'épingle à nourrice causé par l'accumulation de vacuoles lipidiques (Gassiep et al. 2020)

L'aspect des colonies peut-être initialement lisses puis rugueuses dans un deuxième temps. C'est d'ailleurs une des caractéristiques du bacille de Whitmore d'avoir des morphologies de colonies d'aspect changeantes au cours du temps. Parfois une diversité phénotypiques de colonies originaires d'une même souche peut-être observée au même moment.

Sur le plan biochimique, *B. pseudomallei* possède une catalase, une oxydase, une activité lécithinase, est capable d'utiliser le citrate, et peut réduire les nitrates (69). Elle utilise de nombreux monosaccharides dont le glucose par voie oxydative (non fermentante) mais n'est pas capable d'assimiler l'arabinose. Cette incapacité à assimiler l'arabinose est importante puisqu'elle permet de la différencier de *B. thailandensis*, bactérie tellurique endémique en Asie du Sud-Est rarement pathogène, qui est arabinose+. De plus, *B. pseudomallei* est également ADH+ (arginine dihydrolase) et gélatinase+.

Enfin les cultures sont connues pour dégager une forte odeur de terre, semblable à une odeur de truffes, mais il faut prendre garde à ne pas sentir directement sous peine de contamination.

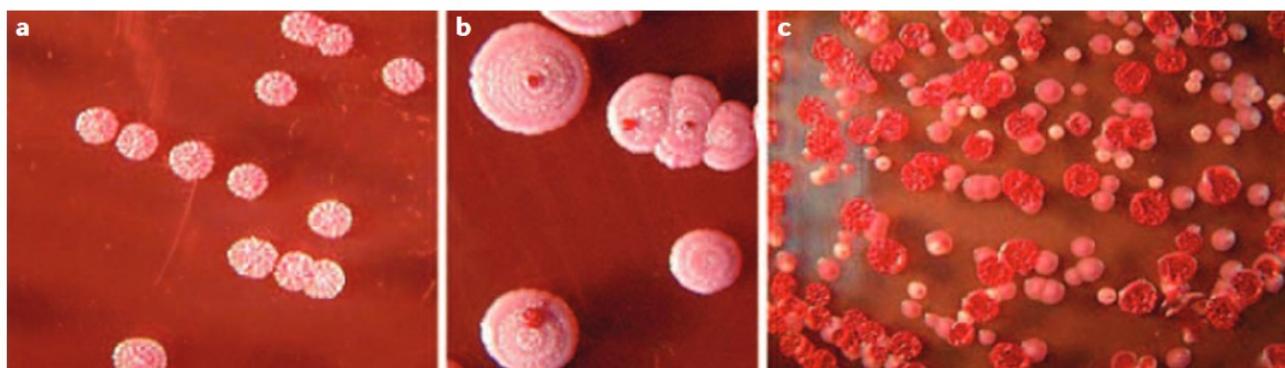


Figure 59: (a) Colonies de *B. pseudomallei* sur gélose Ashdown après incubation à 37°C pendant 3 jours. (b) Variation des colonies à l'intérieur d'une même colonie. (c) Morphologie variable des colonies d'un même échantillon et d'un même type clonal. (Wiersinga et al. 2006).

c. Génétique

Sur le plan génomique, *B. pseudomallei* (souche de référence K96243) possède deux chromosomes : le chromosome 1 de 4,07 Mégabases et le chromosome 2 de 3,17 Mb (ce dernier impliqué dans le transfert de gènes peut voir sa taille variée selon les souches). Le chromosome 1 code les protéines régissant les fonctions essentielles et nécessaires à la survie telles que les enzymes métaboliques, la synthèse de la paroi cellulaire, la mobilité mais aussi des déterminants de virulence tels que la capsule, les systèmes de sécrétion, des adhésines, des toxines, des pompes d'efflux. Le chromosome 2 code les protéines impliquées dans le métabolisme secondaire et les fonctions accessoires permettant l'adaptation aux conditions environnementales (58). Le génome de *B. pseudomallei* est l'un

des génomes bactérien les plus complexe (70). Le taux de G-C est élevé à plus de 65 %. La bactérie est capable de transfert horizontal de gènes entre espèces permettant une plasticité génétique qui enrichit encore le génome pourtant déjà vaste et lui assure un répertoire métabolique conséquent expliquant ses formidables capacités de survie et d'adaptation. Ce transfert de gènes permet en outre une redondance des facteurs de virulence auxquels la bactérie est très pourvue. C'est ainsi que le transfert horizontal de gènes, la recombinaison et les mutations vont conférer à *B. pseudomallei* une hétérogénéité génétique entre souches. Il est estimé que plus de 80 % du génome est commun entre toutes les souches, et environ 14 % du génome est variable, composé d'îlots génomiques contenant de l'ADN provenant d'autres bactéries. Cette plasticité génétique peut expliquer l'important polymorphisme constaté dans les manifestations cliniques et la sévérité des cas de mélioïdose ainsi que leurs pronostics (58). De plus, des mutations génétiques peuvent survenir au cours d'une infection ce qui peut potentiellement moduler la virulence des bactéries et donc le pronostic du patient. En effet, le génotypage de multiples colonies de *B. pseudomallei* obtenues à partir d'échantillon chez un même patient montre une diversité génétique, ce qui démontre la capacité du germe à évoluer rapidement à l'intérieur de l'hôte (71).

Phylogénétiquement, il a été démontré que les souches australiennes et asiatiques de *B. pseudomallei* possèdent une plus grande diversité génétique et on observe une nette distinction entre les souches de ces deux régions, ce qui sous-tend l'hypothèse que la bactérie serait d'abord originaire d'Australie avant de diffuser dans le reste de l'Asie. Les souches d'Asie du Sud-Est auraient par la suite évoluées à partir de la région du bassin du Mékong. Au contraire les souches isolées dans le reste du monde (Afrique, Amérique Centrale et du Sud) ont une origine commune et ont peu évoluées, laissant à penser que leur diffusion vers ces régions auraient eu lieu entre le 17 et le 19^e siècle (58). Cette ségrégation géographique pourrait aussi contribuer aux différentes manifestations cliniques observées notamment entre l'Australie et l'Asie du Sud-Est, où la mélioïdose peut avoir des répercussions cliniques parfois différentes, avec des atteintes préférentielles d'organes, mais aussi une variabilité de la virulence. En effet, les loci génétiques spécifiques à une région sont associés à une variabilité de la survie et de la virulence (58).

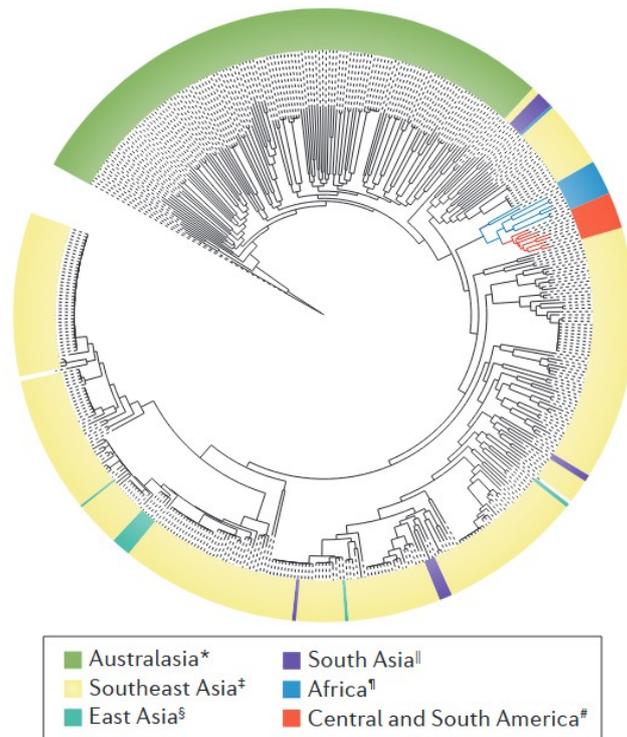


Figure 60: Génétique et phylogénie de *B. pseudomallei* (d'après Wiersinga et al. 2018)

d. Environnement, capacité d'adaptation et de survie

Burkholderia pseudomallei est une bactérie hydrotellurique saprophyte de l'environnement résidant jusqu'à 80 cm sous terre. Elle est pathogène chez de nombreuses espèces de plantes et d'animaux. C'est l'Homme elle est considérée comme une bactérie opportuniste. Elle vit préférentiellement dans des zones humides de température comprise entre 24 à 32°C, et à un pH de 5 à 6. Bien qu'elle soit initialement originaire de climat tropical et subtropical, elle est étonnamment très résistante en dehors de son milieu naturel, comme l'a démontrée l'affaire du Jardin des Plantes. Le BW peut survivre à des conditions hostiles telles la dessiccation et les milieux arides (72), une température basse (plus de 40 jours à 2°C (73)), un milieu de pH acide à alcalin (pH 2 à 9), une salinité modifiée du sol. La bactérie est capable de survivre plusieurs années en milieu dénutri grâce à des réserves de lipides stockées sous forme de poly-hydroxybutyrate et qui lui donne son aspect original en microscopie optique. Ces réserves lui permettent de subsister jusqu'à 16 ans dans l'eau distillée (74). Elle résiste aussi dans une moindre mesure à la déshydratation en pouvant survivre jusqu'à 70 jours dans un sol < 10 % d'humidité. Le BW reste en revanche sensible à la lumière UV (51). Parfois les bactéries isolées dans ces conditions hostiles tels qu'un pH

acide restent viables mais souvent ne sont pas cultivables et adoptent une morphologie modifiée à la microscopie ; elles conservent toutefois leur pouvoir pathogène (73).

Le BW peut résister à certains antiseptiques tels que la chlorhexidine à 0,3 % pendant un certain temps mais est détruit par l'éthanol à 70° (73). Une chloration de l'eau bien conduite suffit à pratiquement désinfecter l'eau de *B. pseudomallei*, ce qui a été démontré en Australie où des contaminations avaient eu lieu suite à une chloration absente ou insuffisante (51,75). Cependant y compris à des concentrations de 1000 ppm de chlore dans l'eau il peut subsister quelques souches de *B. pseudomallei* même si leur virulence semble atténuée (73,76). La présence de protozoaires ou d'amibes dans l'eau permet aussi à la bactérie de se réfugier dans ces organismes pour y survivre, rendant la décontamination plus difficile et nécessitant alors de plus forte concentration de chlore pour la désinfection (76).

B. pseudomallei, comme d'autres espèces de Burkholderia, est capable de former des biofilms bactériens regroupant plusieurs souches. Les bactéries résidentes dans ces biofilms sont alors plus résistantes puisqu'elles se regroupent sous forme de petites colonies, adoptent une croissance lente, et de plus les antiseptiques ou les antibiotiques diffusant peu dans la matrice du biofilm (composé de polysaccharide extracellulaire), elles restent généralement insensibles. Ce fut le cas par exemple de *B. cepacia* qui a contaminé des lots d'un important fabricant de désinfectant médical (77,78), mais cela reste aussi valable pour *B. pseudomallei* (79). En outre dans le cas d'un antibiotique cela pourrait leur laisser le temps de développer des résistances acquises pour ces composés.

B. pseudomallei est tuée par la chaleur humide à 121°C pendant 15 minutes ou la chaleur sèche à 160-170°C pendant 1 heure (73).

e. Une bactérie multirésistante aux antibiotiques

Cette résistance à des conditions hostiles est aussi retrouvée dans la résistance aux antibiotiques. En effet *B. pseudomallei* est naturellement résistante à de nombreuses familles d'antibiotiques. En plus de ces mécanismes de résistance primaire, elle peut aussi développer des résistances acquises, qu'elles soient génomiques ou non (par modification de son transcriptome) (80).

B. pseudomallei est naturellement résistante aux polymyxines, aux aminosides, aux pénicillines, aux céphalosporines de 1ère et 2^e génération, aux rifamycines, aux macrolides.

La résistance aux fluoroquinolones est fréquente et dans les faits ils sont très peu actifs sur cette espèce (81). Différents mécanismes entrent en jeu dans la résistance aux antibiotiques :

- la modification de la cible : c'est le cas pour les fluoroquinolones et bêta-lactamines
- l'inactivation enzymatique (β -lactamines causée par une pénicillinase de bas niveau)
- l'imperméabilité membranaire : aminosides et polymyxines
- le système d'efflux : c'est le mécanisme principal qui concerne les principales classes d'antibiotiques.

Ces pompes d'efflux sont des protéines transmembranaires qui permettent de rejeter hors de la bactérie de nombreux composés toxiques de l'environnement auxquels elle est normalement susceptible (pesticides, composés végétaux antibactériens comme les flavonoïdes) y compris les principales classes d'antibiotiques. *B. pseudomallei* possède environ 10 pompes d'efflux de type RND (Resistance Nodulation Division) dont sept codées par le chromosome 1 et trois codées par le chromosome 2 (80,82). Trois types de ces pompes RND ont été caractérisées et sont décrites comme étant impliquées dans la multirésistance aux antibiotiques : *AmrAB-OprA*, *BpeAB-OprB* et *BpeEF-OprC* (82).

Antibiotic or inhibitor class [†]	Exclusion	Enzymatic inactivation	Target mutation	Efflux
Aminoglycosides	X			X
β -lactams		X	X	
Chloramphenicol				X
Clavulanic acid			X	
Fluoroquinolones			X	X
Macrolides				X
Polymyxin B	X			
Tetracyclines				X
Trimethoprim				X
Trimethoprim-sulfamethoxazole				X

Figure 61: Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *B. pseudomallei* (d'après Schweizer 2012)

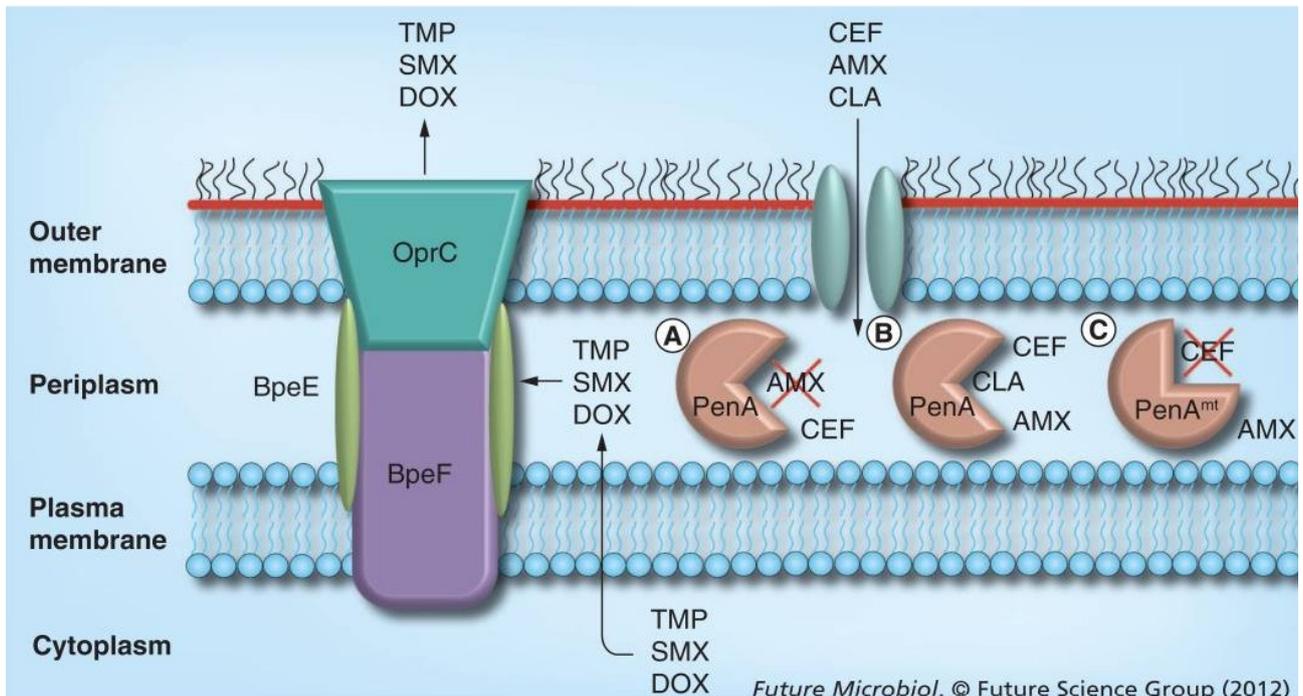


Figure 62: Résistance par inactivation enzymatique et efflux. (A) AMX est inactivé par la β -lactamase de classe A PenA. (B) Le clavulanate (CLA) inhibe PenA et permet à l'AMX d'être actif. La Ceftriaxone (CEF) reste actif en A et B. (C) Certains dérivés mutants de PenA (PenA^{mt}) catalysent l'hydrolyse du CEF. Les antibiotiques tels que DOX, TMP et TMP-SMX ont des cibles cytoplasmiques et sont extrudés vers le milieu extracellulaire par la pompe BpeEF-OprC, responsable de la nodulation de résistance et de la division cellulaire. [Tiré de Schweizer 2012]

Ces mécanismes de résistance mis à part, les souches sauvages de *B. pseudomallei* sont données pour être susceptibles au co-amoxiclav (amoxicilline/acide clavulanique), aux carbapénèmes, aux C3G dont la ceftazidime, aux uréidopénicillines dont la pipéracilline, aux tétracyclines avec la doxycycline, et au cotrimoxazole. Des résistances acquises restent possibles et sont notamment décrites pour la ceftazidime, la doxycycline, le cotrimoxazole ainsi que le co-amoxiclav (51,83). La résistance aux carbapénèmes existe mais reste heureusement moins fréquente (84). Un antibiogramme sera donc nécessaire pour orienter le traitement.

f. Facteurs de virulence

Être une bactérie saprophyte de l'environnement et pathogène pour des espèces de plantes et de nombreux animaux nécessite une capacité d'adaptation hors-norme afin de pouvoir survivre dans différents environnements. Cela ne peut-être conditionné que par une myriade de déterminants de virulence permettant de survivre aussi bien en milieu hostile

que d'infecter des hôtes différents tout en échappant aux défenses immunitaires. En effet, *B. pseudomallei* est réputée posséder de très nombreux facteurs de virulence. Parmi ceux-ci, on retrouve :

- le LPS, un O-polysaccharide de type II qui est très immunogène et est nécessaire pour la résistance au sérum et pour la virulence (85)
- la capsule polysaccharidique (CPS) limite le dépôt de la fraction C3b du complément et lui permet d'échapper à l'opsonisation (86). Ce rôle antiphagocytaire permet la persistance de la bactérie dans le sang ce qui va augmenter sa capacité à disséminer vers plusieurs organes. Les gènes impliqués dans la CPS présente une homologie de séquence avec les gènes capsulaires de *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* (62). La CPS joue également un rôle dans la formation de biofilms
- le flagelle qui permet la mobilité, l'adhésion en plus d'être immunogène et d'induire une inflammation
- des protéines impliquées dans l'adhérence et l'attachement aux cellules (adhésines, pili, flagelline)
- le *quorum sensing* qui est un système de communication bactérien basé sur une sécrétion extra-cellulaire de composés (lactones acyl-homosérine ou AHL) leur permettant d'évaluer la concentration des bactéries dans l'environnement tout en modulant la régulation de gènes, et ce afin de leur permettre de mieux coordonner leurs attaques contre l'hôte en prenant de cours les défenses immunitaires sitôt un seuil de bactéries atteint
- des sidérophores pour séquestrer le fer dans le milieu environnant que ce soit dans la rhizosphère ou dans les organismes infectés, dont figure la malléobactine
- des pompes d'efflux qui en plus de leur rôle d'excrétion de composés toxiques, contribue au *quorum sensing* et à la formation de biofilms en plus de l'invasion (87)
- différents systèmes de sécrétion moléculaires de type 2, 3, 5 et 6. Ces systèmes agissent comme de véritables seringues moléculaires capables d'injecter directement dans le cytoplasme de la cellule hôte des composés et des toxines bactériennes ayant différentes conséquences. C'est toutefois le système de sécrétion de type 3 (T3SS)

qui se démarque par son importance quantitative et qualitative (suivi par le T6SS). Plusieurs facteurs de virulence de type T3SS sont impliqués dans l'invasion, l'échappement des vésicules d'endocytose, la survie intracellulaire, la cytotoxicité et l'apoptose des cellules infectées ainsi que le déclenchement de la fusion de cellules hôtes aboutissant à la formation de cellules géantes multi-nucléées. D'autres types de TSS sont impliqués dans la cytotoxicité des cellules phagocytaires, la fusion cellulaire, et le détournement du cytosquelette d'actine à des fins de mobilité (58,61).

- différentes exotoxines telles que des protéases, lipases, catalase, lécithinase, métalloprotéase intervenant dans la nécrose, la cytolysse et l'hémolyse (67,83). De plus une toxine dermonécrotique et une autre anticoagulante ont été isolées. On retrouve également une peroxydase et une superoxyde dismutase impliquées dans la résistance au stress oxydant des espèces réactives de l'oxygène sécrétées par les cellules immunitaires.
- le BLF-1 (*Burkholderia lethal factor-1*) une toxine au fort pouvoir létal qui inhibe de façon irréversible la traduction des protéines des cellules infectées, conduisant à des altérations du cytosquelette puis la mort cellulaire. Cette toxine est apparentée au facteur de nécrose cytotoxique de certaines *Escherichia coli* (58,88).

Gene	Antigen	Function
Adherence		
<i>pilA</i>	Type IV pilin subunit protein PilA	<ul style="list-style-type: none"> • Temperature-dependent adherence and formation of microcolonies in some <i>Burkholderia pseudomallei</i> strains • Intracellular motility
<i>boaA</i>	Adhesins	• T5SS autotransporters
<i>boaB</i>		• Role in cell attachment and possibly intracellular replication
<i>bpaC</i>	Adhesin	<ul style="list-style-type: none"> • T5SS trimeric autotransporter adhesin • Protects from complement killing • Involved in cell attachment, which could be cell-specific (for example, in ciliated mucosal epithelial cells)
<i>fliC</i>	Flagellin structural component	<ul style="list-style-type: none"> • Required for flagellar assembly • Polar tuft of 2–4 flagella allows temperature-independent motility • Involved in cell adherence
Invasion		
<i>bopE</i>	Guanine nucleotide exchange factor BopE	<ul style="list-style-type: none"> • T3SS effector • Targets CDC42 and RAC1, inducing actin rearrangements and aiding cell invasion
<i>bipB</i>	Translocator protein	<ul style="list-style-type: none"> • T3SS components • Involved in endocytic vesicle survival, escape and cell invasion
<i>bipC</i>	Effector protein	
<i>bipD</i>	Translocator protein	
<i>irlR</i>	Transcriptional activator protein IrlR	Mutants displayed reduced invasion
Endocytic escape		
<i>bopA</i>	Effector protein	<ul style="list-style-type: none"> • T3SS component • Involved in endocytic vesicle membrane disruption and avoidance of autophagy
<i>bsaQ</i>	T3SS structural component	Involved in endocytic vesicle escape, cell invasion and plaque formation
<i>bsaZ</i>	T3SS structural component	Implicated in endocytic vesicle escape and intracellular replication
<i>bsaU</i>	T3SS structural component	Involved in endocytic vesicle escape and early onset activation of the caspase 1 pathway in macrophages
<i>CHBP (cif homologue)</i>	ATP and GTP binding protein	<ul style="list-style-type: none"> • T3SS structural component • Delays host cell maturation, arresting cycle in G2-M and impeding apoptosis
Intracellular survival		
<i>purM</i>	Phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase	<ul style="list-style-type: none"> • Purine biosynthetic pathway • Knockout models show decreased intracellular replication
<i>purN</i>	Phosphoribosylglycinamide formyltransferase	
<i>sodC</i>	Superoxide dismutase	Resistance to oxidative stress
<i>katG</i>	Catalase-peroxidase	
<i>ahpC</i>	Alkyl hydroperoxide reductase	
<i>dpsA</i>	DNA starvation and stationary phase protection protein	
<i>rpoE</i>	RNA polymerase σ -factor RpoE	
<i>virAG locus</i>	Two-component regulatory system	<ul style="list-style-type: none"> • Regulates T6SS transcription • Sensor of the iron-limiting environment of endocytic vesicles and histidine kinase • Upregulated at acidic pH, affecting T6SS secretion process
<i>rpoS</i>	RNA polymerase σ -factor RpoS	<ul style="list-style-type: none"> • Suppresses iNOS activity by upregulating SOCS3 and CIS cytokines • Could play a part in regulating genes involved in macrophage fusion
Actin-based motility		
<i>bimA</i>	T5SS autotransporter	<ul style="list-style-type: none"> • Escape from phagosome and actin tail formation • Encephalomyelitis strongly correlated with <i>BimA_{Bm}</i> allele
Multinuclear giant cell formation		
<i>hcp1</i>	Hcp1 family T6SS effector	<ul style="list-style-type: none"> • Role in cell fusion and macrophage cytotoxicity • Induces production of IL-10 and TGFβ

Gene	Antigen	Function
<i>Multinuclear giant cell formation (cont.)</i>		
<i>vgrG5</i>	Rhs element Vgr protein	<ul style="list-style-type: none"> • T6SS effector (tail-spike tip) • Functionally conserved across <i>Burkholderia</i> spp.
<i>Others</i>		
<i>tssM</i>	TssM	<ul style="list-style-type: none"> • T2SS effector (a deubiquitinase) • Targets TRAF3, TRAF6 and NF-κB inhibitor-α to inhibit type I interferon and NF-κB pathways
<i>wcb</i> operon	Capsular polysaccharides	<ul style="list-style-type: none"> • Protection from C3b complement and normal human serum • Protection from environmental dangers • Biofilm production, not essential for survival but contributes to chronic infection and latency
Various genes (including <i>waaF</i> , <i>lytB</i> (also known as <i>ispH</i>) and others)	Lipopolysaccharides	<ul style="list-style-type: none"> • Resistance to normal human serum and cationic peptides • Reduced minimal pyrogenic lethal toxicity (measure of inflammatory response) and macrophage activation • Length, number and position of fatty acyl chains can affect LPS bioactivity and vary between virulent strains
<i>luxI</i> and <i>luxR</i> homologues	N-Acyl homoserine lactones	<ul style="list-style-type: none"> • Quorum sensing (also mediated by a second system using HMAQ) • Upregulate transcription of genes simultaneously within a bacterial population involved in colonization, longer survival and higher LD₅₀ • Regulation of siderophore synthesis
<i>BLF1</i>	<i>Burkholderia</i> lethal factor 1	<ul style="list-style-type: none"> • Glutamine deamidase, similar to <i>Escherichia coli</i> cytotoxic necrotizing factor • Irreversibly interferes with initiation of translation by inactivating EIF4A and thereby inhibiting recruitment of 40S ribosomal subunit and protein synthesis • Cell cytoskeleton alteration and cell death. Concentrations as low as 2.5×10^{-7} M can cause cell death with molecular turnover (a measure of enzymatic efficiency) like that of ricin
Multiple genes upregulated in tandem	Morphotype switching	<ul style="list-style-type: none"> • Seven morphotypes, wrinkled type 1 predominates • Strain differences in colony morphology phenotypically lead to changes in biofilm production, secreted enzymes and motility, hence influencing intracellular survival, lethality and persistence

Figure 63: Sélection de facteurs de virulence de *B. pseudomallei* (d'après Wiersinga et al. 2018)

Toutes ces caractéristiques bactériennes mises à la suite contribuent à faire de *B. pseudomallei* une bactérie singulière. C'est tout naturellement que l'intérêt pour ce bacille a recommencé à émerger au début des années 2000, soit près d'un siècle après sa découverte, à la faveur d'un classement par le CDC sur la liste des agents de classe B. En France, la bactérie est classée agent infectieux de classe 3. *B. pseudomallei* est en effet considéré comme un agent possible de guerre biologique et susceptible d'être un agent de bioterrorisme (62).

Cependant bien que des progrès notables aient été accomplis dans la compréhension de la maladie depuis une vingtaine d'années, la mélioïdose reste une maladie complexe dont les mécanismes de pathogénèse restent relativement méconnus.

4. Physiopathologie

a. Mode de contamination

Il existe 3 modes de contamination de la mélioïdose :

- Inoculation transcutanée. C'est sans doute la porte d'entrée la plus courante, elle se fait par le biais de plaies cutanées ou d'excoriations qui vont être contaminées par le contact avec le sol ou de l'eau contaminée. C'est le cas pour des expositions professionnelles (riziculteurs, éleveurs, militaires..) ou des expositions accidentelles.
- Inhalation de poussières contaminées ou d'aérosols de l'environnement. Historiquement ce mode de contamination a été mis en évidence avec les équipages d'hélicoptères lors de la guerre du Vietnam. C'est sans doute une voie de contamination sous-estimée. En effet, il existe une forte corrélation entre la saison des pluies et les contaminations par voie aérienne : la mousson créerait les conditions à l'aérosolisation de la bactérie depuis le sol et le vent permettrait la diffusion des bactéries aérosolisées. De l'ADN du bacille a en effet été détecté dans l'air filtré (58). Cette voie d'entrée semble également plus corrélée avec les formes les plus graves de la maladie.
- Ingestion. Elle est peu fréquente pour l'Homme, c'est essentiellement le cas pour les contaminations animales. Elle survient par ingestion de boissons ou de nourriture contaminées. Elle peut aussi survenir lors de catastrophes ou d'expositions accidentelles (tsunami de 2004, inondations...).

À côté de ces modes de contamination majeurs, il existe d'autres voies de contamination anecdotiques telles que nosocomiales (milieu hospitalier, contamination en laboratoire), sexuelles, ou des contaminations mère-enfant que ce soit par le biais de l'allaitement ou transplacentaire (58). Ces modes de contamination interhumaines restent toutefois exceptionnelles et il est important de noter que la mélioïdose n'est pas une maladie contagieuse.

b. L'infection

Quelque soit la voie d'entrée, la bactérie va pénétrer et se diviser dans les cellules de la muqueuse ou de la peau lésée, avant de se propager aux autres types de cellules (58).

L'attachement aux cellules épithéliales et l'invasion

Les pili de type IV jouent un rôle majeure dans l'adhésion aux cellules épithéliales. Les flagelles grâce à la fonction de motilité rendent possible le contact mais ne constituent pas une adhésine majeure pour les cellules de mammifères. D'autres adhésines (Boa) sont nécessaires pour renforcer l'adhérence cellulaire. De multiples effecteurs du T3SS (notamment BopE) agissant comme une seringue moléculaire sont capables d'injecter directement dans le cytoplasme de la cellule hôte des toxines afin de provoquer un réarrangement du cytosquelette d'actine provoquant un renflement de la membrane afin de faciliter l'invasion cellulaire. D'autres TSS comme T5SS semblent également jouer un rôle dans le processus d'attachement. Au contraire la capsule ne semble pas jouer de rôle décisif dans l'attachement aux cellules épithéliales.

Des facteurs membranaires de l'hôte jouent également un rôle dans l'attachement épithélial. Certains récepteurs couplés aux protéines G présents dans plusieurs types de cellules favorisent l'invasion cellulaire et la dissémination de *B. pseudomallei*.

La survie intracellulaire et la réplication

Le BW peut envahir et se répliquer à l'intérieur de nombreuses cellules qu'elles soient phagocytaires ou non, provoquant par la suite la destruction de ces cellules et la propagation du germe aux cellules voisines, ce qui va se manifester par une symptomatologie plus ou moins aiguë selon les tissus.

Après internalisation dans les vésicules d'endocytose, certains T3SS sont indispensables à l'échappement de la bactérie des vésicules d'endocytose après leur fusion avec les lysosomes. En outre un inhibiteur de protéase à sérine périplasmique (écotine) est impliqué dans la résistance à la dégradation par les enzymes lysosomales permettant la survie dans le milieu acide des phagosomes le temps que la bactérie puisse s'échapper vers le cytoplasme.

Les bacilles ayant survécus vont se retrouver dans le cytoplasme des cellules phagocytaires afin de s'y multiplier activement sans déclencher de réponse de la cellule, jusqu'à finir par submerger le macrophage. Il semble cependant que les macrophages

activés par l'IFN- γ sont plus efficaces pour éradiquer le bacille grâce à une activation accrue de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). En effet, la lyse bactérienne est principalement permise par des espèces réactives de l'azote et de l'oxygène. Par conséquent, la bactérie va tenter d'inhiber la production d'iNOS. *B. pseudomallei* possédant en outre des enzymes dégradant les espèces réactives de l'oxygène, lui conférant une certaine résistance au stress oxydatif.

Outre la survie intracellulaire, les T3SS permettent également la mobilité à l'intérieur des cellules en détournant les microfilaments d'actine, en plus de la cytotoxicité et de la dissémination intercellulaire.

L'évasion de l'autophagie et la lyse cellulaire

Dans certains cas *B. pseudomallei* peut déclencher l'autophagie de la cellule infectée avant de s'échapper de la cellule par le biais de facteurs de virulence dont les T3SS (58). Les mécanismes exactes restent méconnues. La cytotoxicité vis à vis des cellules va dépendre des souches bactériennes : certaines souches vont provoquer l'apoptose des macrophages, d'autres la pyroptose. La lyse des macrophages pourrait constituer un mécanisme d'échappement pour *B. pseudomallei* une fois qu'un seuil de bactéries a été atteint. Enfin, il est suspecté que la bactérie va retarder l'apoptose des neutrophiles infectés favorisant la survie et la propagation bactérienne.

Propagation intercellulaire

Le principal facteur de mobilité intracellulaire de *B. pseudomallei* reste le réarrangement des filaments d'actine (grâce à BimA) sur laquelle la bactérie va se fixer. La bactérie va induire des protubérances membranaires de la cellule hôte vers les cellules voisines lui facilitant l'invasion des cellules adjacentes (58).

Le principal moyen de propagation intercellulaire reste la fusion cellulaire. Les T6SS sont indispensables à la fusion cellulaire. Cette fusion va déboucher sur la formation de cellules géantes multi-nucléées (MNGC). Ces MNGC sont un moyen de se disséminer tout en échappant au système immunitaire. Des T3SS sont également impliqués dans la formation des MNGC. Par la suite, la lyse ultérieure de ces MNGC va laisser des plaques c'est à dire une zone entourée d'un anneau de cellules fusionnées qui pourront servir de

refuge au bacille à des fins de réplication ultérieure ce qui peut conduire à une infection latente ou chronique.

En outre, *B. pseudomallei* peut aussi gagner la circulation sanguine pour se propager provoquant une bactériémie. Le bacille peut également infecter les cellules dendritiques, induire leur maturation puis après la translocation de ces derniers vers les organes lymphoïdes secondaires, pourront contribuer à disséminer la bactérie vers le système lymphatique.

Dissémination secondaire

La propagation secondaire est la faculté d'un micro-organisme à disséminer hors de son foyer d'infection primaire, faculté que possède *B. pseudomallei*. La mélioïdose respiratoire est souvent la manifestation initiale de la maladie conduisant parfois à une propagation bactériémique vers d'autres sites tels que la prostate, le foie, la rate, les reins ou le SNC.

Ce mécanisme a été démontré dans un modèle animal et faciliterait notamment l'invasion des cellules du système nerveux central à la suite d'une infection pharyngée ou nasale (58).

Il semble que les T3SS, les T6SS et le polysaccharide capsulaire sont des facteurs de virulence clés dans la mélioïdose respiratoire et permettent sa dissémination vers d'autres sites.

Latence ou persistance de l'infection

Une des particularités de la mélioïdose est de pouvoir rester latente pendant de nombreuses années avant qu'un développement actif de la maladie ne se produise à la faveur d'une immunodépression par exemple. *B. pseudomallei* est en effet capable de rester en dormance pendant plus de 20 ans tout en échappant au système immunitaire (58). La possibilité pour le bacille de se cacher dans le noyau des cellules est établie et pourrait servir de site de refuge. Il a été en tout cas démontré chez des patients ayant eu une mélioïdose aiguë des années auparavant, que des titres élevés d'anticorps subsistent ce qui suggère malgré tout une persistance et une exposition continue à la bactérie (58). Quoiqu'il en soit, les mécanismes de cet échappement aux défenses de l'hôte restent inconnus.

On sait en revanche que certains facteurs de persistance ont été identifiés tels que des systèmes de toxine-antitoxine (antitoxine composé d'un ARN non codant du gène de la toxine), des enzymes métaboliques et des mutations favorisant l'adaptation. Lors des phases de dormance ou de croissance lente, les antitoxines vont s'opposer à la synthèse des toxines qui ne sont pas nécessaires. Des souches mutantes peuvent persister à la pression de sélection des antibiotiques ou de celle des défenses de l'hôte. En effet lors d'un même épisode infectieux plusieurs génotypes de *B. pseudomallei* ont été isolés, ce qui démontre la capacité d'adaptation à l'hôte de certaines souches qui vont réguler négativement les déterminants de virulence qui sont immunogènes et vont supprimer les voies impliquées dans la survie environnementale. Au final, les souches isolées d'une infection persistante ou récurrente présentent des changements adaptatifs cruciaux qui favorisent la persistance bactérienne, que ce soit par le biais de la réduction du génome, de l'expression différentielle du génome ou de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques (58).

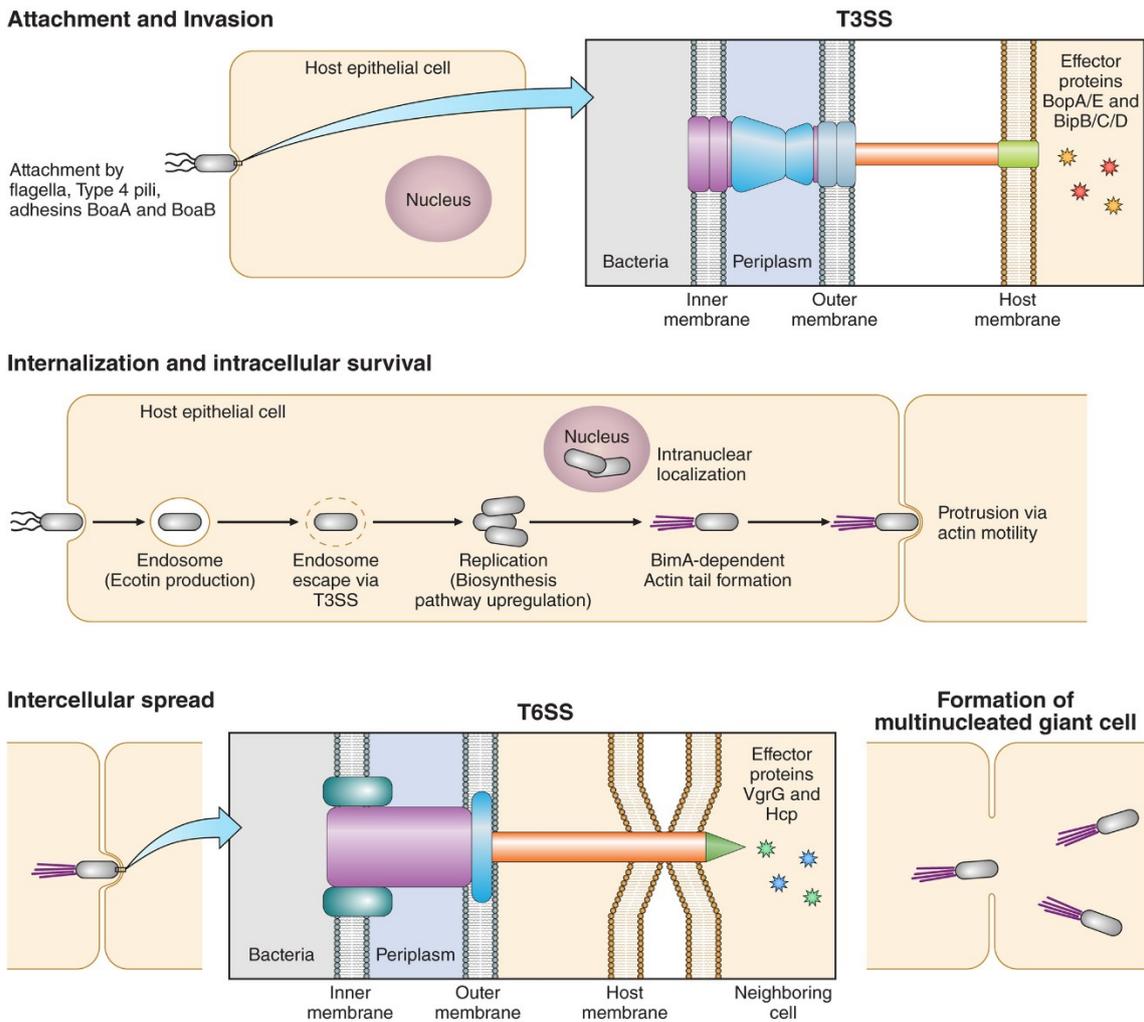


Figure 64: Résumé des étapes d'invasion et de dissémination de *B. pseudomallei* (d'après Gassiep et al. 2020)

c. La réponse immunitaire de l'hôte

Étant donné que la plupart des patients qui développent la mélioïdose présentent au moins un facteur de risque, cela suggère que le déclenchement de la maladie ainsi que son évolution (aiguë, chronique, latente ou asymptomatique) est fortement conditionnée par le statut immunitaire et la réponse de l'hôte. Par exemple des variants génétiques du TNF ou de récepteurs de reconnaissance de motif moléculaire (PRR) tels NOD2 ou TLR (4 et 5) sont associées à des formes graves de la maladie (58).

Réponse de l'immunité innée

Des antigènes bactériens de *B.p* vont déclencher la voie du complément mais l'action de ce dernier est entravé par les polysaccharides de la capsule. De plus, la capsule ainsi que le

LPS vont conférer à la bactérie une résistance envers les peptides antimicrobiens cationiques tels les défensines, favorisant sa survie dans le sérum et à l'intérieur des cellules phagocytaires.

L'activation des TLR (2, 4 et 5) par des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) tels le LPS ou la flagelline, va déclencher une réponse immunitaire inflammatoire. La transduction du signal depuis les TLR se fait notamment via MyD88. La production de cytokines pro-inflammatoires conduit au recrutement, au niveau du site d'infection, de cellules immunitaires tels les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes. Les neutrophiles activés jouent un rôle crucial dans le confinement initial de la bactérie. En effet les neutrophiles sont capables de détruire efficacement *B.p*, contrairement aux macrophages qui sont inefficaces pour éliminer *B.p* opsonisé, sauf s'ils sont pré-activés par l'IFN- γ (62). De plus, les neutrophiles sont capables d'éliminer les bactéries extracellulaires via la nétose (mort cellulaire du neutrophile libérant des pièges extracellulaires composés d'ADN et de protéines visant à éliminer les pathogènes) et favorisent la génération indirecte de la réponse cytokinique de l'hôte. Enfin il est connu que la fonction phagocytaire des neutrophiles est susceptible d'être réduite chez les patients âgés ou chez les diabétiques, ce qui peut expliquer la susceptibilité de ces populations à la mélioïdose (62).

Des variants structuraux du LPS de *B.p* peuvent atténuer la signalisation des TLR. Une régulation négative de MyD88 favorise la sensibilité à la mélioïdose en diminuant le recrutement et l'activation des neutrophiles.

Au niveau intracellulaire, l'échappement de *B.p* du phagosome va activer les récepteurs NOD, déclenchant la formation de l'inflammasome. La caspase 1 est activée débouchant sur une pyroptose rapide. En outre, l'activation de la caspase 1 libère de l'IL-1 β et de l'IL-18, qui sont toutes deux augmentées chez les patients atteints de mélioïdose septique. L'IL-18 contribue à l'induction de l'IFN- γ ayant un effet protecteur contre l'infection par *B.p*. La production d'IFN- γ active les lymphocytes T et les cellules NK. Au contraire l'IL-1 β semble jouer un potentiel rôle délétère en raison du recrutement excessif de neutrophiles, pouvant occasionner des dommages tissulaires. Cette interaction favorise la croissance bactérienne intracellulaire, les lésions tissulaires et l'inhibition de la production d'IFN- γ .

Réponse de l'immunité adaptative

L'immunité cellulaire est primordiale pour le contrôle et l'évolution de la mélioïdose et pour l'élimination de B.p. À ce titre les lymphocytes T CD4 sont nécessaires pour permettre le changement d'isotype des lymphocytes B ainsi que pour l'activation des macrophages et de lymphocytes CD8. Ceci est particulièrement démontré avec les taux sanguins des survivants de la mélioïdose qui présentent des niveaux élevés de CD4 et CD8, alors qu'une diminution de ces populations lymphocytaires est liée à un plus grand taux de mortalité (58). Paradoxalement, malgré l'importance des populations lymphocytaires dont les CD4, le SIDA ne semble pas être un facteur de risque de mélioïdose ou de formes graves de la maladie (89). Les patients VIH+ conservent en effet la capacité de phagocytose bactérienne et de destruction intracellulaire qui est primordial dans la mélioïdose (58).

L'afflux de cellules immunitaires sur le site d'infection (neutrophiles, macrophages et lymphocytes) au contact des MNGC contenant des bactéries intracellulaires, va aboutir à la formation de granulomes dans un contexte d'inflammation nécrosante aiguë (58). Comme pour la tuberculose, la formation de granulome est une tentative du système immunitaire de contenir l'infection. Mais contrairement à la tuberculose pour laquelle la dynamique des granulomes a été bien étudiée, la formation des granulomes dans la mélioïdose n'est pas aussi bien établie. On sait en revanche que ces granulomes sont une source de bactéries « dormantes » pouvant conduire, lors de conditions propices, à une réactivation bactérienne dans le cas des infections latentes ou persistantes.

Des études sur des modèles animaux ont cependant montré que la déplétion des lymphocytes T et NK n'entrave pas le contrôle bactérien, suggérant une redondance des mécanismes de défense. Il semble au vu des données actuelles, sous réserve d'extrapolation à l'Homme, que les lymphocytes T ne soient nécessaires qu'à un stade tardif de l'infection et pourraient jouer un rôle plus important pendant la phase de stimulation induite par l'antigène que par les cytokines (58). Le rôle des sous-populations de lymphocytes T n'est pas connu.

La réponse inflammatoire

Une réponse inflammatoire consécutive à l'infection par B.p est un mécanisme protecteur anti-bactérien. Cependant, une dysrégulation de la réponse immunitaire induite par les cytokines peut entraîner une inflammation excessive potentiellement mortelle. Des taux

élevés de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IFN- γ , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18 ont été observés chez des patients atteints de mélioïdose et sont souvent corrélés à une issue fatale. C'est surtout le cas pour IL-6 et IL-18 qui sont considérées comme des facteurs prédictifs de mortalité (58).

Au final, l'immunité de la mélioïdose est complexe et de nombreuses inconnues demeurent. On retiendra essentiellement au vu de la littérature scientifique contemporaine que la mélioïdose aiguë résulte d'une réponse innée inefficace, montrant que les premiers stades de l'infection sont cruciaux pour contrôler l'évolution de la maladie. On retiendra le rôle des neutrophiles, qui sont indispensables mais qui peuvent occasionner des dommages tissulaires s'ils sont stimulés en trop grand nombre. Ensuite l'immunité adaptative Th1 contribue à la prévention et à l'éradication efficace de la mélioïdose (62). Enfin un emballement cytokinique est un mauvais pronostic pour l'évolution de la mélioïdose, comme dans de nombreuses autres maladies, et va être associé à des dommages tissulaires et des défaillances d'organes.

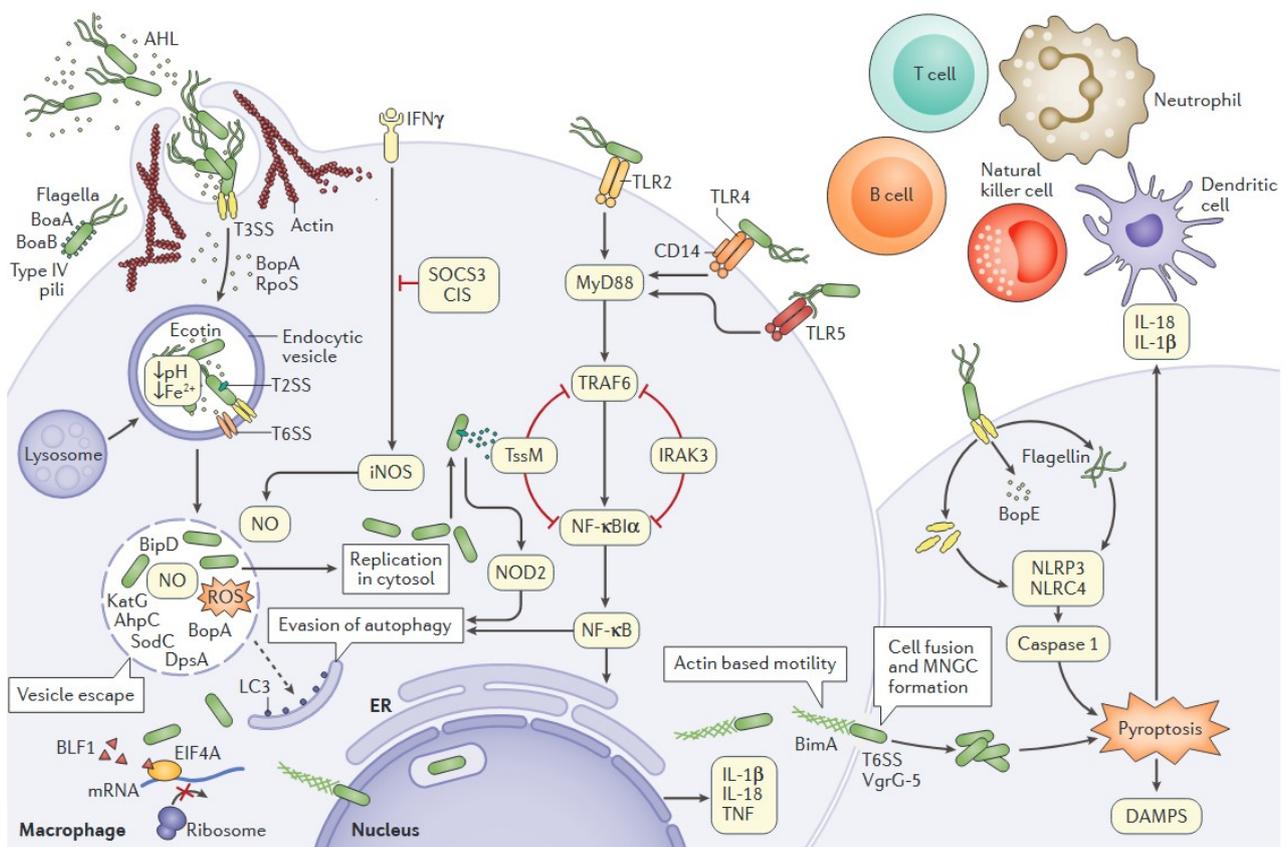


Figure 65: Représentation schématique simplifiée de l'interaction hôte-pathogène et de la physiopathologie de la mélioïdose (d'après Wiersinga et al. 2018)

5. Clinique

Le retentissement clinique de la mélioïdose est extrêmement polymorphe et peut prendre de nombreuses formes. La mélioïdose est d'ailleurs souvent surnommée la grande imitatrice (« the great mimicker ») (51). La diversité des manifestations cliniques, la sévérité et l'issue de la maladie dépendront de l'interaction hôte-pathogène découlant de la présence de facteurs de risque du patient, de l'inoculum bactérien et de la porte d'entrée, ainsi que de la présence de facteurs de virulence de la souche de *B. pseudomallei*. Les manifestations cliniques vont d'abcès cutanés au site d'infection sans développement systémique, à une bactériémie souvent fatale. Il est important de noter que l'exposition à *B. pseudomallei* n'entraîne pas nécessairement une infection : environ une exposition associée à une séroconversion sur 4600 entraîne une mélioïdose clinique (62). La mélioïdose clinique se distingue par quatre caractéristiques (83) :

- la sévérité de la maladie : le taux de létalité des formes aiguës est important notamment dans les formes bactériémiques (plus de 70%)
- une expression clinique très protéiforme
- de multiples localisations possibles de la maladie (développement d'abcès dans de nombreux organes)
- une tendance aux rechutes (même si l'exemple australien démontre qu'un traitement bien conduit peut voir le taux de rechute tomber autour de 10 %)

Cliniquement, on peut distinguer différentes formes de la mélioïdose : les formes aiguës le plus souvent pulmonaire mais aussi septicémiques ; des formes subaiguës qui consistent en des abcès de divers organes ou en des infections localisées ; des formes chroniques débilitantes ; des formes latentes ou asymptomatiques.

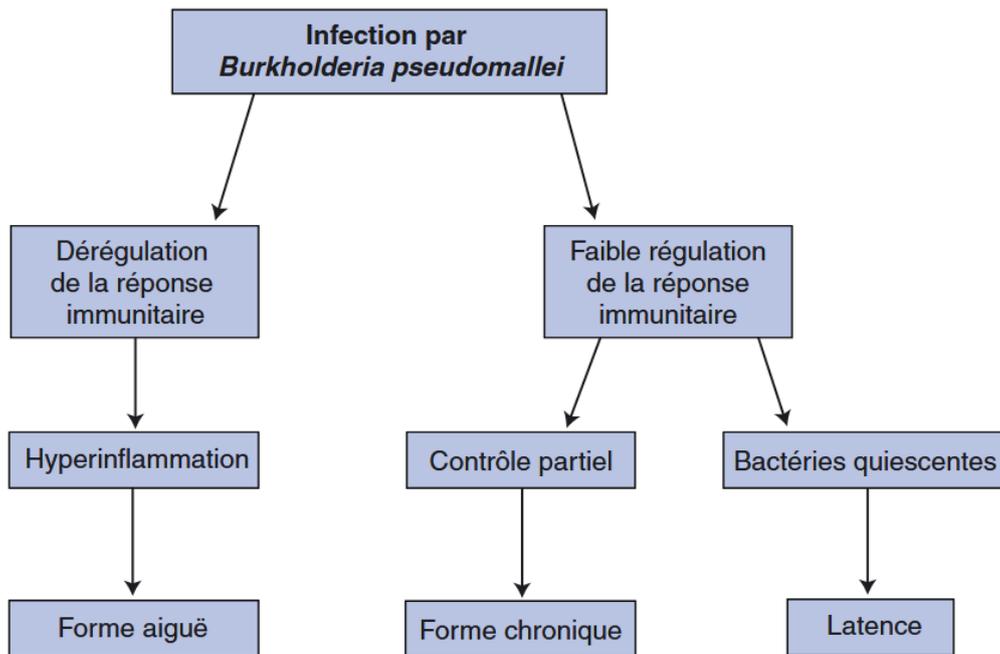


Figure 66: Expression clinique de la mélioïdose suivant la réponse immunitaire de l'hôte (tiré de Buisson et al. 2009 ; adapté de Gan 2005)

a. Formes Aiguës

Environ 85 % des patients présentent une infection aiguë, définie par des symptômes survenant depuis moins de deux mois. La période d'incubation des formes aiguës de la mélioïdose est en moyenne de 9 jours, allant de 1 à 21 jours. Cependant une forme grave de la maladie peut survenir avec une incubation plus courte lors d'inhalation ou plus rarement d'ingestion d'eau contaminée, ce qui a été bien décrit lors du tsunami en Asie de 2004 (90), et qui est plus fréquent chaque année lors de la saison des pluies (d'octobre à avril en Australie) (63). Des données démontrent que des chutes de pluie dans les deux semaines qui ont précédés le développement de la mélioïdose constituent un facteur de risque indépendant de sévérité de pneumonie, de choc septique et de décès (62).

forme pulmonaire aiguë

La pneumonie aiguë sévère est la manifestation clinique la plus fréquemment rapportée, avec un taux de prévalence variant entre 51 et 61 % (62).

Les symptômes de la bronchopneumonie sont très peu spécifiques, on note cependant généralement : une hyperthermie, une dyspnée, une toux productive et des crachats purulents voire des hémoptysies, des douleurs thoraciques, débouchant parfois sur un

syndrome de détresse respiratoire aigu. On remarque également souvent la présence d'un épanchement pleural associé à la pneumonie (68). La présence d'abcès pulmonaire unique ou multiples est parfois présente avec des empyèmes. D'autres signes plus diffus sont présents comme de fortes douleurs abdominales, des diarrhées/constipations, des douleurs articulaires, des céphalées, des confusions. Des atteintes ganglionnaires sont parfois relevés faisant penser à la tuberculose.

Une bactériémie est fréquemment associée à la pneumonie et est présente chez 55 à 74 % des patients atteints de pneumonie (62). Des abcès viscéraux sont aussi fréquemment présents et témoignent d'une dissémination.

Au niveau radiologique, cette pneumonie aiguë révèle des infiltrats alvéolaires diffus, souvent bilatéraux, ainsi que des images d'excavations faisant penser à des cavernes tuberculeuses (63). Des images nodulaires ou la formation d'abcès sont également observables à l'imagerie. Enfin un épanchement unilatéral étendu ou du lobe supérieur est souvent présent.

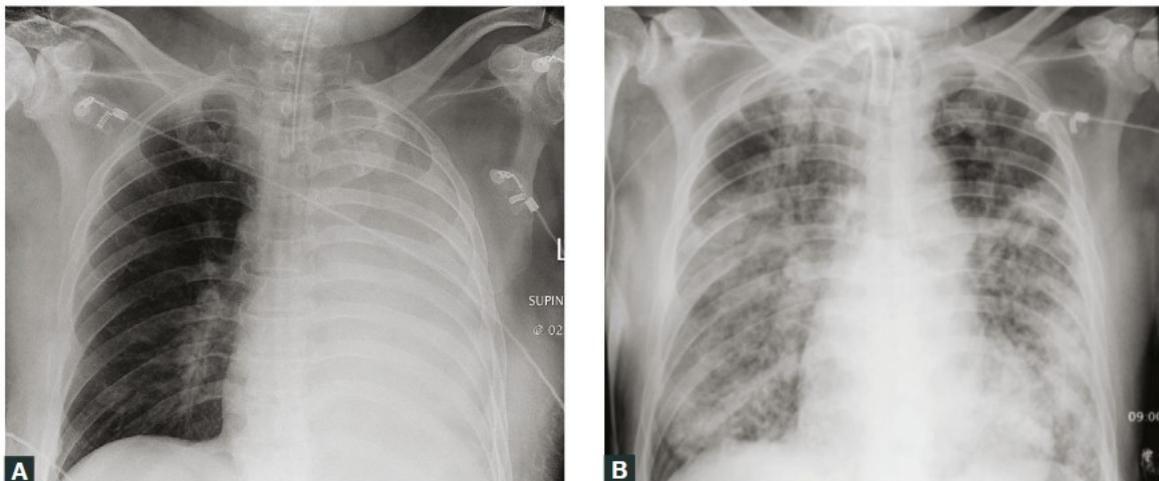
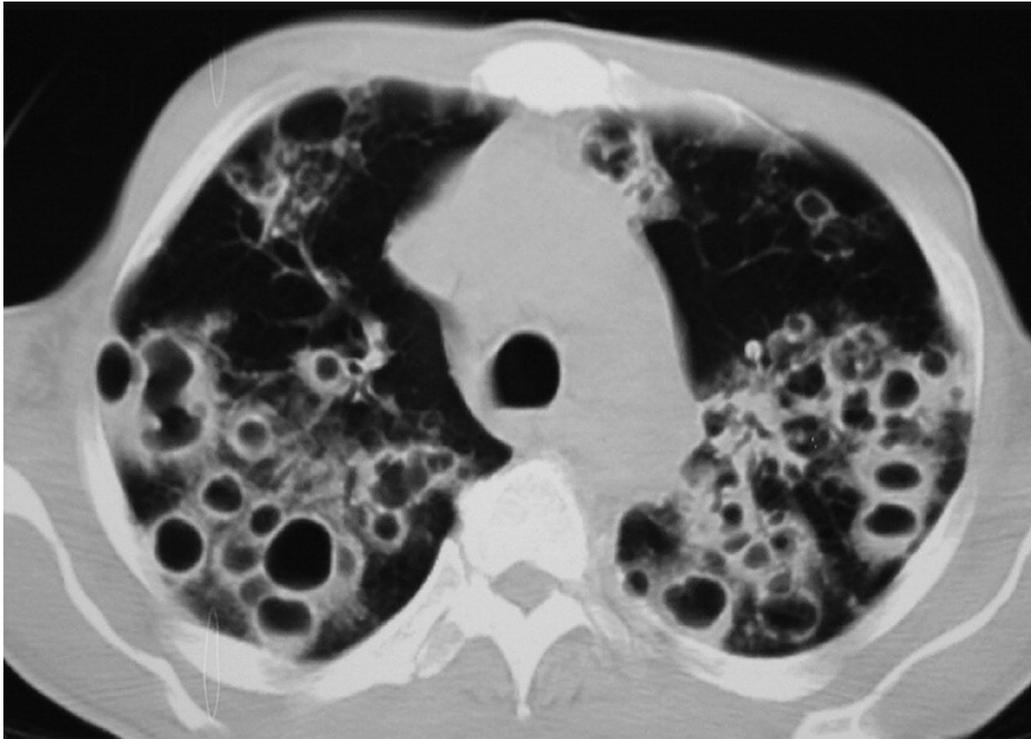


Figure 67: A. Radiographie thoracique d'un homme aborigène de 54 ans, atteint d'un diabète de type 2 mal contrôlé, montrant un épanchement complet du poumon gauche nécessitant une intubation dès la présentation. B. Radiographie thoracique de suivi réalisée à l'hôpital le 28e jour, montrant une mélioïdose pulmonaire aiguë progressive avec infiltrats alvéolaires bilatéraux étendus. (d'après Chakravorty et al. 2019)

Le diagnostic différentiel se fait avec une pneumonie communautaire aiguë ou une tuberculose.



*Figure 68: Patient masculin de 42 ans, atteint d'un diabète et présentant fièvre et toux grasse. Un scanner axial montre de nombreuses cavités à parois fines dans les deux poumons. Le patient est finalement décédé d'une insuffisance respiratoire. Une hémoculture a isolé *B. pseudomallei* (Lim et al. 2010, Radiological manifestations of melioidosis)*

forme septicémique

Une bactériémie à l'admission survient chez 40 à 60 % des patients diagnostiqués avec une mélioïdose, et un choc septique survient dans environ 20 % à 34 % des cas (58,62,63). Parfois la bactériémie précède la pneumonie. Mais dans tous les cas, l'association des deux est majoritaire et les deux tableaux cliniques sont souvent associés et complémentaires.

La dissémination de la bactérie aux organes internes est fréquente. Tous les organes peuvent être touchés, c'est fréquemment le cas de la rate, la prostate (fréquent en Australie), le foie et les reins. On retrouve également des localisations au niveau du SNC consécutivement à une dissémination hémotogène intracérébrale formant des abcès cérébraux ou une encéphalomyélite qui sont plus rares mais très graves. Peuvent survenir des ostéomyélites, des arthrites septiques, des atteintes ostéoarticulaires, des abcès de multiples organes tels le scrotum, le péricarde, la sphère ORL, la parotide, une masse médiastinale, des abcès cutanées.

La symptomatologie de la forme septicémique est souvent brutale avec un syndrome fébrile évoluant depuis quelques jours, une AEG marquée, des signes d'un foyer localisé notamment pulmonaire, une tachycardie, une hypotension, des douleurs thoraciques. Rapidement des défaillances d'organes apparaissent notamment une insuffisance respiratoire et rénale avec une oligoanurie (68). Si une prise en charge adaptée en soins intensifs n'a pas lieu rapidement, une aggravation vers un choc septique et une défaillance multiviscérale est irrémédiable, avec une issue quasi-systématiquement fatale.

Biologiquement, les marqueurs inflammatoires sont très fortement augmentés, et la présence d'une « tempête cytokinique » est un mauvais pronostic.

À l'imagerie, des nodules et des abcès multiples siégeant dans plusieurs organes seront mis en évidence au scanner pouvant parfois évoquer une miliaire tuberculeuse.

Des hémocultures sont réalisées et généralement un traitement probabiliste est entamée le temps de l'identification du germe. La létalité de la forme aiguë reste élevée de 15 % environ en Australie jusqu'à 50 % dans les pays d'Asie du Sud (58,62,63).

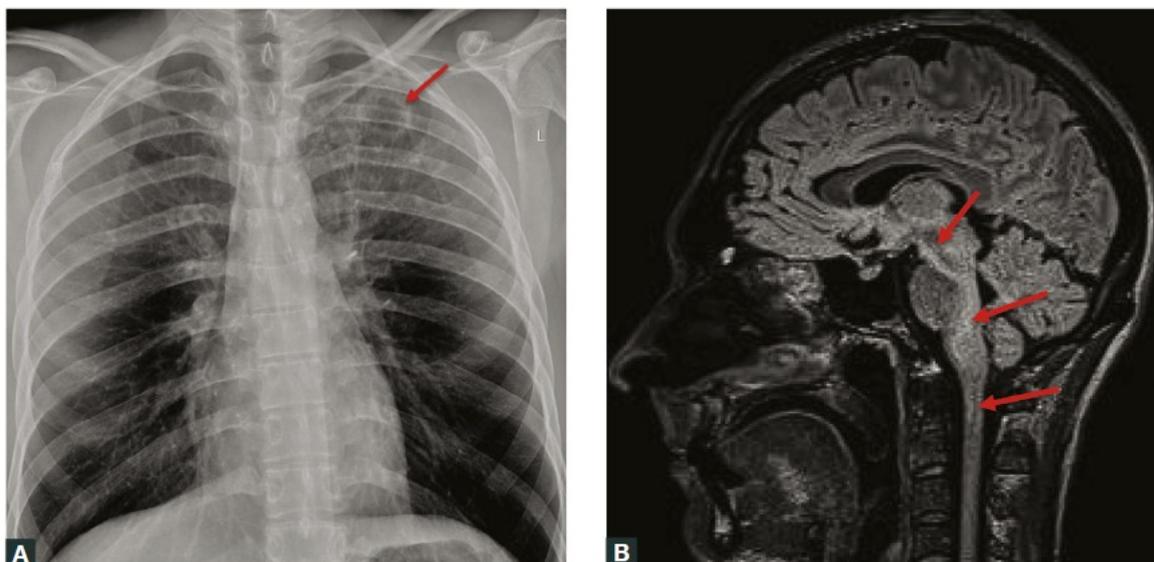


Figure 69: A. Radiographie thoracique montrant une lésion kystique cavitante au niveau de l'apex du poumon gauche, entourée d'opacités périlobovasculariales réticulaires et nodulaires ; B. IRM sagittale pondérée en T2 montrant un signal élevé au niveau du mésencéphale, du pont, des pédoncules cérébelleux moyens, du cervelet, de la moelle et de la moelle cervicale supérieure, ainsi qu'un rehaussement leptoméningé. Le patient est un éleveur australien âgé de 30 ans, diagnostiqué de mélioïdose pulmonaire avec un choc septique et une atteinte cérébrale ayant nécessité des semaines d'hospitalisation (d'après Chakravorty et al. 2019)



Figure 70: Scanner coronal d'un patient caucasien de 62 ans présentant un important abcès prostatique suite à un récent séjour en Thaïlande ayant entraîné une mélioïdose aiguë disséminée (Chakravorty et al. 2019)

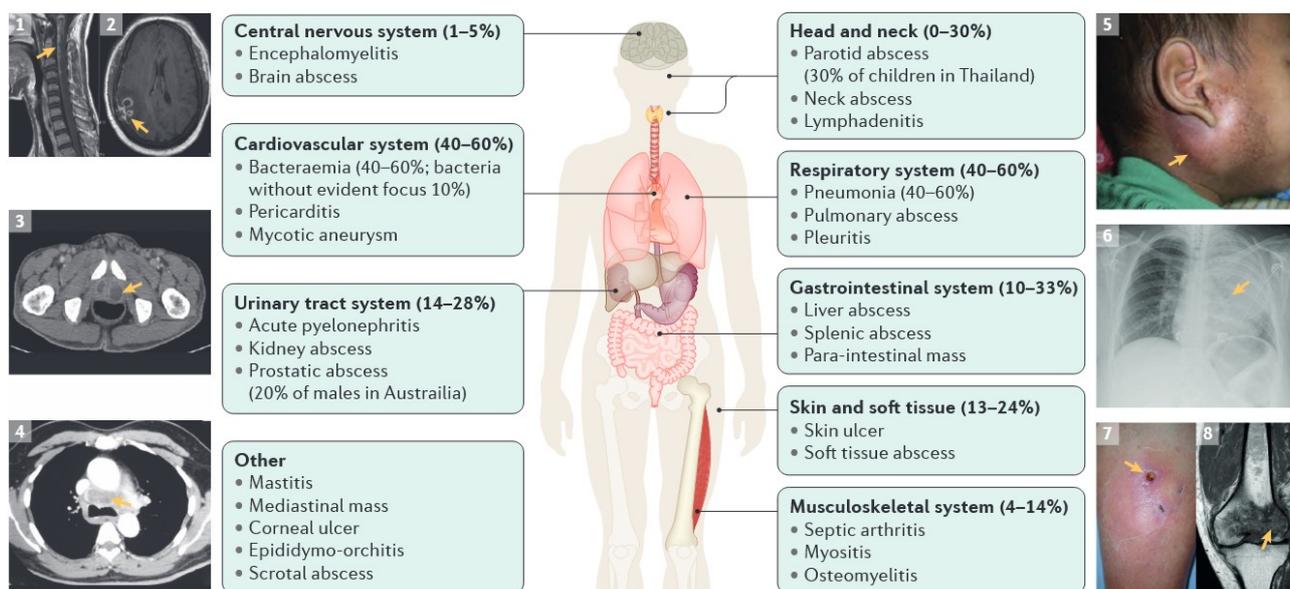


Figure 71: Manifestations cliniques de la mélioïdose avec la fréquence d'atteinte par organes (Wiersinga et al. 2018)

Bien qu'on retrouve souvent les mêmes tableaux cliniques peu spécifiques dans les pays endémiques, il existe une variation de la fréquence de certaines atteintes organiques selon les pays qui peuvent s'expliquer par des différences de souches ainsi que peut-être par des interactions hôte-pathogène différentes selon l'ethnie des patients. C'est le cas des abcès prostatique très répandus en Australie (environ 20 %) alors qu'ils constituent moins de 1 % des cas dans les pays asiatiques.

Clinique	Hôpital Royal Darwin (1989-99) (331 cas)	Hôpitaux thaïlandais (1978-85) (686 cas)
Pneumonie, pleurésie	58 %	45 %
Génito-urinaire	19 %	7 %
Tissus mous	17 %	13 %
Infections neurologiques/abcès cerveau	4 %	3 %
Rate (abcès)	4 %	2 %
Foie (abcès)	2 %	7 %
Forme intra-abdominale	3 %	5 %
Prostate (abcès)	18 %	0,3 %
Parotide (abcès)	-	2 %
Os, articulation	4 %	5 %
Bactériémie	46 %	58 %
Mortalité	19 %	38-61 %

Tiré de microbes-edu.org ; données d'après *Cheng et al.* 2005

On constate des différences d'atteintes entre les patients adultes et les enfants, avec des abcès de la parotide et des infections de la peau et des tissus mous plus fréquemment rencontrés chez les enfants notamment en Asie (Cambodge, Vietnam). De même chez les enfants Australiens, la mélioïdose cutanée primaire représente environ 50 % des manifestations cliniques alors qu'ils ne sont que 20 % à développer une pneumonie et 16 % une bactériémie. En revanche les infections du SNC peuvent représenter jusqu'à 30 % des cas chez les enfants australiens contre 4 % chez les adultes (62).

b. Formes Subaiguës

Les formes subaiguës sont représentées par des formes suppurées de la peau ou des parotides voire des atteintes cutanées. Elles peuvent toucher n'importe quel organe mais contrairement aux formes aiguës, il n'y a pas ou peu de retentissement systémique. On retrouve principalement les parotidites suppurées souvent unilatérales chez l'enfant, qui représentent environ 38 % des cas de mélioïdoses chez les enfants en Thaïlande (83,91). Ces mélioïdoses parotidiennes de l'enfant sont en fait fréquentes dans toute l'Asie du Sud-Est et particulièrement autour du bassin du Mékong, alors qu'elles sont pratiquement inexistantes

en Australie, preuve encore de la différence d'atteintes et de localisations de l'infection selon les régions.

Les complications possibles sont la formation d'abcès, la paralysie faciale, mais elles peuvent bien entendu évoluer vers une forme aiguë en provoquant une bactériémie et/ou une ostéomyélite avec arthrite septique.

Le pronostic sous antibiothérapie appropriée et drainage chirurgical est généralement favorable (91).



Figure 72: à gauche, parotidite suppurée fistulisée à la peau ; à droite, parotidite aiguë unilatérale (clichés du Dr Bisayher, hôpital Mahosot à Vientiane, Laos ; Tiré de Buisson et al. 2009)

Sont également retrouvées dans les formes subaiguës, des atteintes cervicales ou des lymphadénites, ainsi que des abcès de la peau ou des tissus mous.

c. Formes Chroniques

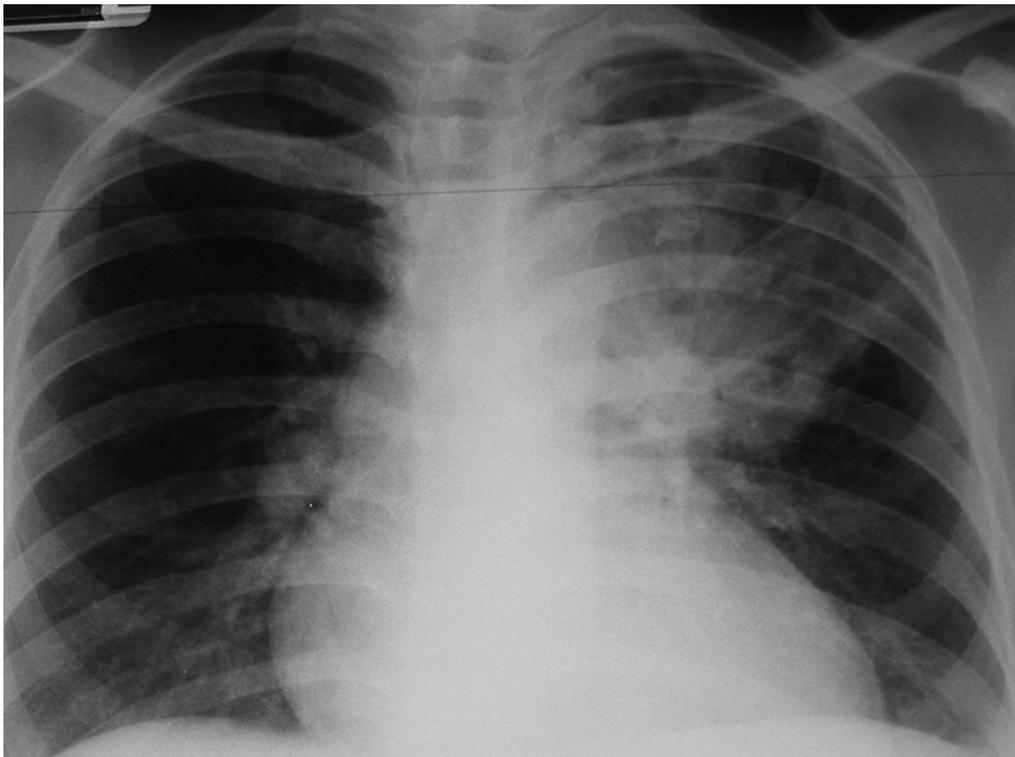
On définit les formes chroniques de la mélioïdose lorsque les symptômes durent depuis plus de 2 mois. Les formes chroniques représentent environ 12 % des cas de mélioïdose (63). Le poumon reste comme pour les formes aiguës, le premier organe cible.

forme pulmonaire

Très majoritairement, l'expression clinique est une forme pulmonaire d'évolution progressive engendrant fièvre, AEG, perte de poids et toux productive.

À l'imagerie, la radiographie thoracique révèle le plus souvent une atteinte des lobes supérieurs des poumons (essentiellement des infiltrats ou des lésions cavitaires) lentement progressive pouvant facilement évoquer un diagnostic de TB (62,63).

La confusion entre ces deux entités est d'ailleurs très fréquente chez les cliniciens, y compris dans les régions d'endémie de la mélioïdose, et de nombreux cas sont décrits dans la littérature spécialisée. Il faut dire que ni les symptômes qui évoquent le dépérissement présent dans la TB, ni l'imagerie ne permettent de distinguer les deux infections. Cependant, dans la mélioïdose pulmonaire chronique, la résolution est moins susceptible d'entraîner des cicatrices et des calcifications. De plus, la présence d'adénopathies hilaires est rare dans la mélioïdose et est plus susceptible d'orienter vers une tuberculose dans les régions d'endémicité (62).



*Figure 73: Patient masculin de 72 ans atteint d'insuffisance rénale chronique et présentant toux grasse et perte de poids. La radiographie thoracique montre un épanchement du lobe supérieur gauche avec cavitation, confirmée par scanner. Un diagnostic provisoire de tuberculose pulmonaire a été posé en attendant les résultats de la culture. La culture des expectorations a isolé *B. pseudomallei* (d'après Lim et al. 2010, Radiological manifestations of melioidosis)*

Un autre diagnostic différentiel possible de la mélioïdose pulmonaire chronique est la sarcoïdose. La confusion entre ces deux pathologies reste possible et la mise sous corticothérapie d'une mélioïdose pulmonaire incorrectement diagnostiquée comme sarcoïdose, peut avoir des conséquences rapidement désastreuses.

Le diagnostic correctement posé, un traitement bien conduit de la forme pulmonaire chronique de mélioïdose est généralement résolutif. Le pronostic des formes chroniques est en effet meilleur que celui des formes aiguës (63).

infection cutanée

Plus rarement, la mélioïdose chronique peut prendre la forme d'une infection cutanée non cicatrisante (63), qui à la suite d'un mauvais diagnostic est restée insensible à plusieurs cures d'antibiotiques.

d. Formes Latentes

Les formes latentes représentent environ 4 % des cas de mélioïdose (62,63). Elles sont causées par la réactivation de bactéries quiescentes qui à la suite d'un événement immunitaire (immunodépression, corticothérapie prolongée, sénescence immunitaire) ou de l'état de santé du patient (facteurs de risque principaux dont diabète, insuffisance rénale chronique, maladie pulmonaire, alcoolisme) vont se réactiver et engendrer une forme active de mélioïdose.

Des cas de réactivation tardive ont notamment été signalés, l'un d'eux survenant 29 ans après l'exposition. Auparavant il était improprement rapporté dans la littérature un cas de réactivation survenue chez un vétéran américain de la bataille du pacifique 62 ans après l'exposition, mais cette hypothèse est aujourd'hui réfutée grâce à des études phylogénétiques et des comparaisons géographiques, la dite contamination étant beaucoup plus récente et ayant eu lieu au Texas (61) ; *B. pseudomallei* étant d'ailleurs présent dans le sud des États-Unis (92).

La manifestation clinique typique prend la forme d'une réactivation pulmonaire (63), pouvant survenir plus de 20 ans après l'exposition. Outre les traditionnels facteurs de risque physiologiques du patient pouvant favoriser la réactivation, la concomitance d'autres infections telles la grippe ou une septicémie bactérienne peuvent contribuer à une réactivation (63).

6. Diagnostic

Le diagnostic reposant uniquement sur un faisceau d'indices cliniques semble impossible. D'autant que « la grande imitatrice » est notoirement connue pour égarer les cliniciens lors du diagnostic, les symptômes occasionnés sont très polymorphes et peu spécifiques. Le diagnostic de certitude va donc reposer sur l'isolement de *B. pseudomallei*.

Dans tous les cas, tout patient atteint de pneumonie, de sepsis ou d'abcès et ayant séjourné dans une région d'endémie de mélioïdose doit être considéré comme un cas suspect et doit faire l'objet d'une recherche du bacille de Whitmore.

a. Culture

La culture bactérienne reste la méthode de référence pour le diagnostic de la mélioïdose. La mise en culture est réalisée à partir de prélèvements de crachats, d'expectorations, de prélèvement du pharynx, de liquide de lavage bronchoalvéolaire, de pus, de collection de plaies, de sang ou d'urine. Il existe différents milieux de culture pour la croissance de *B. pseudomallei*, mais celui qui donne les meilleurs résultats reste le milieu Ashdown. Il contient du violet de gentiane et de la gentamicine pour inhiber la croissance des autres bactéries présentes dans les prélèvements contaminés. D'autres milieux Ashdown modifiés promettent d'être plus discriminants vis à vis d'espèces voisines par l'ajout de différents antibiotiques (colistine, glycopeptides...). Pour les pays hors zone d'endémie qui n'ont pas toujours à leur disposition des milieux Ashdown, ils leur restent la possibilité de cultiver sur des milieux moins sélectifs tels MacConkey, BCSA (gélose pour *B. cepacia*) ou BPSA (*B. pseudomallei* selective agar). Ces géloses peuvent également être utiles dans certaines régions comme à Bornéo où existent des souches de *B. pseudomallei* connues pour être naturellement sensibles à la gentamicine (et aux macrolides) (93). Ces milieux restent malgré tout moins spécifiques de *B. pseudomallei* et la gélose Ashdown reste à privilégier dans la mesure du possible (94).

Les colonies sur milieu Ashdown apparaissent au bout de 24 à 72 heures. Elles peuvent être identifiées à partir de 48 heures grâce à leur phénotype, d'abord lisses puis devenant rugueuses et ombiliquées, apparaissant de couleur pourpre du fait du violet de gentiane. Un personnel de laboratoire rompu à l'identification de cette bactérie sait généralement reconnaître *B. pseudomallei* par la phénotypie des colonies sur ce milieu. Une confusion

avec des espèces comme *Pseudomonas stutzeri* qui présentent des colonies d'aspect similaires sur le plan morphologique, restent possible en dehors de zones d'endémie (95). L'identification précise est confirmée grâce aux caractéristiques biochimiques que des tests comme la galerie API contribuent à mettre en évidence. Des confusions avec des espèces de *B. cepacia* ou des espèces de *Pseudomonas* sont parfois fréquentes avec les galeries API 20NE (95). Des tests d'identification génétique ou de séquençages génétiques à partir des cultures restent possibles, tout comme la spectrométrie de masse par système MALDI-TOF qui restent des techniques précieuses pour l'identification de l'espèce.

La détection de *B. pseudomallei* dans les hémocultures se fait au niveau du surnageant grâce à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux anti-LPS (83).

La spécificité de la culture sur Ashdown est quasiment parfaite (autour de 100%), la sensibilité elle dépendra de la nature du prélèvement et de la dextérité des microbiologistes réalisant la culture. La sensibilité moyenne est estimée autour de 60 % (95), mais varie selon le type d'échantillon, le pus ou les crachats offrant la meilleure sensibilité. L'apparition d'une seule colonie de *B. pseudomallei* suffit à poser le diagnostic de mélioïdose.

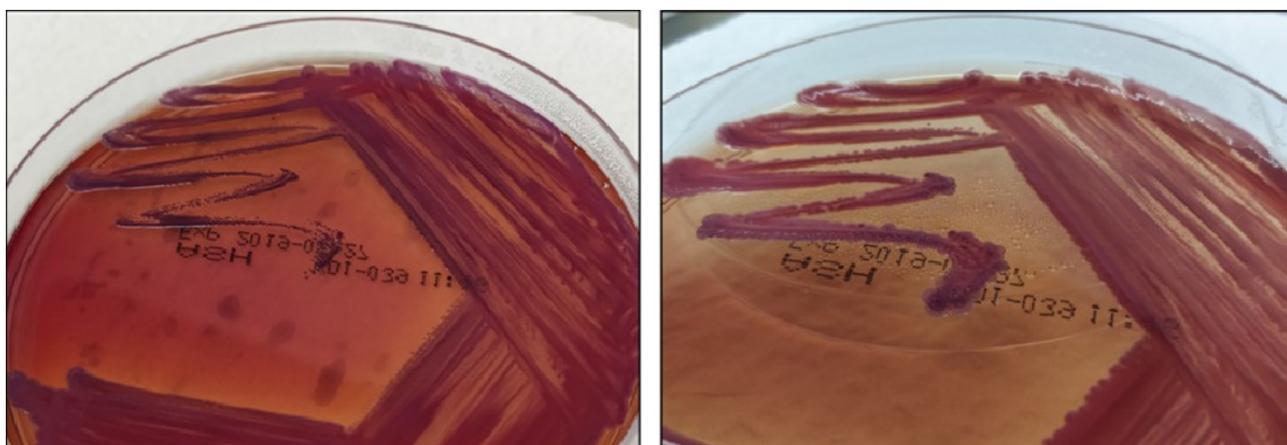


Figure 74: Morphologie des cultures de *B. pseudomallei* sur milieu Ashdown à 24h (gauche) et 48h (droite) (Tiré de Gassiep et al. 2020)

L'inconvénient principal de la culture reste le délai qui s'il n'est pas excessif dans le cas de *B. pseudomallei*, reste inadapté pour les formes graves pulmonaires et/ou bactériémiques qui demeurent des urgences vitales. De plus, la culture et la manipulation du bacille de Whitmore ne peut se faire qu'en milieu sécurisé, c'est à dire un laboratoire de niveau de

sécurité 3 (LSB3) avec un personnel qualifié et est donc peu compatible avec des zones rurales agricoles ou des zones d'endémie de pays à ressource plus limitée.

Il n'existe pas en France de CNR pour *Burkholderia pseudomallei*. Le service de santé des armées a mis en place un laboratoire expert dédié dans l'unité de bactériologie de l'IRBA (Institut de recherche biomédicale des armées). L'IRBA est en mesure de confirmer l'identification de l'espèce sur MALDI-TOF grâce à une base de données étendue d'espèces de la bactérie ; de mettre en culture les souches de *B. pseudomallei* et de réaliser des tests d'identification par PCR ; de réaliser un antibiogramme. Ces services ne sont rendus qu'à titre indicatif car l'IRBA n'étant ni accrédité laboratoire de biologie médicale, ni ne possédant de mandat de CNR par Santé Publique France, elle n'est pas en mesure de rendre un diagnostic. En outre il est évident que la collecte de souches de *B. pseudomallei* par l'IRBA, lui permet d'étoffer sa base de donnée des différentes souches de l'espèce. Ces précisions peuvent s'avérer importantes puisque la France via ses Outre-mer (Antilles françaises, Guyane, Réunion et Nouvelle-Calédonie) est désormais reconnue comme une zone d'endémie de *B. pseudomallei*.

Antibiogramme

La culture permet la réalisation d'un antibiogramme, qui reste indispensable. L'antibiogramme est réalisé sur milieu de Mueller-Hinton par méthodes de diffusion des disques et a deux objectifs. Confirmer l'identification de l'espèce grâce à sa résistance naturelle aux aminosides (notamment la gentamicine), à la colistine, aux C2G et à l'amoxicilline.

Il permettra en plus de confirmer la présence ou l'apparition de résistances acquises de la souche de *B. pseudomallei* aux antibiotiques habituellement utilisés tels la ceftazidime, les carbapénèmes, la doxycycline, le cotrimoxazole et le co-amoxiclav. Les résistances à certains antibiotiques (cotrimoxazole..) sans être très répandues, sont parfois courantes. L'antibiogramme permet donc l'optimisation du traitement d'autant plus que ce dernier est poursuivi pendant plusieurs mois, ce qui permet d'éviter une iatrogénie inutile, et en outre permet de s'assurer de l'éradication du bacille en prévenant les cas de rechutes qui sont une des caractéristiques de la mélioïdose.

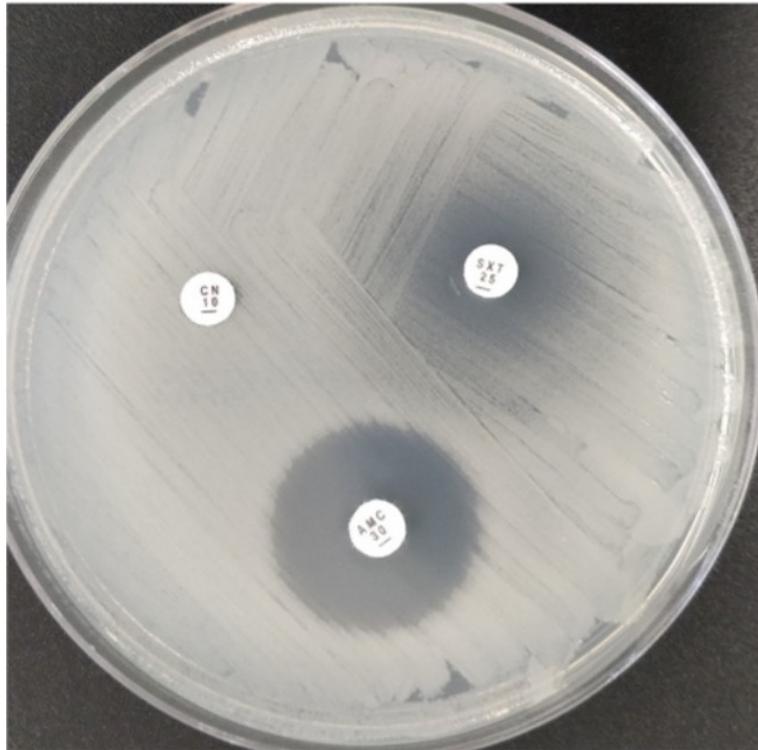


Figure 75: Susceptibilité de *B. pseudomallei* à la gentamicine (disque CN en haut à gauche), le cotrimoxazole (SXT en haut à droite) montrant une double zone de sensibilité, et le co-amoxiclav (AMC en bas) (Gassiep et al. 2020)

b. L'identification directe

L'examen direct en microscopie optique reste réalisable à partir de prélèvements sensibles tels les crachats ou le pus. L'avantage évident est le délai qui est rapide mais souffre d'une trop faible sensibilité et d'une spécificité moyenne. Il permet dans le cas d'échantillons très contaminés en zone endémique, de poser un diagnostic rapide, sous réserve de confirmation ultérieure, afin de débiter une prise en charge précoce.

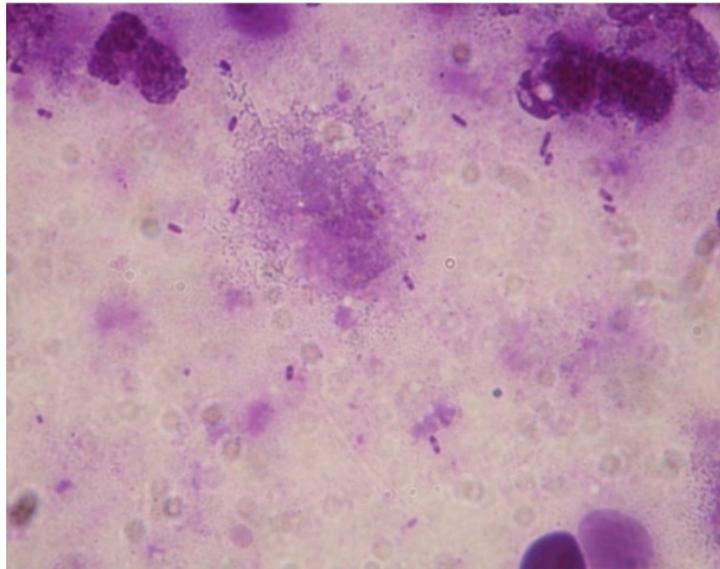


Figure 76: *B. pseudomallei* montrant une coloration bipolaire au Gram sur un frottis de pus au x100 (Dr Phetsouvanh, hôpital Mahosot, Vientiane ; tiré de Buisson et al. 2009)

c. Tests sérologiques

Différents tests sérologiques basés sur la détection d'anticorps sont employés dans le diagnostic de la mélioïdose mais montrent plusieurs limites qui relativisent leurs intérêts. D'abord en zone d'endémie où l'exposition à *B. pseudomallei* est courante. Ceci est bien documenté dans le nord de la Thaïlande ou de l'Australie où la séroprévalence est courante c'est à dire qu'une partie de la population possède des anticorps dirigés contre le bacille de Whitmore tout en étant asymptomatique, et donc pour qui il n'est pas possible d'affirmer si une infection est due à la bactérie ou à un autre germe. De plus des réactions croisées sont toujours possible avec d'autres espèces de Burkholderia et notamment *B. thailandensis* qui est fréquente en Asie du Sud-Est et qui est très proche de *B. pseudomallei*. Enfin ces tests sérologiques ne sont pas internationalement standardisés comme peuvent l'être d'autres tests pour d'autres agents infectieux, avec des méthodologies aléatoires selon les endroits.

Malgré tout, certains tests sérologiques gardent des avantages. Tout d'abord ce sont des tests peu coûteux et rapides, donnant des résultats en 2 à 3 heures. En zone d'endémie, s'ils ne permettent pas de poser un diagnostic de mélioïdose chez des sujets séropositifs, ils permettent en revanche de l'écarter chez un patient séronégatif. Surtout en dehors des zones d'endémie principales (que sont le nord de l'Australie et l'Asie du Sud), ils permettent de

révéler la séropositivité à *B. pseudomallei* ce qui peut s'avérer une aide précieuse dans le cas des voyageurs de retour de zone d'endémie développant de lourds symptômes pouvant évoquer une mélioïdose et mettant en jeu le pronostic vital en permettant d'orienter rapidement le diagnostic afin de débiter un traitement salvateur.

Hémagglutination indirecte (IHA)

L'IHA reste le test le plus ancien et le plus utilisé en zone d'endémie malgré ses limites, mais est le moins coûteux et donne des résultats en 2 à 3 heures (83). Il détecte les IgG et IgM et possède une sensibilité et une spécificité assez faibles, respectivement autour de 60 % et 70 % (96,97). L'intérêt diagnostique pour les formes aiguës pour les populations résidant dans les zones d'endémie est faible (98), au contraire des infections de voyageurs de retour de zone d'endémie. Elle peut aussi servir en zone d'endémie pour révéler une séroconversion lors d'une infection au cours d'une hospitalisation par exemple.

ELISA

La technique ELISA est capable de détecter des IgM et IgG dirigés contre différentes cibles de *B. pseudomallei*. Des réactions croisées sont rapportées. La méthode est plus sensible et spécifique que l'IHA mais tout dépend en fait de l'antigène utilisé pour la réaction. Dans le cas de composants recombinés du flagelle, la sensibilité et spécificité sont supérieures à 90 %, mais peuvent être très faibles pour des protéines conservées du T3SS par exemple (83), rendant les résultats inconstants en régions d'endémies.

Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI se fait à l'aide de microsphères sur automate (Luminex) et permet de rechercher différents anticorps spécifiques dirigés contre *B. pseudomallei* dont la capsule polysaccharidique et le LPS. Les résultats sont rapides et offrent une bonne spécificité (quelques réactions croisées avec le LPS de *B. thailandensis* (99)) et une sensibilité autour de 55 % (83,95). L'IFI possède l'inconvénient de nécessiter un microscope à fluorescence et un personnel de laboratoire qualifié.

Immuno-chromatographie (ICT)

Bien que ce soit une méthode sérologique basée sur la détection des anticorps, il est habituel de la classer parmi les tests de détection rapide. L'ICT permet de détecter les IgM et IgG en moins de 15 minutes avec une facilité d'utilisation pouvant la rendre intéressante.

Au milieu des années 2000, la sensibilité et la spécificité rapportées étaient relativement faibles avec respectivement, pour les IgM de 82 % et 47 % et les IgG de 86 % et 47 % (100). En réalité d'une publication à l'autre les valeurs rapportées pouvaient grandement varier. Tout dépend de la souche et du test ainsi que de l'antigène utilisé pour révéler les anticorps. Malgré cela, l'ICT reste très utilisé dans le nord de l'Australie dès l'admission à l'hôpital.

Une méta-analyse récente concluait que la précision de ces tests était insatisfaisante (101). Cependant l'apparition ces dernières années de tests ICP utilisant la protéine Hcp1 comme antigène, offrirait de meilleurs résultats avec une sensibilité de 88 % et une spécificité > 90 % (101). Ces données si elles sont confirmées montreraient une certaine utilité de ces tests malgré la limite inhérente de leur nature sérologique en zone d'endémie.

d. Tests de détection d'antigènes

Les tests antigéniques permettent la détection directe de *B. pseudomallei* depuis un prélèvement. Il ne souffre pas des défauts des tests sérologiques, à savoir la séroprévalence en zone d'endémie et suffisent à poser directement le diagnostic de mélioïdose.

Immunofluorescence directe

L'IF directe se fait sur prélèvements de crachats, de pus ou d'urine et permet la mise en évidence de *B. pseudomallei* à travers des anticorps (monoclonal ou polyclonaux selon les tests) dirigés contre ses structures antigéniques. Les résultats sont obtenus en moins d'une heure. L'avantage de cette méthode est son excellente spécificité (autour de 99%) mais sa sensibilité est insuffisante selon les échantillons (45 à 66%) (83,95,102). Comme pour l'IF indirecte, il est nécessaire d'avoir un microscope à fluorescence et du personnel qualifié.

Agglutination de particules au latex

Ce test utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux dirigés contre *B. pseudomallei*. Différents tests d'agglutination ont été développés et sont utilisés dans des régions à ressources limitées. Ils affichent des sensibilités et spécificités > 95 % (83,103,104). Ces tests sont utilisés en Thaïlande et ont l'avantage de pouvoir être déployés

dans des endroits à ressource limitée et ne nécessitant pas de personnel qualifié. L'agglutination au latex est particulièrement utile dans les échantillons sanguins.

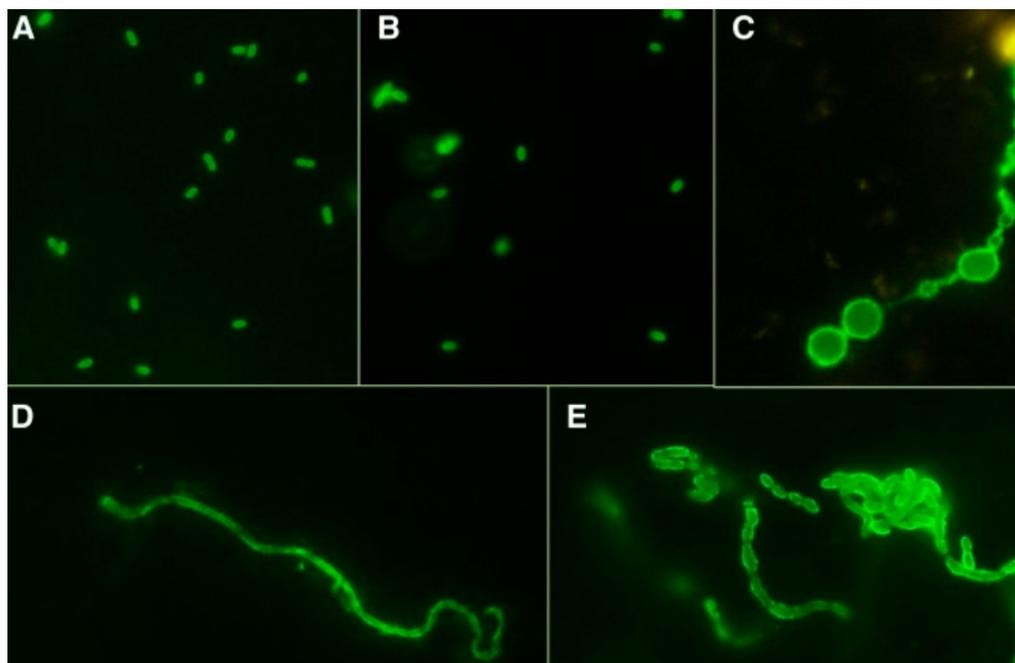


Figure 77: *B. pseudomallei* ciblé par un Ac monoclonal au microscope à fluorescence. A et B, la bactérie est en culture. C, D, E sur urine, pus et crachat de patients infectés. D et E montre une morphologie bactérienne allongée et C des cellules gonflées (d'après Tandhavanant et al. 2013)

e. Autres méthodes

PCR et méthodes génétiques

Les méthodes de détection d'acides nucléiques peuvent réduire le délai de diagnostic. Plusieurs méthodes PCR ont été évaluées, c'est la PCR temps réel ou qPCR qui se démarque en étant la plus rapide et la plus sensible pour la détection de *B. pseudomallei* en étant capable de la différencier d'espèces voisines (95). La détection se fait par des séquences codant des protéines très conservées composant les T3SS (TTS1) ou l'ARN16S. Les échantillons basés sur les expectorations sont plus sensibles que les prélèvements sanguins, ce qui montre une variabilité dans la détection de l'ADN extrait des différents types d'échantillons. Malgré tout elle contribue à détecter précocement la présence de *B.p* dans nombre d'échantillons avec une sensibilité qui la rend intéressante. Des études évaluant la TTS1-PCR montrent une sensibilité moyenne de 78 % et une excellente spécificité (105). La qPCR n'est cependant pas systématiquement utilisée dans les régions

d'endémie de mélioïdose à cause de son application qui nécessite l'isolement de l'ADN bactérien, des équipements spécialisés (comme une centrifugeuse), des procédures rigoureuses et du personnel qualifié (101).

En dehors des méthodes d'amplification génétique, les laboratoires spécialisés ont la possibilité de séquencer le gène codant l'ARN 16S. Cette méthode si elle est peu courante, puisque seuls certains laboratoires ont à leur disposition le personnel et le matériel nécessaire, peut s'avérer intéressante (95).

MALDI-TOF

La spectrométrie de masse par MALDI-TOF est considérée comme prometteuse pour le diagnostic de mélioïdose. Elle se heurte toutefois à des limites qui sont la pauvreté des bases de données d'espèces de *Burkholderia* (dont beaucoup sont peu pathogènes) et aussi de souches appartenant à l'espèce *pseudomallei* (95). En effet la méthode repose sur la comparaison de spectres avec une base de données d'isolats d'espèces connues. Le faible nombre d'isolats dans les bases de données limitent l'application de cette technique.

À ce titre, le Vitek MS de *Biomérieux* ne semble toujours pas disposer de base de données étendues des espèces de *Burkholderia*, ni même ne semble capable de discriminer *B. pseudomallei*, de *B. mallei*. L'IRBA dispose de MALDI-TOF du fabricant *Brucker* qui dispose d'une base de données étendue d'agents infectieux du risque biologique (source Spilf nov 2024).

Des efforts sont cependant en cours pour compléter les bases de données des systèmes MALDI-TOF avec des souches de *B. pseudomallei*. Et nul doute qu'avec l'émergence avérée du bacille de Whitmore dans de nombreux pays dont les départements d'Outre-mer, l'identification par MALDI-TOF va se généraliser.

Un autre aspect intéressant du MALDI-TOF est la détection de signatures métaboliques chez les patients atteints de la mélioïdose (95). Certains travaux indiquent que le métabolome des patients infectés par *B. pseudomallei* pourrait être différencié des patients atteints d'un sepsis d'une autre origine, ce qui pourrait conduire au développement de méthodes de détection de ces formes.

offrant des sensibilités améliorées pourraient constituer une percée dans le dépistage et le diagnostic précoce de la mélioïdose.

Synthèse

La culture de *B. pseudomallei* reste le gold standard pour le diagnostic de la mélioïdose, même si certains échantillons souffrent d'une sensibilité réduite. Le délai nécessaire à son obtention n'est pas compatible avec des formes aiguës parfois foudroyantes. L'utilisation de tests rapides est primordial. On retiendra l'agglutination au latex et l'IF directe qui offrent de bons résultats. Les ICT sérologiques basés sur Hcp1-ICT offrent une bonne indication de l'exposition à la bactérie, même si son apport en zone d'endémie devra être relativisé. La qPCR notamment le TTS1-PCR se révèle performante et pourra être utile sur des échantillons sanguins, de pus, d'urine ou de crachats.

Mais la combinaison de certains de ces tests restent probablement la meilleure solution. Ainsi si la sensibilité et la spécificité de Hcp1-ICT sont respectivement de 74 et 90 %, qu'elles sont pour TTS1-PCR de 78 et 100 %, la combinaison des techniques de Hcp1-ICT et de TTS1-PCR sur des échantillons offrent des résultats de 98 et 90 % (105). Ainsi sur 16 patients dont les cultures étaient initialement négatives, cinq d'entre eux (soit 31%) ont été détectés précocement comme atteints de mélioïdose, ce qui a la suite de cultures répétées a confirmé le diagnostic. Les résultats combinés des tests Hcp1-ICT et TTS1-PCR offrent une solution rapide qui peut s'avérer salutaire pour nombre de patients en attente de diagnostic.

Le MALDI-TOF reste une technique de pointe prometteuse mais nécessite une mise à niveau des bases de données d'isolats chez les constructeurs des systèmes ainsi que des ajouts de souches par les laboratoires utilisateurs. Elle restera dans tous les cas inaccessible à de nombreux hôpitaux dans les zones d'endémie et particulièrement dans les zones rurales.

7. Traitement

Historique

La mélioïdose a depuis sa découverte eu la réputation de maladie invincible, incurable, avec un taux de létalité très élevé supérieur à 70 % voire près de 100 % pour les formes les plus graves. La résistance naturelle de *B. pseudomallei* à de nombreuses classes d'antibiotiques a durablement restreint les possibilités d'une antibiothérapie efficace. Le traitement consistait essentiellement en de fortes doses de doxycycline, cotrimoxazole et de chloramphénicol, un antibiotique dont l'usage par voie générale est très toxique. Pour ne rien arranger, ce traitement pouvait s'étaler jusqu'à 6 mois dans certains cas.

La découverte en 1989 par une étude thaïlandaise de l'efficacité de la ceftazidime par voie intraveineuse, une C3G alors traitement de référence contre *P. aeruginosa*, va révolutionner le pronostic de la mélioïdose (107). L'injection de ceftazidime en 3 prises/jour pendant 7 jours va permettre de diminuer drastiquement la létalité associée à la maladie : de 74 % pour le traitement conventionnel de l'époque pour aboutir à 37 % sous ceftazidime. De plus la ceftazidime était bien mieux tolérée. Pour compléter ce traitement, un relais par voie orale de co-amoxiclav au bout de 7 jours est initié.

Le principe de ce traitement en 2 phases perdure depuis. Les sept premiers jours (étendu à plusieurs semaines par la suite) sous ceftazidime permettent de diminuer la mortalité de la phase aiguë, puis le relai oral assure l'éradication du germe sur le long terme.

Les années suivantes vont voir l'introduction des carbapénèmes (imipénem d'abord puis méropénem par la suite) à la place de la ceftazidime pendant la phase aiguë pour conclure à une quasi-équivalence entre ces molécules. Ces deux carbapénèmes deviendront par la suite un traitement substitutif de la ceftazidime (80). En outre, l'introduction de cotrimoxazole par voie parentérale lors de la phase aiguë en supplément de la ceftazidime ne semble pas systématiquement améliorer la survie, bien que d'autres études affirment le contraire (80).

Par la suite, plusieurs molécules (C3G ou autres) ont été testées à la place de la ceftazidime durant la phase d'attaque mais aucune hormis les carbapénèmes ne permet d'atteindre une efficacité similaire.

Famille	Antibiotique	CMI50	CMI90	Breakpoint
Pénicillines	Amoxicilline	64	128	
	Amoxicilline/ acide-clavulanique	2-8	2-8	≤8 ^b
	Ampicilline	64	128	
	Ampicilline/sulbactam	3	4	
	Ticarcilline	64	128	≤32 ^c
	Ticarcilline/acide-clavulanique	8	16	≤16 ^a
	Pipéracilline	0,5-1	2	≤8 ^c
Pipéracilline/tazobactam	0,25-1,5	1-2	≤8 ^c	
Céphalosporines 2 ^{ème} génération	Cefoxitine	32	128	
Céphalosporines 3 ^{ème} génération	Cefopérazone	16	16	
	Cefotaxime	16	16	
	Cefotaxime/acide-clavulanique	8	8	
	Ceftriaxone	1-4	ND	
	Cefsulodine	32	128	
	Ceftazidime	1-2	2-4	≤8 ^b
Carbapénème	Imipénème	0,38-1	0,38-1,5	≤4 ^b
	Méropénème	0,5-0,75	1-1,5	≤4 ^a
Aminosides	Gentamicine	32-128	64-128	≤4 ^c
	Amikacine	64	128	≤4 ^c
	Tobramycine	128	128	≤1 ^c
	Nétilmicine	128	128	≤8 ^c
	Kanamycine	32	64	
Quinolone	Acide nalidixique	16	32	
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	1,5-4	2-4	≤1 ^c
	Lévofloxacine	2	4	≤4 ^a
	Ofloxacine	4	8	
	Norfloxacine	32	64	
Tétracyclines	Doxycycline	1	1-4	≤4 ^b
	Mincycline	1	2	≤8 ^a
	Tétracycline	4	8	≤4 ^b
Glycylcycline	Tigécycline	1,5	4	
Macrolide	Erythromycine	64	64	
Lincosamide	Clindamycine	128	128	
Diaminopyrimidine	Triméthoprime	32	64	
Sulfamides	Sulfaméthoxazole	160	320	
	Cotrimoxazole	1-8	2-16	≤4 ^a
Phénicolé	Chloramphénicol	6-8	8-32	≤8 ^a
Acide phosphonique	Fosfomycine	128	128	≤8 ^c
Rifampicine	Rifampicine	16	32	

Figure 79: Sensibilité de *B. pseudomallei* aux différents antibiotiques. ^a : limites de sensibilité selon les valeurs données par EUCAST pour *B. cepacia*. ^b : limites de sensibilité selon les valeurs donnée par CLSI pour *B. pseudomallei*. ^c : limites de sensibilité selon les valeurs données par EUCAST pour *P. aeruginosa*. (Tiré de Schnetterle 2018)

Le relai par voie orale pour s'assurer de l'éradication de la bactérie, constitué initialement de cotrimoxazole et de doxycycline va lui aussi évoluer pour ne garder que le cotrimoxazole seul durant plusieurs semaines (certains pays gardant les deux). Une alternative par le co-amoxiclav reste possible pour cette phase orale en cas de résistance au cotrimoxazole ou pour les personnes chez qui la molécule est contre-indiquée (femmes enceintes).

Principe du traitement

Il emploie des antibiotiques bactéricides. La ceftazidime ou les carbapénèmes permettent de cibler les bactéries extracellulaires lors des phases aiguës présentes dans le sang et qui disséminent dans de nombreux organes. Ils permettent de diminuer la létalité les premières 48 heures. Le relai par voie orale cible lui les bactéries quiescentes dont certaines sont situées à l'intérieur de cellules parmi lesquels les phagocytes afin de prévenir les rechutes. Il nécessite donc d'être prolongé plusieurs semaines. Le traitement de la mélioïdose peut se montrer peu spectaculaire puisque le syndrome infectieux ne régresse en moyenne qu'au bout d'une semaine (83).

Le traitement actuel repose sur les recommandations des pays d'endémie de la mélioïdose. En effet, la maladie étant considérée (peut-être à tort) comme peu présente au niveau mondial, il n'existe pas de consensus international. Chaque pays d'endémie a donc les siennes. Bien entendu toute thérapie quelle qu'elle soit devra être adaptée aux résultats de l'antibiogramme quand il est disponible, ou à l'éventuelle non réponse du traitement par le patient.

Phase d'attaque

Pour le traitement d'attaque des phases aiguës, on remarquera qu'en dehors des carbapénèmes, le co-amoxiclav peut remplacer la ceftazidime si son emploi n'est pas possible/disponible ou si subsistent un doute sur l'origine de la septicémie ; le co-amoxiclav présentant l'intérêt d'être plus actif sur les germes anaérobies stricts et les cocci Gram+ (83). L'association pipéracilline/tazobactam peut également s'avérer une alternative possible. La durée standard de la phase d'attaque est d'au moins 15 jours.

Certains pays recommandent d'emblée l'usage des carbapénèmes à la place de la ceftazidime pour les formes les plus graves tels un choc septique ou des atteintes

neuroméningées. Il faut aussi prendre en compte que certaines zones d'endémie ont peu ou pas accès aux carbapénèmes. Enfin l'association avec le cotrimoxazole par IV même si elle ne semble pas améliorer le taux de survie (83), reste possible en plus de la ceftazidime ou des carbapénèmes en cas d'atteintes ostéoarticulaires notamment.

La phase d'attaque reste réservée aux formes graves septicémiques et/ou pulmonaire. Elle n'est pas nécessaire lors des formes subaiguës (parotidite, abcès cutané isolé) sans bactériémie, ni atteinte osseuse.

Phase d'entretien

Pour la phase d'entretien visant l'éradication, le cotrimoxazole semble faire consensus pour une durée de 20 semaines, associé ou non à la doxycycline. La présence d'un antagonisme *in vitro* entre le cotrimoxazole et la doxycycline conduit certains pays comme l'Australie à recommander le cotrimoxazole seul (83). Le co-amoxiclav *per os* constituant une alternative dans le cas d'une allergie du patient ou d'une résistance bactérienne au cotrimoxazole, voire dans le cas d'une contre-indication à la doxycycline (enfants, femmes enceintes) lorsqu'elle lui est associé. Cependant il faudra aussi prendre en compte la moins bonne diffusion tissulaire du co-amoxiclav par rapport au cotrimoxazole et sa moindre efficacité sur les germes intracellulaires.

Recommandations thérapeutiques de la mélioïdose à l'hôpital Mahosot (Vientiane, Laos). Traitement des formes sévères (bactériémie ± choc septique ou formes localisées avec au moins deux organes atteints non contigus).

Antibiothérapie	Adulte	Enfant
<i>Voie veineuse pendant au moins 10 jours</i>		
Traitement d'attaque		
Ceftazidime	120 mg/kg/j en 3 doses ^a (dose usuelle : 2 g toutes les 8 h)	> 2 mois : 120 mg/kg/j en 3 doses ^a < 2 mois : 60 mg/kg/j en 2 doses ^a
Amoxicilline - acide clavulanique	150-160 mg/kg/j en 6 doses (dose usuelle : 1,2 g toutes les 4 h)	> 3 mois : 150-200 mg/kg/j en 4 doses < 3 mois : 100-150 mg/kg/j en 3 doses
<i>Voie orale pendant 12 à 20 semaines</i>		
Traitement d'entretien		
Cotrimoxazole (comprimés 960 mg) + doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 24 h)	> 8 ans : 10/50 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
Amoxicilline - acide clavulanique (capsules de 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (dose usuelle : 2 capsules toutes les 8 h, dose maximale : 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

^a Posologie à adapter en cas d'insuffisance rénale.

Recommandations thérapeutiques de la mélioïdose à l'hôpital Mahosot (Vientiane, Laos). Traitement des formes localisées (une seule localisation + absence de bactériémie).

Antibiothérapie	Adulte	Enfant
<i>Voie orale pendant 12 à 20 semaines</i>		
Cotrimoxazole (comprimés 960 mg) + doxycycline (comprimés 100 mg)	10/50 mg/kg/j en 2 doses (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 12 h) 4 mg/kg/j en dose unique (dose usuelle : 2 comprimés toutes les 24 h)	> 8 ans : 10/50 mg/kg/j en 2 doses > 8 ans : 4 mg/kg/j en dose unique
Amoxicilline - acide clavulanique (capsules de 500/125 mg)	60/15 mg/kg/j en 3 doses (dose usuelle : 2 capsules toutes les 8 h, dose maximale : 3 capsules toutes les 8 h)	60/15 mg/kg/j en 3 doses

Figure 80: Recommandations thérapeutiques de la mélioïdose selon l'hôpital Mahosot au Laos (d'après Buisson et al. 2009)

Le traitement par co-amoxiclav peut-être écourté à 8 semaines chez l'enfant pour les formes les moins graves.

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 (+triméthoprim-sulfaméthoxazole si atteinte ostéo-articulaire/infection urinaire /atteinte cutanée)	Contrôle des hémocultures sous traitement/semaine jusqu'à négativation
	Formes graves (sepsis ou choc septique) TTT initial des atteintes neuroméningées Echec d'un ttt par ceftazidime	Méropénème IV (+ triméthoprim-sulfaméthoxazole si atteinte ostéo-articulaire/infection urinaire /atteinte cutanée/SNC)	
TTT d'entretien	Triméthoprim-sulfaméthoxazole		
Durée de traitement :			
Formes cliniques	TTT d'attaque par voie IV en semaines ^a	TTT d'entretien en mois	
Abcès sous cutanés ou cutanés	2	3	
Bactériémie isolée	2	3	
Pneumonie monolobaire sans adénopathie ou admission en unité de soins intensifs/réanimation et non bactériémique	2	3	
Pneumonie multilobaire sans adénopathie ou admission en unité de soins intensifs/réanimation et non bactériémique Ou Pneumonie monolobaire sans adénopathie ou admission en unité de soins intensifs/réanimation et bactériémique	3	3	
Pneumonie avec ADP ou nécessitant une admission en unité de soins intensifs/reanimation; pneumonie multilobaire avec bactériémie	4	3	
Abcès 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 neuroméningée	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.			

Figure 81: Recommandations australiennes de traitement de la mélioiïdose (d'après Spilf maladies émergentes 2024)

L'observance du traitement d'entretien ainsi que le respect de sa durée sont cruciaux puisqu'ils permettent de prévenir l'apparition de rechutes. On estime qu'un traitement bien conduit provoque un taux de rechute < 15 % dans les 10 ans (83).

Traitement prophylactique post-exposition

Une exposition accidentelle à *B. pseudomallei* est possible et peut concerner le personnel de laboratoire principalement par inoculation ou inhalation d'une culture bactérienne (plus rarement par contact muqueux avec des souches). Des recommandations existent pour évaluer le degré de risque de contamination à la suite d'une exposition accidentelle. C'est le cas notamment lors d'une piqûre ou d'une plaie pénétrante par du matériel souillé par le BW. En dehors du personnel de laboratoire une morsure ou griffure par un animal dont la

contamination est avérée ou suspectée doit conduire à traiter le sujet selon les mêmes recommandations.

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...)	

Figure 82: Évaluation du risque d'exposition à *B. pseudomallei* (d'après les recommandations américaines ; tiré de Spilf fiches émergentes 2024)

Le traitement recommandé est basé sur le traitement d'entretien de la mélioïdose, seule la durée étant réduite à 3 semaines. Le cotrimoxazole reste ainsi recommandé en première intention du fait de son activité sur la majorité des souches de *B. pseudomallei* et également pour sa bonne diffusion tissulaire. Une contre-indication au cotrimoxazole place le co-amoxiclav en 2^e intention. Le traitement doit être débuté dans tous les cas dans les 24 heures.

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

Figure 83: Recommandations du traitement post-exposition (tiré de Spilf maladies émergentes 2024)

La doxycycline reste possible en 2^e intention mais semble moins faire consensus, le risque de rechute avec cette dernière étant plus élevée lors d'un traitement d'entretien de mélioïdose active.

Enfin ce traitement post-exposition peut bien entendu être étendu devant toute suspicion d'exposition probable ou possible au germe comme lors d'un risque environnemental de présence du bacille. Ça peut être le cas des riziculteurs ayant des plaies exposées à de la terre souillée ou des eaux de surface. Également pour des voyageurs ou randonneurs dont les plaies seraient souillées par de la terre ou suite à l'exposition suspecte à des eaux de surface en zone d'endémie. D'une manière plus générale, tout sujet ayant une activité aquatique suspecte, de contact avec les sols, d'exposition professionnelle (comme les militaires, agriculteurs, travailleurs du bâtiment..) à l'environnement hydrotellurique de zones endémiques, devrait pouvoir après avis d'un clinicien avoir la possibilité de recevoir un traitement post-exposition, et ce d'autant plus si la personne présente un ou des facteurs de risque pouvant déclencher la mélioïdose (diabète, insuffisance rénale, maladies respiratoires comme la BPCO, immunodépression, âge > 50 ans).

Traitement adjuvant

En plus du traitement antibiotique d'éradication de *B. pseudomallei*, l'adjonction de traitements adjuvants selon la forme de la maladie et de l'état de santé du patient devra être introduit. Ces traitements sont variables selon les symptômes du patient et ne concerne pas à proprement parler le traitement antibactérien, mais sont présentés à titre informatif.

Une corticothérapie (dexaméthasone) est généralement instaurée en cas de fortes inflammations (tempête cytokinique) compliquant le pronostic vital des formes graves bactériémiques ou neurologiques.

Parfois un traitement par G-CSF pour stimuler les leucocytes est possible en cas d'immunodépression ou de déficit de la lignée blanche.

Enfin tout traitement symptomatique des comorbidités doit être entrepris en fonction de l'état de santé du patient.

Suivi

Afin de prévenir les rechutes et de s'assurer de l'amélioration de l'état de santé du patient et des symptômes associés à l'infection, un suivi des patients traités est nécessaire.

Il comprend pendant la phase d'éradication, des examens toutes les 8 semaines pendant les 20 semaines du traitement éradicateur : mesure du poids, évaluation de l'état général du

patient, de sa température, d'une prise de sang (NFS, CRP) ainsi que d'une radiographie thoracique. Une imagerie des organes touchés par la mélioïdose (par exemple échographie de la prostate) sera également nécessaire. Enfin une mesure des comorbidités et facteur de risque sera entreprise afin de prévenir toutes rechutes ou recontaminations. C'est le cas d'un contrôle du diabète le cas échéant.

À la suite de la phase d'éradication, tous les 6 mois pendant 5 ans (au moins 2 ans), différents examens cliniques seront réalisés : suivi clinique et radiographie thoracique et/ou imagerie des organes lésés (foie, rate, prostate...), contrôle régulier du diabète et de son évolution, délivrance d'une information sur le risque de rechute et d'une conduite à tenir devant toute symptomatologie suspecte évocatrice.

8. Prévention

La prévention des voyageurs repose sur l'abstention des activités à risque comme la randonnée ou l'écotourisme lors de la périodes des moussons.

Pour toute personne, touriste ou résident en zone à risque notamment lors de la période des pluies ou en présence d'eau stagnante, le port de chaussures fermées est fortement recommandé.

Pour les personnes les plus à risque qui sont sans aucun doute les travailleurs dans la riziculture et leur famille (Nord-Est de la Thaïlande, Vietnam, Cambodge,...), le port de chaussures fermées et de gants est indispensable. Malgré tout le risque d'inhalation de bactéries aérosolisées du sol demeure, le port d'un masque filtrant en zone tropicale chaude et humide étant difficilement recommandable. Dans tous les cas, ces personnes devront veiller à réduire dans la mesure du possible toute exposition inutile et ce d'autant plus si des plaies, excoriations, ou blessures cutanées sont présentes.



Figure 84: Des cultivateurs de riz portant des protections dans le nord de la Thaïlande (photo de Gerhard Joren, MORU Tropical Health network)

Il serait sans doute profitable de déconseiller ces professions ou activités à risque aux personnes présentant des comorbidités dont principalement le diabète qui demeure la principale nuisance offrant un terrain propice pour l'activation de *B. pseudomallei*. Mais la relative précarité des populations dans ces contrées rend parfois ces conseils de bon sens irréaliste.

La prévention de la mélioïdose passe aussi par la prévention des principaux facteurs de risque de la maladie dont bien sûr le diabète. Le diabète étant en augmentation partout dans le monde, une prévention et une éducation sanitaire à l'aide de programmes de santé publique ciblés permettrait de prévenir le développement de la maladie et de sa létalité.

Toute plaie souillée par de la terre ou de l'eau contaminée, doit faire l'objet d'un nettoyage et d'une désinfection immédiate. La chlorhexidine ne semblant pas être l'antiseptique le plus approprié, on conseillera une désinfection à l'alcool ou au Dakin. La désinfection ne doit pas omettre de demander un avis médical le plus tôt possible pour éventuellement l'instauration d'un traitement post-exposition.

La désinfection de l'eau et la démocratisation de l'eau potable et de l'hygiène ayant son rôle à jouer dans ces mesures. Une chloration suffisante de l'eau pourrait permettre de supprimer la presque totalité des cas par ingestion due à l'eau. La filtration de l'eau en

zones d'endémie à l'aide de filtres antibactériens suivie de sa chloration à l'aide de comprimés (*Micropur, Aquatabs*) peut suffire pour les voyageurs ou personnes pratiquant l'écotourisme ou les randonnées. Le dépistage des animaux contaminés et le retrait des aliments en provenance des ces animaux pourrait jouer un rôle dans la prévention.

Enfin l'aspect d'éducation et information sanitaire à destination des populations à risque doit être développé et étendu, y compris pour les personnes en séjour touristique. Une information sur les risques de contamination accrue en période de mousson pourrait réduire le risque d'exposition des populations résidentes ou de passage.

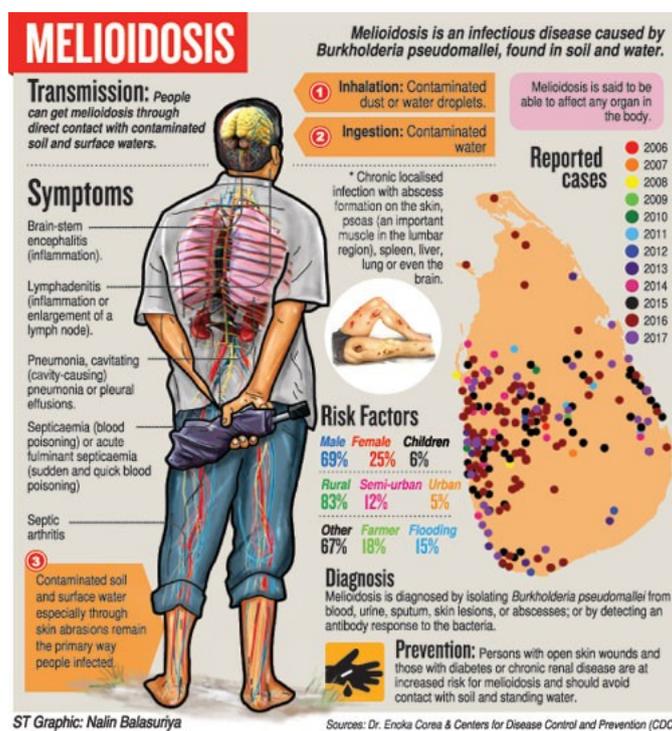


Figure 85: Une affiche d'information sanitaire sur la mélioiïdose dans un média Sri-lankais (d'après SundayTimes.lk)

Il n'existe pas de vaccin de la mélioiïdose à ce jour. Des tentatives de développement de vaccins sont en cours mais l'immunité de la mélioiïdose reste complexe et de nombreuses inconnues subsistent. Le développement de la recherche sur le BW et sur la mélioiïdose, et un plus grand financement et intérêt de la part des instances sanitaires internationales déboucherait sans aucun doute sur une meilleure compréhension de la relation hôte-pathogène et stimulerait l'arrivée de vaccin ou de meilleurs systèmes de dépistage.

Partie III : Étude de cas

Nous avons vu précédemment que la clinique, que ce soit de la tuberculose ou de la mélioïdose est généralement peu spécifique et complexe. Par conséquent le diagnostic de ces pathologies est tout autant complexe d'autant que ces maladies peuvent toucher de nombreux organes et mimer de nombreuses pathologies. Pour ne rien arranger la prévalence élevée de la TB dans les zones d'endémie de la mélioïdose complique le diagnostic, et il est fréquent que des cas de mélioïdose soient diagnostiqués à tort et traités comme des cas de TB. Il faut dire qu'avec 25 à 30 % de la population mondiale infectée par le BK, une mélioïdose active chez un sujet atteint par exemple d'une ITL n'arrange rien et ne favorise pas le dépistage correct du germe infectieux responsable des symptômes aigus à l'origine de la prise en charge médicale.

Nous proposons de traiter trois cas cliniques de mélioïdose injustement diagnostiqués comme cas de TB, ce qui a retardé et compliqué la prise en charge de ces patients et les a exposés à des complications de la mélioïdose aiguë. On recense même des cas où les deux maladies se sont développées activement chez des patients.

Cas clinique n° 1

À Bangalore en Inde (108), un étudiant de 19 ans sans comorbidité connue s'est présenté à un centre de soins suite à un épisode de fièvre élevée intermittente durant depuis un mois, de toux avec expectoration mucoïde et dyspnée progressive. Il n'a pas d'antécédent de douleur thoracique, d'hémoptysie ou de notion de voyage récent. Le patient est non-fumeur et ne consomme pas d'alcool. Le patient est mis sous traitement antituberculeux sur la base du tableau clinique décrit et de la radiologie évocatrice de lésions tuberculeuses.

Devant la persistance des symptômes et en l'absence d'amélioration clinique et radiologique après 5 mois d'antituberculeux, le patient est de nouveau adressé au centre médical pour des investigations complémentaires.

À l'auscultation une tachycardie et une polypnée sont relevées respectivement 130 et 30/min), la tension artérielle (128/70 mm Hg) et la saturation en oxygène (97%) sont

normales. Des crépitations bilatérales et une diminution des bruits respiratoires dans l'hémithorax gauche sont entendues.

Les analyses sanguines relèvent une hyperleucocytose à neutrophiles ($19.6 \times 10^9/L$ dont 92% de neutrophiles), la sérologie HIV est négative.

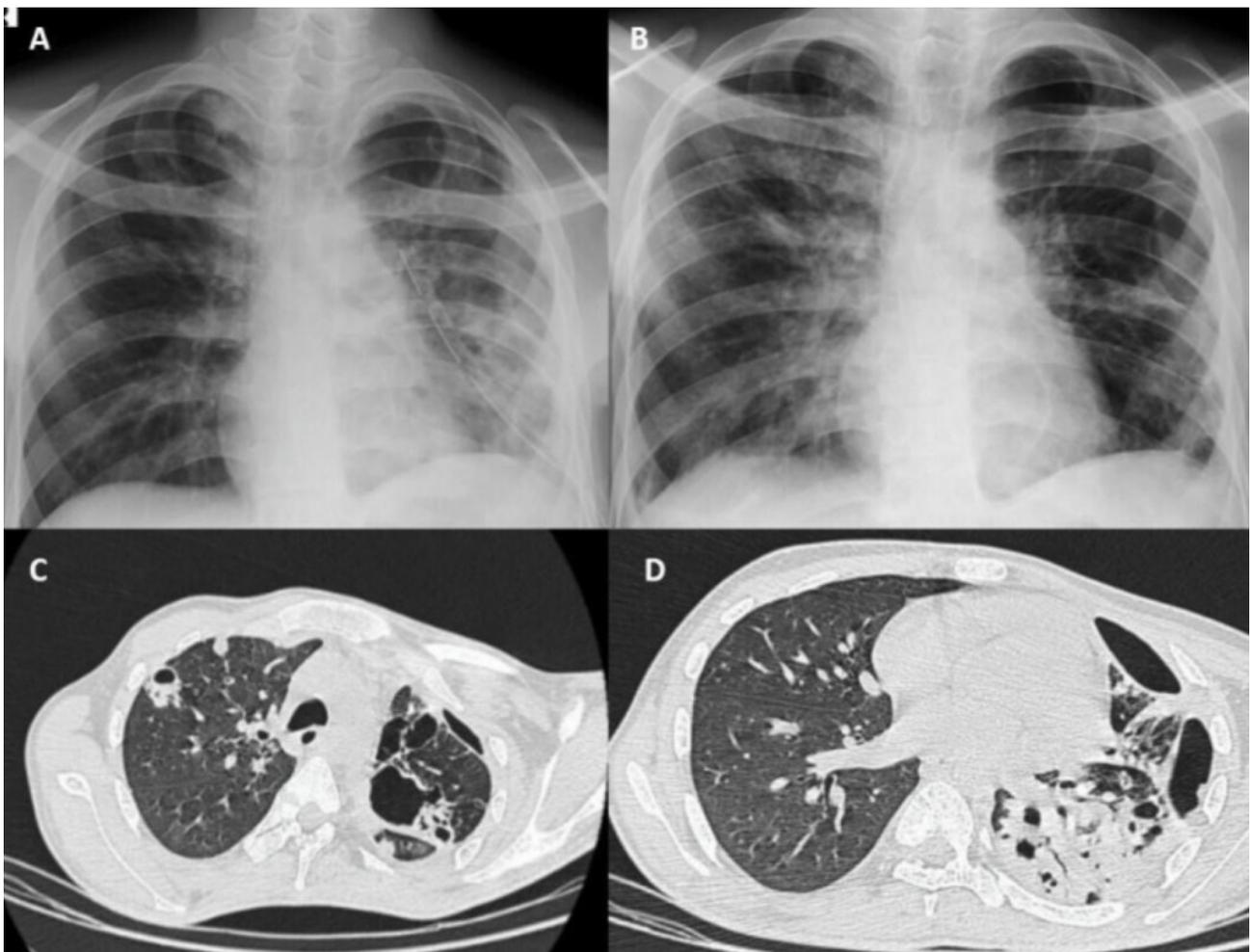


Figure 86: (A) Radiographie thoracique montrant un épanchement dans la zone médiane droite et gauche avec cavitation dans la zone médiane et inférieure gauche, drain intercostal in situ du côté gauche ; (B) Radiographie thoracique après 3 mois montrant une résolution radiologique presque complète. (C, D) Scanner thoracique montrant des cavités bilatérales du lobe supérieur avec épanchement cavitant du lobe inférieur gauche avec pneumothorax cloisonné.

La radiographie thoracique révèle des opacités bilatérales hétérogènes et la présence de cavités dans la zone supérieure et moyenne gauche, ainsi qu'un épanchement pleural gauche (fig. 86A). Une échographie thoracique est réalisée et montre un épanchement pleural modéré gauche avec des cloisons internes. Une pleurocentèse est pratiquée et permet d'aspirer du pus. Une antibiothérapie à large spectre à base de pipéracilline/tazobactam est

débutée. La pose d'un drain intercostal a entraîné une réexpansion partielle du poumon avec une fuite d'air persistante.

Des expectorations sont recueillies et un examen microbiologique est effectuée ainsi que sur le liquide pleural. L'examen à la recherche de BAAR se révèle négatif. Un test d'amplification rapide des acides nucléiques via le *GeneXpert MTB/RIF* est lui aussi négatif, ne décelant pas de trace du bacille tuberculeux.

Le scanner thoracique montre des cavités bilatérales du lobe supérieur avec un épanchement nécrosant du lobe inférieur gauche et un pneumothorax localisé (figures 86C, D). Le patient a subi une bronchoscopie et un liquide de lavage bronchoalvéolaire a été adressé pour une recherche d'infection : culture aérobie, sensibilité aux antibiotiques, coloration Ziehl-Neelsen, test d'amplification des acides nucléiques et cultures fongiques), ainsi que pour un bilan de malignité qui ne révèle pas d'anomalies. Le patient est sorti de l'hôpital avec un drain intercostal et est invité par les cliniciens à un suivi régulier.

Une semaine plus tard, le patient se présente aux urgences avec une aggravation de sa dyspnée et de la fièvre. À l'examen, le pouls était de 130 battements/min, la pression artérielle systolique de 80 mm Hg avec une saturation à 70 % à l'air ambiant. Le patient est intubé, placé sous ventilation mécanique et vasopresseur et une antibiothérapie à large spectre au méropénem est initiée. La radiographie thoracique montre un épanchement persistant et un pneumothorax gauche.

L'état du patient s'étant aggravé sous antituberculeux, les cliniciens réexaminent le diagnostic afin de rechercher d'autres causes d'infection pulmonaire chronique pouvant expliquer les symptômes. Le prélèvement endotrachéal et le liquide pleural vont révéler, suite à de nouvelles cultures, la croissance de bacilles Gram négatifs avec un aspect d'épingles à nourrice et des colonies ridées sur milieu MacConkey et Ashdown, ainsi qu'une hémolyse sur gélose au sang de mouton à 5 %, le tout évoquant fortement *Burkholderia pseudomallei* (fig. 87).

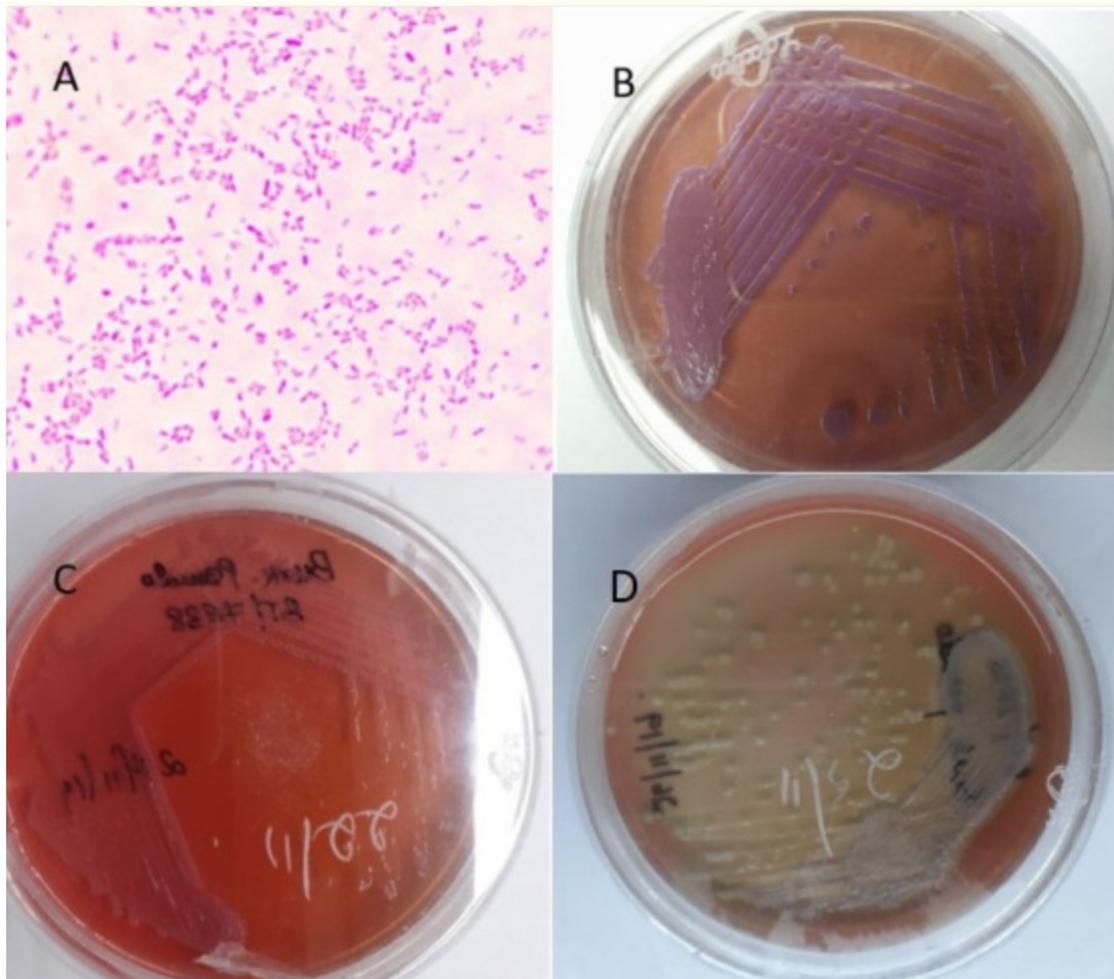


Figure 87: (A) Aspect microscopique « d'épingle à nourrice » des bacilles Gram-négatifs sur coloration de Gram (immersion à l'huile 100 X) ; (B) Colonies sèches et ridées sur gélose Ashdown ; (C) Colonies ne fermentant pas le lactose sur gélose MacConkey ; (D) hémolyse sur gélose au sang de mouton à 5 %.

La bactérie isolée est oxydase positive (fig. 88A), mobile, réduit le nitrate en nitrite, possède une arginine dihydrolase (fig. 88B), et résiste à la polymyxine B et la gentamicine (fig. 88C), ce qui conduit à l'identifier de façon préliminaire comme *B. pseudomallei*. L'identification est par la suite confirmée grâce à l'automate Vitek 2 avec une probabilité de 95 %.

B. pseudomallei identifié, le diagnostic de mélioïdose est posé conduisant le maintien du traitement par méropénem IV. L'état du patient s'améliorant progressivement, il est décidé de l'extuber après 4 jours de ventilation mécanique. Le retrait du drain intercostal s'effectuant une fois la fuite d'air terminée. Après deux semaines de méropénem, un relais par cotrimoxazole *per os* durant 3 mois complète le traitement.

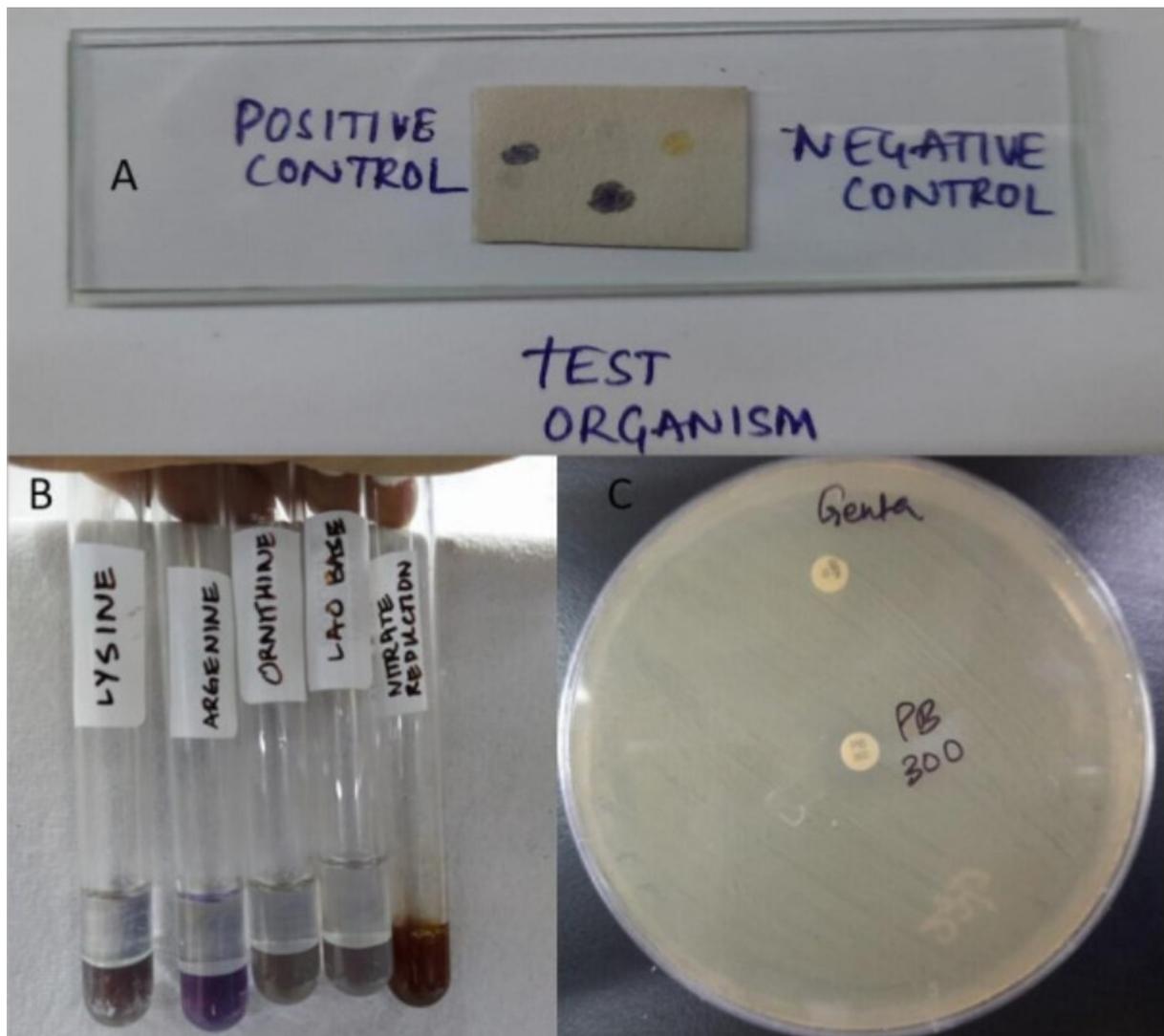


Figure 88: (A) Le changement de couleur violet de l'inoculum sur le papier oxydase sec ainsi que les taches de contrôle montrent un test d'oxydase positif ; (B) Test d'utilisation des acides aminés avec la lysine, l'ornithine et l'arginine ainsi que le tube de contrôle montrant une couleur violet foncé dans le tube avec l'arginine indiquant une dihydrolyse et une couleur rouge dans le dernier tube indiquant un test de réduction des nitrates positif ; (C) Culture sur gélose de Mueller-Hinton avec méthode de diffusion des disques montrant une résistance à la polymyxine B et à la gentamicine.

Lors du suivi à 3 mois, le patient présente un soulagement complet des symptômes. La radiographie thoracique montre la résolution des opacités alvéolaires mais la persistance de cavités à parois fines dans la zone supérieure et médiane gauche (fig. 86B).

Cas clinique n°2

À Tribhuvan au Népal (109), un homme de 34 ans est adressé à la clinique universitaire. Le patient se plaint initialement de fièvre, de toux et de douleurs thoraciques depuis un mois et demi. La fièvre était élevée (autour de 39 °C), associée à des frissons et à une rigidité musculaire. Il s'est également plaint d'anorexie, de vomissements, de courbatures généralisées, d'une perte de poids et a également développé spontanément un gonflement du membre inférieur gauche (sous la malléole latérale).

Face à ces symptômes, il s'est rendu à l'hôpital local où un diabète sucré a été diagnostiqué (glycémie 35,8 mmol/L) et a été traité par insuline. Le gonflement de sa jambe était en fait un abcès, qui a été drainé. Sa radiographie thoracique a montré une lésion cavitaire au niveau du lobe inférieur gauche (Fig. 89). Le scanner ultérieur a révélé un aspergillome, ce qui a conduit le patient à être orienté vers un centre spécialisé pour avis.



Figure 89: Radiographie thoracique montrant une lésion cavitaire dans le lobe inférieur gauche

À l'auscultation, le patient présentait une tachypnée (fréquence respiratoire à 26/min), une tachycardie (pouls à 110/min), une hypotension (70/50 mmHg), une fièvre modérée (38°C) et une anémie. L'auscultation ultérieure a révélé une diminution de l'entrée d'air du côté gauche du thorax, accompagnée d'une crépitation sous-axillaire, tandis que la palpation a montré que la région hypocondriaque droite était sensible, sans révéler toutefois une organomégalie.

L'analyse sanguine montrait les résultats suivants : numération leucocytaire totale : 12 700/mm³ avec prédominance de granulocytes polynucléaires, hémoglobine : 7,6 g/dL, glycémie : 6,8 mmol/L, urée : 8,9 mmol/L, créatinine : 202 µmol/L, sodium : 119,4 mEq/L et potassium : 3,2 mEq/L. L'échographie abdominale a révélé de multiples petites lésions kystiques hypoéchogènes évoquant un abcès du lobe droit du foie avec un liquide d'ascite minime.

Le patient a été immédiatement admis en unité de soins intensifs et un traitement à base de voriconazole, métronidazole et de pipéracilline/tazobactam a été débuté de manière empirique, en tenant compte de son diagnostic concomitant d'aspergillome avec abcès hépatique pyogène. Entre-temps, *Klebsiella pneumoniae* a été isolée des expectorations, tandis que les échantillons d'urine, de sang et de plaie se sont révélés stériles. De plus, les analyses des expectorations pour les BAAR et la préparation KOH pour les hyphes fongiques se sont révélées négatives.

Malgré une antibiothérapie pendant neuf jours, une forte fièvre a persisté et un traitement par méropénem a été instauré, conformément au rapport de sensibilité aux antibiotiques de *K. pneumoniae*. Un scanner thoracique haute résolution fut réalisé, suggérant une tuberculose, à la suite de l'observation de multiples cavités dans le lobe gauche, ainsi que de modifications fibrotiques dans le lobe supérieur droit (Fig. 90). Par conséquent, un traitement antituberculeux a été instauré en raison de l'absence persistante de réponse du patient à de nombreux agents antimicrobiens. Le méropénem fut toutefois poursuivi, l'origine de l'abcès hépatique demeurant inconnu.



Figure 90: Scanner thoracique à haute résolution montrant de multiples cavités épaisses à parois irrégulières dans les lobes supérieur et inférieur gauche

Il fut décidé une aspiration guidée par échographie de l'abcès hépatique à des fins diagnostiques et un prélèvement purulent a été prélevé puis envoyé au laboratoire de microbiologie pour une analyse approfondie. La coloration de Gram de l'échantillon de pus a révélé la présence de quelques bacilles Gram négatifs et de nombreuses cellules purulentes. L'échantillon a été cultivé sur gélose au sang et sur gélose MacConkey, puis incubé à 37 °C. Après une nuit d'incubation, une grande colonie crémeuse et lisse s'est développée sur gélose au sang et une grande colonie lisse et rosâtre a été observée sur gélose MacConkey ; la coloration de Gram a révélé la présence de bacilles Gram négatifs présentant un aspect typique d'épingle à nourrice, prenant une coloration bipolaire (Fig. 91). Cet organisme était mobile, positif à l'oxydase et à la catalase. La colonie bactérienne a ensuite été soumise à divers tests biochimiques (Fig. 92 gauche).

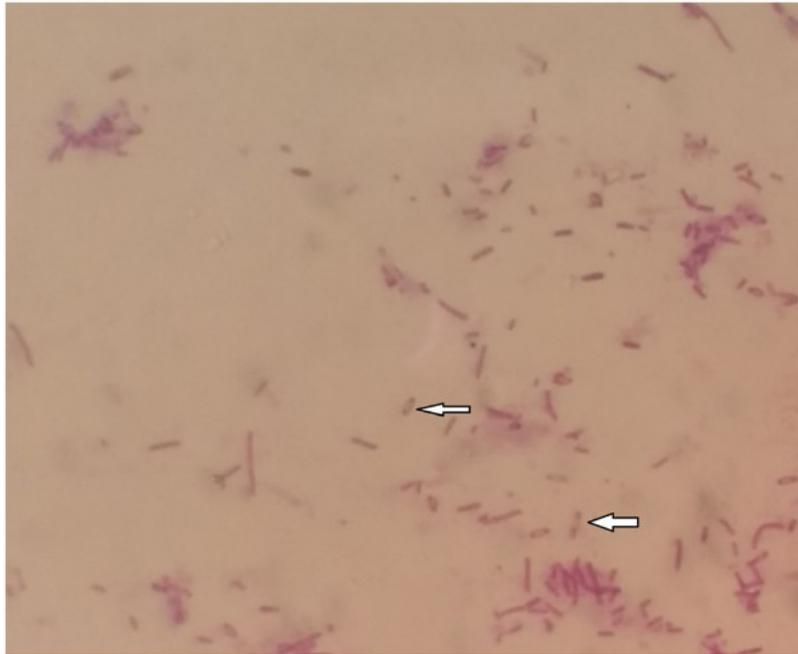


Figure 91: Bacilles à Gram négatif avec une apparence particulière d'épingle à nourrice



Figure 92: (Gauche) Réaction biochimique de droite à gauche : test à l'arginine décarboxylase, gélose Triple Sugar Iron, gélose motilité indole sulfite, test d'hydrolyse du citrate et de l'urée. (Droite) Utilisation oxydative du glucose et du maltose

Le lendemain, il fut constaté que l'organisme produisait de l'arginine dihydrolase et réduisait les nitrates. Il pouvait en plus utiliser le glucose et le maltose par oxydation (Fig.

92 droite), mais ne pouvait pas utiliser le citrate ni hydrolyser l'urée. Fait intéressant, la colonie après 48 h avait pris un aspect ridé (Fig. 93) et l'organisme pouvait se développer même à 42°C. Selon le test de sensibilité aux antibiotiques, l'organisme était résistant à la polymyxine B, à la colistine et aux aminosides (amikacine et gentamicine), mais sensible à la ceftazidime, au méropénem, au cotrimoxazole et à l'amoxicilline/acide clavulanique.



Figure 93: Colonie rose ridée sur gélose MacConkey après 48 h d'incubation

La bactérie isolée évoquait fortement *Burkholderia pseudomallei*. Par conséquent, un test d'agglutination au latex à base d'anticorps monoclonaux pour la détection de *B. pseudomallei*, disponible dans le commerce, a été réalisé à partir de la colonie et qui s'est également révélé positif (présence d'agglutinats fins) (Fig. 94).

Le bacille n'étant pas présent au Népal, les antécédents de voyage et d'activité professionnelle du patient étaient importants. Lors de son interrogatoire, le patient a révélé un voyage en Malaisie environ sept années auparavant. Il y a travaillé pendant environ trois ans, après quoi il est retourné au Népal et a continué son activité agricole. Le patient a reçu un diagnostic de mélioïdose et le méropénem intraveineux (1g toutes les 8 heures) a été

poursuivi pendant 28 jours, tandis que les antituberculeux étaient arrêtés. Entre-temps, le patient avait également développé une hépatite induite par le traitement antituberculeux. Le patient est devenu apyrétique après onze jours de traitement par méropénem et ses symptômes respiratoires se sont rapidement améliorés, tant sur le plan clinique que radiologique.

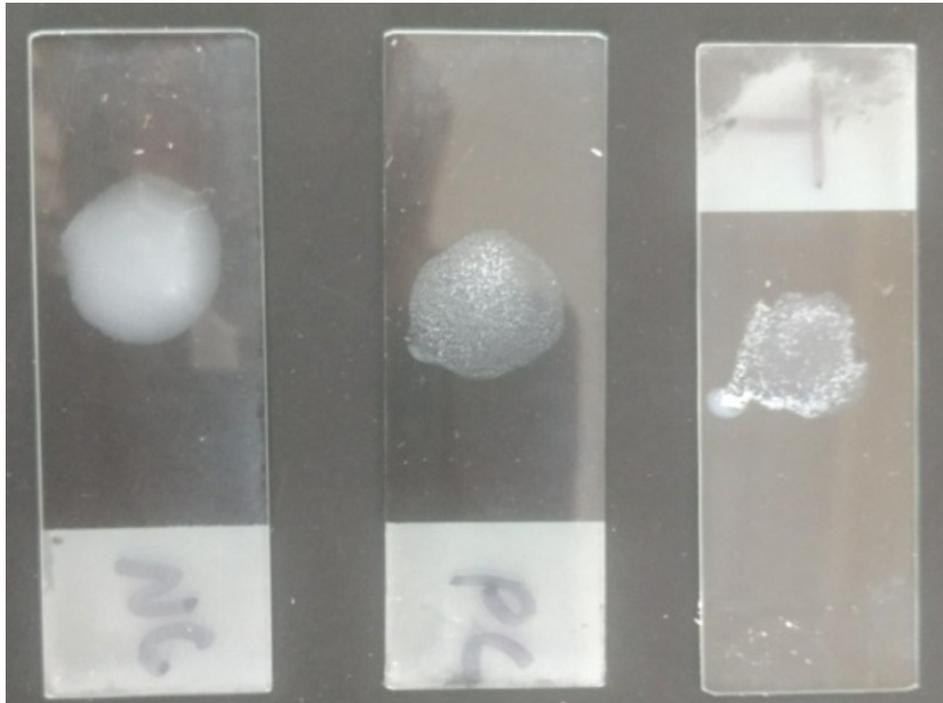


Figure 94: Test d'agglutination au latex positif pour *B. pseudomallei*

Après la fin de la phase initiale du traitement, le patient est sorti de l'hôpital avec un relai sous doxycycline orale (100 mg toutes les 12 heures) et cotrimoxazole oral (960 mg une fois par jour) durant trois mois.

Cas clinique n°3

À Singapour (110), un homme de 64 ans présentant des antécédents d'hypertension, de dyslipidémie et de goutte pour lesquels des traitements au long-cours n'ont jamais été institués, est admis aux urgences. Le patient présentait des douleurs abdominales du côté gauche et une perte de poids de 15 kg en un an. Pendant trois mois, il a également souffert

de sueurs nocturnes, de frissons et de tremblements. Cependant aucun épisode de toux ou de difficulté respiratoire n'a été rapporté.

Le patient rapporte une consommation d'alcool équivalente à 2 bouteilles de bière/jour au cours des 40 dernières années, et avoir fumé 20 cigarettes/jour pour la même période. Il s'est également plaint d'un hoquet persistant pendant une semaine qui a perturbé son sommeil. Le patient a travaillé comme câbleur électrique et a occupé un poste dans différentes régions du monde notamment en Afrique et dans plusieurs pays d'Asie du Sud-Est.

Lors de l'examen clinique, le patient était fébrile avec une température relevée à 38,2°C à l'admission, il présentait une hypotension (TA de 103/66 mmHg) et une tachycardie (fréquence cardiaque de 99/min). Il était conscient mais léthargique et avait une sécheresse des muqueuses. À l'auscultation, les bruits cardiaques étaient doubles et les poumons étaient clairs. Son abdomen était souple, mais sensible au niveau de l'hypochondre gauche, sans défense ni sensibilité à la décompression. Le toucher rectal a révélé des taches de sang fraîches, sans masse rectale palpable.

Les données biologiques ont montré une créatininémie élevée (147 $\mu\text{mol/L}$, norme 65–125 $\mu\text{mol/L}$), une hyponatrémie (126 mmol/L , norme 135–145 mmol/L) et une hyperkaliémie dans la limite haute (5,2 mmol/L , norme 3,5–5,3 mmol/L). La phosphatase alcaline était élevée à 444 U/L (norme 32–103 U/L), avec l'alanine transaminase (ALAT) à 90 U/L (norme 10–55 U/L). L'albuminémie était de 45 g/L (norme 37–51 g/L) et le taux d'hémoglobine de 14,7 g/dL (norme 13–17 g/dL). La NFS montre une légère hyperleucocytose à 10,88 G/L (norme 4–10 G/L) et une numération plaquettaire normale de 296 G/L (norme 150–450 G/L). Le dépistage du VIH était négatif. Une radiographie thoracique a montré une zone de cicatrisation parenchymateuse dans la zone supérieure droite et un épaissement pleural apical bilatéral. La radiographie abdominale était sans particularité. Un scanner (TDM) thoraco-abdomino-pelvien a révélé de petites hypodensités évoquant de multiples microabcès spléniques, avec une collection extracapsulaire irrégulière, logée et rehaussée par un bord, adjacente à l'angle splénique (figure 95). Le TDM a également révélé un épanchement en forme de masse dans le segment apical du lobe supérieur droit, avec une nodularité centrolobulaire adjacente en bourgeon.

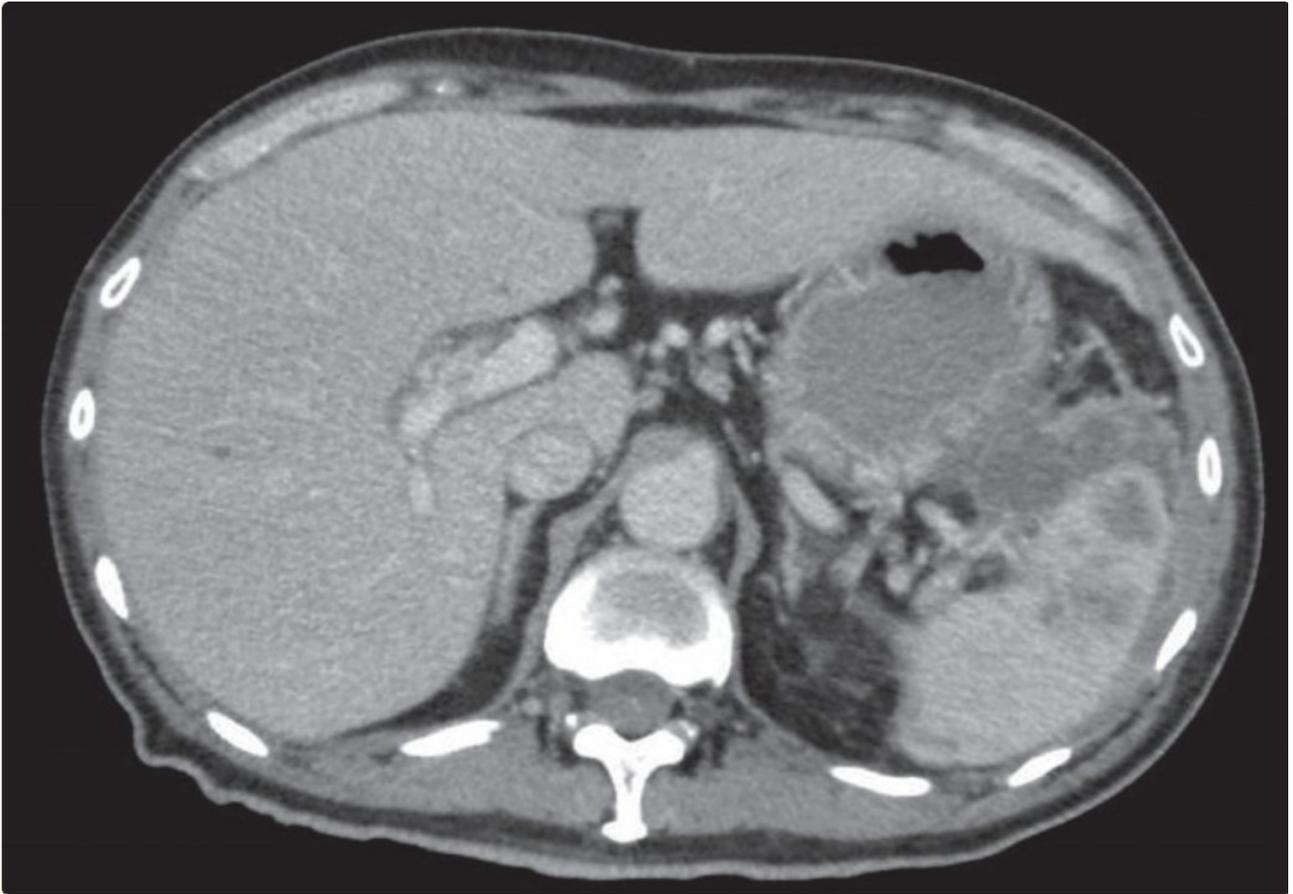


Figure 95: Scanner abdominal montrant l'abcès splénique

Une faible quantité de BAAR a été observée à la coloration de Ziehl-Neelsen des expectorations, et le test *GeneXpert MTB* s'est également révélé positif. Le patient a été placé sous traitement antituberculeux de première intention standard, à base de rifampicine, d'isoniazide, d'éthambutol et de pyrazinamide. Des BAAR ont également été observés dans les échantillons de selles. Les cultures de BAAR des expectorations et des selles ont finalement révélé la présence d'un *Mycobacterium tuberculosis* pansensible. Il a pu sortir de l'hôpital peu après le début du traitement antituberculeux.

Deux semaines plus tard, le patient a été de nouveau hospitalisé après avoir développé une léthargie sévère et des douleurs au gros orteil gauche. Il présentait toujours un hoquet persistant depuis sa précédente hospitalisation. L'examen clinique a révélé une légère sensibilité de l'hypochondre droit, un érythème et une sensibilité de la première phalange métatarsienne gauche. Les analyses de laboratoire ont révélé une élévation des taux d'aspartate transaminase (ASAT), d'alanine transaminase (ASAT plus élevée que l'ALAT) et

d'acide urique. Du fait de l'atteinte hépatique, le traitement par pyrazinamide a été arrêté. Les symptômes du patient se sont améliorés après l'arrêt du pyrazinamide, à l'exception du hoquet. Il fut décidé de réaliser un drainage percutané de la collection périplénique, qui a produit du pus ce qui a permis la résolution du hoquet. La culture du liquide a finalement révélé la présence de *Burkholderia pseudomallei*. Un test de détection des acides nucléiques de la TB et la culture des BAAR étaient négatifs.

Le traitement de première intention anti-tuberculeux a été maintenu, avec une réduction progressive de la rifampicine et l'isoniazide après deux mois de traitement d'induction. L'observance par le patient du traitement antituberculeux semblait respectée. Un traitement de la mélioïdose fut initié par ceftazidime intraveineux pendant six semaines. Au 40^e jour de ceftazidime, le patient a présenté de la fièvre et une agranulocytose qui a entraîné une nouvelle hospitalisation.

Un nouveau scanner a montré la résolution de l'abcès périplénique, une amélioration des infiltrats pulmonaires et l'absence de nouvelles collections intra-abdominale. Sa fièvre et sa neutropénie ont disparu deux semaines plus tard, suite à l'arrêt de la ceftazidime IV et l'administration de pegfilgrastim. La phase d'induction du traitement de la mélioïdose a été achevée en hospitalisation à l'aide de méropénème IV, avant un relais par cotrimoxazole oral pour la poursuite du traitement. Cependant, le patient a par la suite manqué les rendez-vous de suivi ultérieurs et ne semble pas avoir respecté son traitement contre la mélioïdose. Il ne fut pas de nouveau hospitalisé depuis qu'il avait manqué les rendez-vous de suivi pour sa mélioïdose. Par conséquent, il a été présumé que sa mélioïdose n'avait pas rechuté, sans en avoir formellement la preuve.

Compte tenu de la non-observance de son traitement antituberculeux auto-administré, le cas du patient a été adressé à l'unité nationale de lutte contre la tuberculose. Il a suivi un traitement antituberculeux de six mois sous observation directe (DOT) sous la supervision de l'unité de lutte antituberculeuse. Il a été déclaré en bonne santé lors des visites de suivi de la thérapie sous observation directe avant que la surveillance du patient par l'unité de lutte antituberculeuse ne soit levée.

Synthèse des cas

Les cas 1 et 2 sont typiques d'une TB diagnostiquée de façon abusive et traitée de façon présomptive alors que les éléments diagnostiques étaient inconstamment en faveur d'une TB.

Dans le cas n°1, le jeune patient Indien immunocompétent et sans comorbidité, ni à facteurs de risque de mélioïdose est placé d'emblée sous antituberculeux compte tenu du profil clinico-radiologique, notamment à cause des cavités dans la partie supérieure des poumons évoquant une TB. Les examens microbiologiques n'ont pourtant jamais révélé la présence de BAAR à l'expectoration, ni à l'aide du test de détection rapide (Xpert MTB). Lors de la 2e hospitalisation du patient à la suite d'une absence d'améliorations malgré 5 mois sous traitement antituberculeux, les cliniciens vont après de nouveaux examens radiologiques et prélèvements respiratoires, persister dans le diagnostic de TB malgré des recherches de BAAR à nouveau non concluantes. La non résolution de l'état du patient pouvant selon eux trouver son explication dans une TB multirésistante, c'est tout naturellement qu'ils ont maintenu le traitement antituberculeux et pratiquer une recherche de BAAR sur culture avec le cas échéant détection de résistances aux antituberculeux de 1ère ligne. Ce n'est qu'à la 3e hospitalisation à la suite d'une forte aggravation de l'état du patient nécessitant une aide respiratoire, que les médecins vont réévaluer le diagnostic de TB et finalement poser le diagnostic de mélioïdose en recherchant d'autres germes sur de nouveaux prélèvements respiratoires. À la vue de la dégradation progressive de l'état du patient, il semble évident qu'il souffrait initialement d'une mélioïdose pulmonaire chronique dont nous avons vu que les symptômes sont les mêmes que ceux d'une TB pulmonaire. L'aggravation de son état va favoriser l'émergence d'une forme aiguë de mélioïdose respiratoire avec un épanchement pulmonaire et un SDRA qui aurait été fatal en quelques jours. L'Inde étant une zone à forte prévalence tuberculeuse et également un des foyers mondial de TB multirésistante, il est compréhensible que le diagnostic de TB soit le premier envisagé. Mais la persistance du diagnostic qui n'était corroboré par aucun prélèvement respiratoire (qui sont pourtant les prélèvements les plus sensibles) aurait pu amener les cliniciens à réévaluer leur diagnostic avant la 3e hospitalisation. L'anamnèse du patient montre que celui-ci ne se souvient pas avoir été exposé au sol ou à de l'eau potentiellement

contaminée. Cet exemple montre en tout cas que la mélioïdose est relativement méconnue en Inde par le corps médical et souvent mal diagnostiquée car trop rapidement étiquetée comme TB. Ce manque de sensibilisation des cliniciens est d'autant plus problématique que l'Inde est également une zone d'endémie de la mélioïdose, ce qui démontre que cette méconnaissance ne concerne pas que les régions non endémiques de la maladie.

Le cas n°2 est un cas d'école de mélioïdose chronique incorrectement diagnostiqué comme TB. Ici le patient avait le principal facteur de risque de la mélioïdose, le diabète même s'il n'était pas diagnostiqué comme tel. La présence de cavités à la radiographie thoracique et la présence d'abcès du foie et du membre inférieur sont constatés. Au niveau pulmonaire, la présence d'infections fongique et bactérienne (aspergillome et *K. pneumoniae*) vont amener à instaurer des traitements antimicrobiens contre ces étiologies. Devant l'absence d'amélioration et après un scanner pulmonaire, les cliniciens s'orientent vers un diagnostic de TB face à des images de cavités dans les lobes supérieurs des poumons. Un traitement antituberculeux est initiée en parallèle de la poursuite de l'antibiothérapie probabiliste au méropénem à cause de l'étiologie inconnue de l'abcès hépatique. C'est justement la biopsie et la culture de l'abcès hépatique qui permettront de poser le diagnostic adéquat. Ici aussi, à aucun moment la recherche de BAAR ne s'est avérée concluante et pourtant les cliniciens ont entrepris un traitement antituberculeux et l'ont maintenu, probablement dans l'attente de la positivité de la culture après plusieurs semaines. Le traitement antituberculeux va avoir une conséquence désastreuse puisqu'il va induire une iatrogénie conduisant à une toxicité hépatique, organe déjà lésé par l'abcès. Le Népal n'étant pas reconnu comme une zone d'endémie de la mélioïdose, c'est tout naturellement que les médecins vont reconstituer à la suite de l'interrogatoire du patient son séjour en zone de forte endémie de mélioïdose (Malaisie) qui plus est dans le domaine agricole, plus à risque d'infections.

On trouve dans la littérature de nombreux autres cas de mélioïdose maladroitement diagnostiqués comme tuberculose, le plus souvent chez des patients diabétiques, souvent de plus de 50 ans et occupant le plus souvent des occupations agricoles ou en lien avec le sol. Mais ce n'est pas toujours le cas, des sujets plus jeunes ou parfois sans facteurs de risques sont également touchés.

Le cas n°3 est plus original puisqu'il traite d'une co-infection simultanée de TB et de mélioïdose. Le patient présentait des antécédents de douleurs abdominales subaigus et a été diagnostiqué par la suite avec une tuberculose pulmonaire et colique. Dans un deuxième temps, les cliniciens vont ensuite découvrir chez lui une mélioïdose concomitante au niveau de la rate.

Le patient est initialement diagnostiqué de TB pulmonaire suite à l'isolement du BK sur des expectorations, les autres manifestations cliniques pouvant s'expliquer par une TB disséminée. La TB pulmonaire en voie de résolution et l'état du patient allant en s'améliorant grâce aux antituberculeux, c'est la persistance d'un hoquet qui va conduire les cliniciens à pratiquer le drainage d'un abcès péricapsulaire indirectement responsable du hoquet par irritation sur le diaphragme. Si l'abcès était dû à une tuberculose disséminée, il aurait fallu s'attendre à une diminution de la fréquence et de l'intensité du hoquet. Mais alors que l'aspiration percutanée de l'abcès péricapsulaire visait initialement à soulager les symptômes du hoquet, c'est de façon purement fortuite qu'elle va permettre la mise en évidence de *B. pseudomallei*.

Il reste toutefois important de noter que les descriptions de co-infections simultanées de TB et mélioïdose restent heureusement rares même si elles semblent en augmentation. On trouve en effet de plus en plus de signalements de cas cliniques de TB associée à une mélioïdose : parfois les bactéries sont isolées dans le même foyer infectieux (poumons (111,112), foie (113), colonne vertébrale (114)), parfois dans des organes distants comme dans le cas de notre patient à Singapour où le BK et le BW affectent simultanément des organes non contigus, respectivement le poumon et la rate. On recense également un cas décrit de TB pulmonaire et mélioïdose méningée (115). Si le nombre de cas de notifications de co-infections est en hausse malgré la faible probabilité de survenue (115), c'est sans doute parce que les cliniciens dans les régions d'endémie sont de plus en plus sensibilisés à la mélioïdose. À Brunei, un cas d'infections simultanées de TB et mélioïdose a été identifié : le patient a été diagnostiqué de TB pulmonaire confirmée mais les isolats ont aussi révélé la présence de *B. pseudomallei* grâce à la pratique de dépistage systématique d'autres infections chez tout patient suspecté ou confirmé de TB pulmonaire (112).

Comparatif TB/Mélioïdose

On trouve dans la littérature deux publications ayant répertoriées des cas de mélioïdose diagnostiqués à tort comme cas de tuberculose. Ces deux études se sont de plus, attardées sur la comparaison de facteurs prédisposant et les spécificités clinico-biologiques entre les cas de mélioïdose et de tuberculose. Une analyse statistique des données a été réalisée en utilisant le test du Chi-2 à l'aide du logiciel SPSS afin de déterminer la présence d'une association significative (P-value < 0,05 retenue).

Étude indienne de 2008

L'étude de *Vidyalakshmi et al.* en 2008 (116), s'est concentrée sur des cas de mélioïdose prouvées par culture, initialement suspectés comme TB et traités de façon présomptive par un traitement antituberculeux. Entre janvier 2005 et mars 2007 à l'hôpital de Mangalore en Inde, 40 cas de mélioïdose ont été recensés sur la base d'isolements de *B. pseudomallei* en culture à partir de différents échantillons. L'identification a été permise sur milieux MacConkey et Ashdown et confirmée par des analyses biochimiques (galeries API).

Sur ces 40 de mélioïdoses documentés, 22 cas soit 55 % ont simulé une tuberculose sur les aspects cliniques, radiologiques et anatomopathologiques, et furent traités préventivement par des antituberculeux. Ces 22 cas incorrectement traités comme TB étaient tous négatifs à l'examen direct et aux cultures de BAAR.

Une analyse rétrospective des dossiers de ces 22 patients a été réalisée afin d'évaluer leur tableau clinique, les résultats des analyses biologiques, les facteurs prédisposant et les caractéristiques épidémiologiques. Des résultats de laboratoire tels que la numération leucocytaire totale, la numération des neutrophiles, la vitesse de sédimentation (VS) et la présence d'un diabète sucré au moment de la consultation des patients atteints de mélioïdose, ont été comparés aux données similaires de 53 patients atteints de tuberculose confirmée par un examen direct et une culture positive aux BAAR. Ces données ont ensuite été analysées de façon statistique afin de faire ressortir des éléments permettant un diagnostic différentiel entre les deux pathologies.

L'âge des patients variait de 17 à 73 ans (moyenne de 48 ans \pm 12,8). Treize patients sur 22 (59%) étaient des hommes. La fièvre était le motif de consultation le plus fréquent et concernait 100 % des patients qui ont été adressés pour une fièvre d'origine inconnue ainsi qu'une suspicion de TB. La durée de cette fièvre variait de 1 à 53 semaines (moyenne de 11,3 \pm 14,4), et le traitement antituberculeux présent chez ces patients pour des durées variables n'a jamais fait baisser la fièvre.

- Huit de ces 22 cas (36%) mimait une TB pulmonaire avec présence systématique de toux. Dans 50 % des cas, ces symptômes ont duré plus de 4 semaines. Parmi les autres symptômes, sont rapportés : une hémoptysie chez 3 patients, un épanchement chez 5 patients, une infiltration apicale dans 2 cas, ainsi qu'un cas d'opacité non homogène du lobe supérieur à la radiographie.

- Huit autres cas ressemblaient à une TB ostéoarticulaire avec des patients qui se plaignaient de fièvre et de douleurs dorsales.

- Parmi eux 3 cas ressemblaient à une spondylarthrite tuberculeuse avec une réduction de l'espace discal constaté à la radiographie du rachis nécessitant une intervention chirurgicale.

- Cinq cas (23%) se présentaient comme une arthrite tuberculeuse, essentiellement du genou (4 patients sur les 5). De plus 4 patients présentaient une radiographie thoracique évocatrice de TB pulmonaire (2 lésions fibrocavitaire, une opacité non homogène du lobe supérieur, un épanchement)

- Deux cas (9%) évoquaient une lymphadénite tuberculeuse (cervicale et médiastinale chez un patient, sus-claviculaire chez l'autre). Le pus de l'aspiration a révélé *B. pseudomallei* ce qui a conduit à l'arrêt du traitement antituberculeux et la mise en route du traitement contre la mélioïdose débouchant sur une amélioration drastique des symptômes

- Deux patients avaient un abcès splénique isolé. On relevait dans ces deux cas une fièvre et une perte de poids d'au moins un mois, avec de multiples abcès révélés par l'échographie splénique. L'aspiration échographique des abcès a permis l'isolement de *B. pseudomallei*

• Un cas simulait une péricardite tuberculeuse. Le patient présentait de la fièvre, une toux et un essoufflement depuis deux mois. Une radiographie pulmonaire et une échocardiographie ont révélé un épanchement péricardique massif. Le liquide péricardique s'est révélé négatif pour le BK par PCR, mais a révélé la présence de *B. pseudomallei*.

• Un patient présentait un abcès parotidien isolé, sans septicémie, évoluant depuis près d'un an. L'abcès avait été drainé trois fois dans des hôpitaux locaux et une espèce de *Pseudomonas* avait été identifiée sur l'isolat du pus. Le patient avait été traité par anti-*Pseudomonas*, puis dans un deuxième temps par un traitement antituberculeux en raison de la chronicité de l'affection et d'une VS élevée. Après isolement du BW, un traitement approprié contre la mélioïdose s'est révélé salvateur avec une guérison sans incident.

Initial clinical diagnosis, key features	Age, years/ sex	Fever weeks	ESR mm/h	Predisposing factors	<i>B. pseudomallei</i> isolated from
Pulmonary TB, <i>n</i> = 8 (36.4%)					
CXR: unresolved pneumonia (consolidation)	57/female*	1	126	DM, CKD	Blood and sputum
	45/female	2	125	DM	Broncho-alveolar lavage
	53/male	3	73	DM	Broncho-alveolar lavage
	17/female	12	135	DM	Sputum
	52/male	6	120	Alcohol, soil†	Sputum
CXR: apical infiltration	38/male	8	130	DM	Sputum
	45/male	4	118	DM, soil†	Sputum
CXR: non-homogeneous upper lobe opacity	62/male	2	80	DM, alcohol	Blood
Bone and joint TB: tubercular arthritis, <i>n</i> = 5 (22.5%)					
Septic arthritis, knee; CXR: consolidation	66/ male	16	75	DM	Blood, synovial fluid, knee
Septic arthritis, knee; CXR: fibro-cavitary lesion	58/male	5	110	DM, alcohol, soil†	Blood, synovial fluid, knee
	45/female	8	140	DM, soil†	Synovial fluid, knee
Septic arthritis, knee; CXR: non-homogeneous upper lobe opacity	40/female	12	100	DM, soil†	Synovial fluid, knee
Septic arthritis, hip and ankle joints	51/male	4	128	DM, alcohol, soil†	Synovial fluid, ankle
Bone and joint TB: chronic spondylitis, <i>n</i> = 3 (13.5%)					
X-ray spine and CT: chronic spondylitis and psoas abscess	41/male	25	80	Soil†	Psoas abscess pus
	50/male	3	120	DM, alcohol, soil†	Psoas abscess pus
X-ray spine and MRI: chronic spondylitis and psoas abscess	62/male	53	135	DM	Psoas abscess pus and peritoneal fluid
Tuberculous lymphadenitis, <i>n</i> = 2 (9.1%)					
CT: encysted pleural effusion; mediastinal mass and supraclavicular nodes	55/male	4	130	DM, soil†	Pus: supraclavicular nodes
CXR: mass lesion and mediastinal and cervical nodes; FNAC: granulomatous adenitis	38/female	5	62	DM, alcohol	Pus: cervical lymph node
Tuberculous splenic abscess, <i>n</i> = 2 (9.1%)					
USG: multiple splenic abscesses	29/female	12	105	DM	Pus: splenic abscess
	35/male	4	140	DM, soil†	Pus: splenic abscess
Tuberculous pericarditis, <i>n</i> = 1 (4.5%)					
ECHO: chronic pericarditis and pericardial effusion	73/female	8	110	DM, soil†	Pericardial fluid
Tuberculous parotid abscess, <i>n</i> = 1 (4.5%)					
Chronic right parotid abscess; ? tuberculous	46/female	52	100	DM	Parotid abscess pus

*This patient succumbed to illness.

†Soil = exposure to wet soil (agriculture, gardening, fishing, manual labour at construction sites and service in the army).

ESR = erythrocyte sedimentation rate; TB = tuberculosis; CXR = chest X-ray; DM = diabetes mellitus; CKD = chronic kidney disease; CT = computerised tomography; MRI = magnetic resonance imaging; FNAC = fine needle aspiration cytology; USG = ultrasonography; ECHO = echocardiography.

Figure 96: Présentation clinique et paramètres biologiques des patients atteints de mélioïdose mimant une TB

Les facteurs de risque retrouvés incluaient le diabète chez 20 sujets (91%), une consommation excessive d'alcool chez six patients (27%), une insuffisance rénale chronique chez un patient (4%) et le contact avec le sol humide chez 11 patients (50%).

Sur le plan biologique, les 22 patients atteints de mélioïdose présentaient une VS élevée (> 30 mm/h) ; 21 (95,5 %) d'entre eux présentaient une VS > 70 mm/h et 17 (77,3 %) une VS ≥ 100 mm/h (moyenne de 111 mm ± 24).

Une comparaison des valeurs hématologiques (VS, numération des leucocytes dont les neutrophiles) et de la présence d'un diabète sucré entre les patients atteints de mélioïdose et ceux atteints de tuberculose a été réalisée. L'étude constate que des taux de VS élevés (> 70 mm/h) étaient plus fréquents chez les patients atteints de mélioïdose (95,5 %) que chez les patients atteints de tuberculose (49,1 %, p = 0,0001). Une numération leucocytaire totale élevée (hyperleucocytose) et notamment une polynucléose à neutrophiles (ou neutrophilie, présente chez 68 % des 22 cas) étaient également plus révélatrices de mélioïdose que de tuberculose. Le diabète était également bien plus fréquent dans la mélioïdose (90,9 %) que dans la tuberculose (35,8 %, P = 0,00001).

Parameter	Melioidosis (n = 22)	Tuberculosis (n = 53)	P value
Total leucocyte count			
>11 000/mm ³	16 (72.7%)	19 (35.8%)	0.003
Range	5 100–32 500	2300–24 800	
Mean ± SD	13 690 ± 6015.2	9958.5 ± 3795.6	
Neutrophil count			
>75%	18 (81.8%)	24 (45.3%)	0.003
Range	63–99	48–97	
Mean ± SD	81.2 ± 8.77	72.7 ± 12.7	
Neutrophilic leucocytosis	15 (68.2%)	13 (24%)	0.0003
ESR			
>70 mm/h	21 (95.5%)	26 (49.1%)	0.0001
Range	62–140	10–135	
Mean ± SD	111 ± 23.7	63.79 ± 34.9	
Diabetes mellitus	20 (90.9%)	19 (35.8%)	0.00001

SD = standard deviation; ESR = erythrocyte sedimentation rate.

Figure 97: Paramètres biologiques comparés de cas de mélioïdose et de tuberculose

En résumé, les auteurs remarque trois éléments qui se démarquent dans une mélioïdose par rapport à une tuberculose : un facteur de risque, le diabète bien plus représenté chez les

sujets atteints de mélioïdose, et deux paramètres biologiques remarquables à savoir une VS élevée et une neutrophilie plus marquée que dans une tuberculose. Les auteurs concluent en affirmant qu'un diagnostic de mélioïdose ne doit pas être écarté chez des patients suspectés de TB dans les régions de forte prévalences des deux maladies, tout en instaurant un traitement antituberculeux présomptif. Une mise en garde particulière doit être observée chez un sujet diabétique présentant une fièvre, une VS élevée et une neutrophilie, éléments qui doivent faire suspecter une mélioïdose, même si la radiologie ou l'anatomopathologie sont évocatrices d'une TB. Cette suspicion doit être plus marquée encore à la suite de l'isolement de bactéries apparentées au genre *Pseudomonas* mais résistantes aux aminosides et à la colistine.

Étude indienne de 2020

Une autre étude observationnelle rétrospective a été menée par *Garg et al.* de janvier 2016 à décembre 2018 afin de recenser les cas de mélioïdose chez des patients suspectés de TB chronique dans un hôpital du sud de l'Inde (117). Tous les cas suspectés de TB récurrente ont été testés simultanément pour rechercher la présence de *B. pseudomallei*. Les données cliniques, épidémiologiques et radiologiques ont été consignées pour l'ensemble de ces cas.

Tous les patients de cette étude avaient un antécédent avéré de TB et étaient recrutés au moment de l'étude pour une suspicion de récurrence de TB. La récurrence de TB était confirmée par examen direct, culture et/ou test GeneXpert MTB/RIF. Tous les échantillons étaient simultanément testés à la recherche de *B. pseudomallei* par culture et PCR TTSS1.

Sur 11 138 patients admis à l'hôpital pour une suspicion de TB pendant la durée de l'étude, 586 cas soit 5,2 % étaient des cas confirmés de TB. Parmi eux, 11 cas sur 586 (soit 1,8%) étaient une TB récurrente. Pour 7 patients (1,2%) initialement suspectés de TB récurrente, les résultats étaient négatifs au BK mais étaient positifs au BW en culture. Parmi eux, 4 présentaient une atteinte pulmonaire et 3 une infection ostéoarticulaire (deux cas d'ostéomyélite et un cas d'arthrite septique).

Case No.	Age	Gender	Occupation	History of soil exposure	Comorbidities	Sample	Radiological findings	Antitubercular treatment	Treatment	Outcome
1	51	M	Farmer	Yes	DM, COPD	BAL	CT- cavity lesion	Ongoing	Meropenem, Cotrimoxazole	Cured
2	42	M	Teacher	No	HIV infection	Pus from Splenic abscess	X-ray- Pleural effusion USG- Hypoechoic lesion in the spleen	Completed	Meropenem, Cotrimoxazole	Cured
3	45	M	Farmer	Yes	DM	Blood	X-ray- Right lower lobe consolidation	Completed	Meropenem	Expired
4	53	M	Fisherman	No	DM	Pus from a splenic abscess and ankle joint	USG- Hypoechoic lesions in the spleen	Completed	Ceftazidime, Cotrimoxazole	Cured
5	63	M	Driver	Yes	DM	Synovial fluid	MRI of right knee - Multifocal involvement, suggestive of TB	Completed	Ceftazidime, Cotrimoxazole	Cured
6	55	M	Doctor	No	DM, alcoholism	Pus from a gluteal abscess and hip joint	-	Ongoing	Meropenem, Cotrimoxazole	Cured
7	42	M	Farmer	Yes	DM	Blood	X-ray- Bilateral haziness	Completed	-	Expired

DM: Diabetes Mellitus; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disorder; BAL: Broncho-Alveolar Lavage; HIV: Human Immunodeficiency Virus.

Figure 98: Détail des cas de mélioïdose chez les sujets incorrectement suspectés de TB récurrente

Cases	Fever	Respiratory Symptoms	Bone and joint involvement	Cutaneous ulcers	Hepatomegaly
Case 1	Yes	Cough	Absent	Absent	Yes
Case 2	Yes	Cough and breathlessness	Absent	Absent	Yes
Case 3	Yes	Cough	Absent	Absent	Yes
Case 4	Yes	Absent	Ankle (Right)	Absent	Yes
Case 5	No	Absent	Knee (Right)	Absent	No
Case 6	Yes	Absent	Hip (Right)	Present	No
Case 7	Yes	Cough and Breathlessness	Absent	Present	Yes

Figure 99: Présentation clinique et sites d'atteinte des cas de mélioïdose

La comparaison entre la TB récurrente et la mélioïdose a permis de dégager des présentations cliniques plus souvent associées à la mélioïdose et des facteurs prédisposant à la maladie. Si l'atteinte pulmonaire est plus représentée dans la TB, l'atteinte extrapulmonaire est plus fréquemment retrouvée dans la mélioïdose que dans la tuberculose et même si son diagnostic est moins difficile que celui d'une TB extra-pulmonaire, elle passe souvent inaperçue. Ainsi les symptômes d'atteinte ostéoarticulaire, avec ou sans hépatomégalie, étaient statistiquement plus associés à la mélioïdose. Une altération des

marqueurs de la fonction hépatique (transaminases, PAL) et une hépatomégalie est aussi plus fréquente dans la mélioïdose que dans la tuberculose. De plus, bien que le diabète soit un facteur de risque commun aux deux maladies, une glycémie élevée suggérant un diabète non ou mal contrôlé, étaient significativement associées à la mélioïdose (fig. 100). Enfin parmi les patients atteints de mélioïdose, cinq (71,4 %) présentaient des antécédents évocateurs d'exposition au sol.

	Recurrent tuberculosis N = 11 n(%)	Melioidosis N = 7 n(%)	P value
Demographics			
Age (yrs)	54 (43-64)	51 (27-55)	0.42
Gender (male)	9 (82)	7 (100)	0.23
Clinical presentation			
Fever	5 (45)	6 (86)	0.12
Pulmonary symptoms	10 (90)	4 (57)	0.02
Bone and joint involvement	1 (9)	3 (43)	0.02
Hepatomegaly	1 (9)	5 (71)	0.02
Cutaneous ulcer	1 (9)	2 (29)	0.18
Comorbidities			
Diabetes mellitus	4 (36)	5 (71)	0.20
Chronic kidney disease	1 (9)	0 (0)	0.38
Chronic lung disease	2 (18)	1 (14)	0.36
Hypertension	1 (9)	1 (14)	0.33
Laboratory findings			
Total WBC count	9.5×10 ³ (7.5-12.5×10 ³)	12×10 ³ (7-19.2× 10 ³)	0.19
Neutrophils,%	74.2 (63.9-81.5)	77.6 (52.5-84.5)	0.87
Monocytes,%	7.8 (5.6-12.2)	7.2 (4.3-9.5)	0.59
AST, mg/dL	19 (15-28)	40 (19.2-82)	0.04
ALT, mg/dL	18.5 (9.7-26.2)	18.5 (11.5-61.5)	0.49
ALP, mg/dL	90.5 (67.5-122.5)	144 (99.5-587.5)	0.04
Total bilirubin, mg/dL	0.4 (0.2-0.7)	0.4 (0.2-0.6)	0.81
Creatinine, mg/dL	0.8 (0.7-1.1)	1 (0.7-1.4)	0.28
Urea, mg/dL	22 (15-26)	21 (13.5-36.2)	0.88
Random blood glucose	106 (98-132)	235 (123-364)	0.01

Figure 100: Comparaison des facteurs associés à la mélioïdose par rapport à une TB récurrente

Ces résultats s'ils confirment en partie ceux de l'étude précédente doivent être évalués dans une plus large cohorte afin de dégager une corrélation significative. L'étude insiste sur l'importance d'examen microbiologiques appropriés pour le diagnostic de la mélioïdose chez les patients suspectés d'infection tuberculeuse récurrente.

Synthèse des comparaisons entre les deux maladies

Ces deux études permettent de dégager des facteurs favorisant et des marqueurs qui peuvent aider à distinguer les deux pathologies entre elles. Elles semblent confirmer qu'il n'est pas possible de diagnostiquer une TB d'une mélioïdose, encore plus lorsqu'il s'agit

d'une forme chronique, sur les seules présentations cliniques ou radiologiques. Les deux maladies offrent des symptômes assez généraux et peu spécifiques qui peuvent s'étendre sur plusieurs mois et mimer de nombreuses pathologies.

Il n'est pas possible de distinguer une TB d'une mélioïdose à l'imagerie. Les deux pathologies donnent des clichés identiques de nodules, d'infiltrats ou surtout de cavernes qui, nous l'avons vu, désorientent très souvent les cliniciens pour qui ces spécificités relèvent d'une tuberculose pulmonaire. La tomodensitométrie thoracique peut aider à délimiter la formation d'abcès et la cavitation précoce, mais son utilité diagnostique supplémentaire est limitée en cas d'infection pulmonaire (62). La mélioïdose est plus à même de former des abcès mais cet élément est inconstamment présent. On notera qu'une dégradation rapide de clichés thoraciques est plus souvent le signe d'une mélioïdose pouvant conduire à l'apparition rapide d'un SDRA, mais il est souvent trop tard dans ce cas et l'évolution relève des soins intensifs. On retiendra également que chaque bactérie possède des sites de prédilection : par exemple une étude menée à Singapour a montré que l'agent étiologique le plus fréquemment rencontré dans les abcès spléniques était *B. pseudomallei*, alors que la tuberculose n'était pas été identifiée comme cause d'abcès splénique dans cette étude (110). En résumé, on retiendra que l'imagerie permet surtout de localiser les lésions et les organes touchés afin de dresser un tableau clinique et d'orienter les prélèvements.

La clinique de ces deux pathologies est également trop peu spécifique pour pouvoir être différencier entre elles, d'autant que ces deux imitatrices ont la faculté de mimer bien d'autres pathologies. La mélioïdose « mime » les symptômes d'une TB, cliniquement, radiologiquement et même jusqu'à l'aspect anatomopathologique avec des abcès tissulaires similaires au granulome tuberculeux ainsi que la nécrose caséuse. En outre la mélioïdose en plus d'être méconnu par de nombreux cliniciens, peut mimer d'autres pathologies rendant son diagnostic très compliqué. En effet la mélioïdose peut parfois être confondue avec d'autres maladies comme la brucellose dans les endroits où cette dernière est présente (109).

La biologie peut se révéler décevante dans le sens où elle ne permet pas d'orienter clairement le diagnostic entre ces deux infections. Cependant on retiendra d'après les deux études indiennes, des spécificités qui peuvent se révéler utiles. Ainsi la présence

d'anomalies biologiques hépatiques, fréquemment liées à une hépatomégalie, sont plus souvent associées à la mélioïdose. Une augmentation de la glycémie est également bien plus associée à la mélioïdose qu'à la TB. Enfin lors d'une suspicion de TB, une polynucléose neutrophile marquée et une VS élevée peuvent être le signe d'une mélioïdose. Ces résultats méritent toutefois une confirmation sur de plus grands échantillons et sont justes des éléments qui doivent amener un clinicien à faire preuve d'une vigilance accrue lors d'un tableau clinique de TB présentant ces caractéristiques biologiques.

Les deux maladies partagent globalement les mêmes facteurs de risque à savoir l'immunodépression ou toute altération de la réponse immune, à l'exception notable du VIH qui est très souvent associé à la TB mais n'est pas un facteur de risque favorisant de la mélioïdose. Au contraire le diabète s'il est un facteur commun aux deux maladies, est largement plus associé à la mélioïdose ; le diabète ou d'une façon plus générale tout désordre dans la régulation de la glycémie restant le principal facteur associé à la survenue d'une mélioïdose.

En définitive, ni la biologie, encore moins l'imagerie, la clinique ou les facteurs de risques ne permettent un diagnostic différentiel entre la TB et la mélioïdose. Le diagnostic de certitude pour les deux maladies reposant sur l'isolement de la bactérie, il faut donc y penser. Cela passera par une meilleure connaissance de la mélioïdose, qui reste encore trop méconnue y compris du corps médical, surtout hors zone d'endémie historique qu'est l'Asie du Sud-Est ou l'Australie. Il faut penser à la mélioïdose devant toute pneumonie atypique évoquant une TB, ou devant des abcès spléniques, hépatomégalies ou atteintes ostéoarticulaires avec altération de l'état général pouvant évoquer une TB extra-pulmonaire chez tout sujet originaire ou ayant séjourné en zone d'endémie (118), à fortiori si le sujet présente des facteurs de risque notamment le diabète ou l'alcoolisme ou une exposition aux sols. Ce séjour en zone à risque pour la mélioïdose peut parfois remonter à plus d'une vingtaine d'années. Et aussi garder à l'esprit que l'Asie et l'Australie ne sont plus les seules régions d'endémie de la mélioïdose puisque la présence de la bactérie est désormais attestée dans toutes les régions tropicales du globe, un court séjour pouvant suffire à développer des symptômes pouvant être dévastateur même chez des sujets en bonne santé (119), ou apparaître des décennies après l'exposition (55,56).

Perspectives

Tuberculose

La TB restant la 1ère maladie infectieuse au monde en terme de prévalence et de mortalité, l’OMS s’est doté depuis 2015 d’un ambitieux programme visant à réduire le fardeau de la maladie. La stratégie pour mettre fin à la TB (« End TB Strategy ») vise à quasiment éradiquer la maladie en 2035 et repose sur 3 piliers (120):

- réduction de 95 % du nombre de décès causé par la TB en 2035 par rapport à 2015
- réduction de 90 % du taux d'incidence de la TB d'ici 2035 par rapport à 2015
- stratégie d'ici 2035 de zéro-famille touchée par la TB et confrontée à des coûts catastrophiques induits par la TB

Si ces objectifs sont louables, on pourra leur reprocher d’être très optimistes d’autant que le point d’étape réalisé par l’OMS dans son rapport mondial sur la TB de 2024, montre que dix ans après l’élaboration de cette stratégie, les objectifs à mi-parcours sont loin d’être remplis.

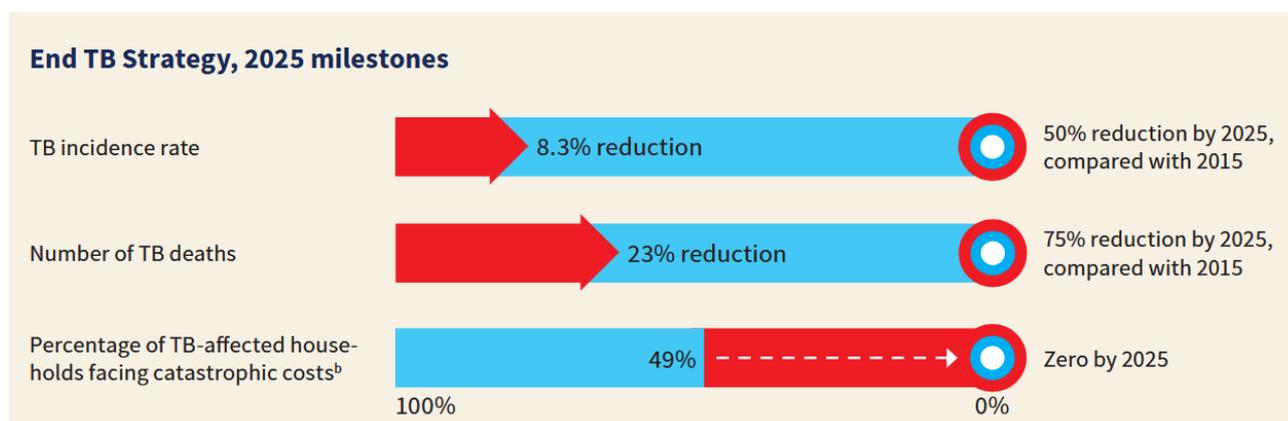


Figure 101: Point d'étape des objectifs visant à mettre fin à la TB (Global TB report 2024, OMS)

Certes la pandémie Covid est passée par là avec ses confinements et l’impact négatif sur bon nombre d’économies mais elle ne suffit pas à expliquer ces améliorations en demi-teinte. On reprochera à ce programme de ne pas suffisamment prendre en compte la nature

de la maladie. La TB restant de tout temps une maladie essentiellement liée aux conditions de vie et à la précarité, l'augmentation de la population des principaux pays d'endémie (Afrique sub-saharienne, Inde...) et la non-amélioration des conditions sanitaires et de vie de nombreux pays d'endémie rendent difficile la réalisation de ces objectifs et le contrôle de la TB.

Plus inquiétant est l'augmentation de la multirésistance aux antituberculeux dans de nombreux pays. Certes, de nouvelles molécules ont été commercialisées ces dernières années et semblent prometteuses, mais même pour le traitement BPaLM, qui selon certains auteurs laisseraient entrevoir la possibilité de l'éradication des formes multirésistantes, il existe déjà des résistantes. Il faudrait mieux dépister les formes résistantes et établir une stratégie DOT systématique dans ces cas. De même la prévention des formes résistantes passera aussi par le développement de nouvelles molécules qu'elles soient de 2^e ligne ou même de 1^{ère} ligne. En effet, le traitement antituberculeux standard qui n'a pas évolué depuis les années 1980 se révèle long et toxique, ce qui peut décourager l'observance par les patients induisant la sélection de souches résistantes.

Enfin sur le plan de la prévention, il faut noter que de nombreux vaccins sont en développement. Ces progrès ont été permis via deux axes : tout d'abord par la compréhension de l'échappement immunitaire du BK via ses lipides de surface et ses systèmes de sécrétion, ensuite grâce à une meilleure connaissance de l'immunité antituberculeuse montrant que les réponses innées induisant des réponses de type Th1 et des CD8⁺ permettent de meilleurs protections (121). Ces vaccins sont de différents types (vivants atténués, inactivés, sous-unitaires, recombinants) et sont basés pour la plupart sur des souches de *M. tuberculosis* qui sont plus efficaces pour induire une immunité spécifique que la souche *M. bovis* du BCG. L'arrivée de nouveaux vaccins antituberculeux qui pour certains sont en phase III, permettant la protection des adolescents et des adultes constituerait, s'ils sont efficaces, une percée dans le contrôle de la TB. Ce serait également une première depuis le BCG, qui se révèle inadapté en dehors de la protection des formes méningées chez l'enfant. On retiendra le MTBVAC vaccin atténué qui a débuté des essais cliniques chez l'adulte en Inde en 2024 (122).

PHASE 1	PHASE 2A	PHASE 2B	PHASE 3
<p><u>H107e/CAF10b</u></p> <p>SSI</p> <p>Protein / Adjuvant</p>	<p><u>AEC/BC02</u></p> <p>ANHUI ZHIFEI LONGCOM</p> <p>Protein / Adjuvant</p>	<p><u>DAR-901</u></p> <p>DARTMOUTH, ST. LOUIS UNIV, IVI</p> <p>Mycobacterial – Inactivated</p>	<p><u>BCC (Travel vaccine)</u></p> <p>HJF</p> <p>Mycobacterial – Live Attenuated</p>
	<p><u>BNT164a1</u></p> <p>BIONTECH</p> <p>RNA vaccine</p>	<p><u>RUTI®</u></p> <p>ARCHIVEL FARMA</p> <p>Mycobacterial – Inactivated</p>	<p><u>GamTBvac</u></p> <p>GAMALEYA RES. CENTRE, MOH RUSSIA</p> <p>Protein / Adjuvant</p>
	<p><u>BNT164b1</u></p> <p>BIONTECH, GATES FOUNDATION</p> <p>RNA vaccine</p>		<p><u>Immuvac (MIP)</u></p> <p>ICMR, CADILA</p> <p>Mycobacterial – Inactivated</p>
	<p><u>ChAdOx1.85A+MVA85A</u></p> <p>UNIV OXFORD</p> <p>Viral Vector</p>		<p><u>M72/AS01E</u></p> <p>GATES MRI, GSK</p> <p>Protein / Adjuvant</p>
	<p><u>ID93+GLA-SE (QTP101)</u></p> <p>QURATIS; NIAID/NIH (ID93+GLA-SE)</p> <p>Protein / Adjuvant</p>		<p><u>MTBVAC (BBV169)</u></p> <p>BIOFABRI, BHARAT, UNIV ZARAGOZA, IAVI, TBVI, HVTN</p> <p>Mycobacterial – Live Attenuated</p>
	<p><u>TB/FLU-05E</u></p> <p>SMORODINTSEV RES INST OF INFLUENZA, MIN OF HEALTH, RUSSIA</p> <p>Viral Vector</p>		<p><u>VPM1002</u></p> <p>SIPL, VPM</p> <p>Mycobacterial – Live Attenuated</p>

Figure 102: Vaccins antituberculeux à différents stades de développement en Avril 2025, d'après <https://newtbvaccines.org/tb-vaccine-pipeline/clinical-phase/>

Pour terminer sur l'aspect des vaccins, il existe une autre stratégie basée sur l'administration de différents vaccins selon les besoins plutôt que sur un vaccin général. Partant du principe que la TB est une maladie polymorphe (TB pulmonaire, extra-pulmonaire, ITL, réactivation), cette stratégie prône l'utilisation de vaccins spécifiques selon les différents stades de la maladie. Ces vaccins peuvent être classés selon différentes catégories : prophylactique, thérapeutique, post-exposition et boosters (123).

STAGES OF TB VACCINE ADMINISTRATION

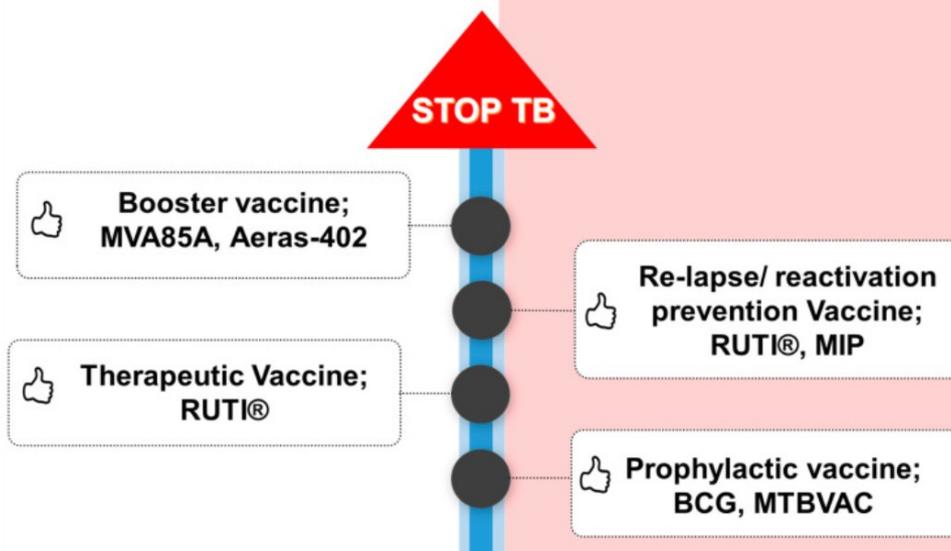


Figure 103: Étapes d'emploi de différents candidats vaccins spécifiquement utilisables selon le stade de la TB plutôt qu'un vaccin général (d'après Srivastava et al. 2023)

On retiendra ici le vaccin RUTI® actuellement en phase II qui aurait une utilisation à visée immunothérapeutique en plus d'être capable de prévenir les rechutes/réactivations.

Mélioïdose

La mélioïdose reste elle une maladie négligée et ne dispose pas de moyens de l'ampleur de la TB ou tout du moins d'une préoccupation similaire au niveau de la charge qu'elle représente. Bien que l'OMS affirme ne pas considérer la mélioïdose comme une maladie tropicale négligée, on peut douter qu'il en soit autrement. Il suffit de constater l'ampleur du désintérêt de la maladie tant sur le plan financier, que par la méconnaissance du corps médical à son encontre. Ceci est d'autant plus étonnant pour une maladie considérée comme responsable d'une mortalité comparable à la rougeole et supérieure à la leptospirose (59). En outre les chiffres avancés du fardeau mondial de la mélioïdose par *Limmathurotsakul et al.* en 2016 constituent sans doute l'estimation basse du fait de la présence désormais attestée de *Burkholderia pseudomallei* dans toutes les régions tropicales et subtropicales du globe.

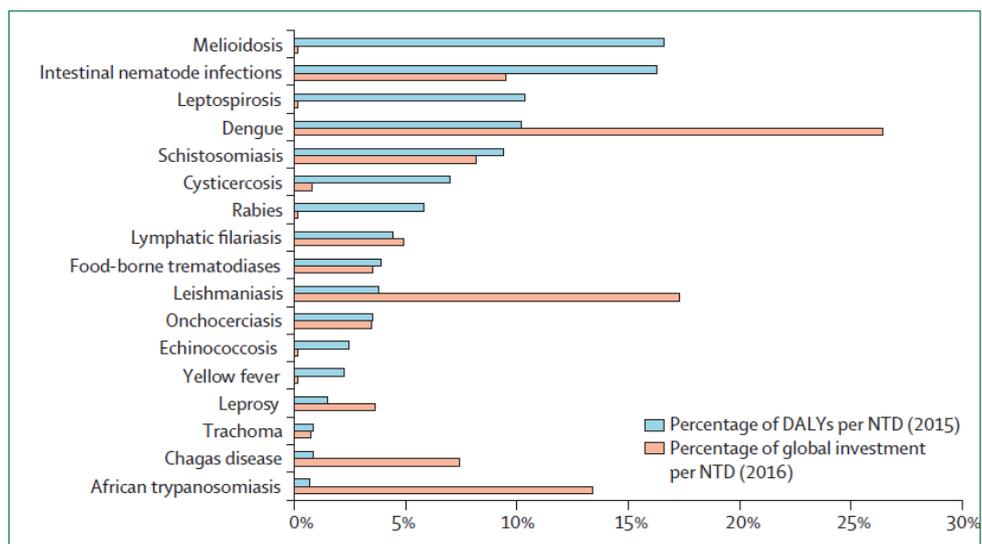


Figure: Disease burden and global investment of NTDs

The percentage of DALYs per NTD for the year 2015 was calculated by dividing the individual DALYs per NTD by the summed DALYs of the 17 NTDs (ie, a total of 27.98 million DALYs) as included in the analyses of the study on the global burden of melioidosis.³ A similar approach was followed for the percentage of global investment per NTD in US\$ for the year 2016 with a total global investment of 2983 million US\$. Infectious diseases absent from the top 39 of investment in research and development were assigned less than US\$4 million, resembling the global investment of the last within the group of 39. Melioidosis, leptospirosis, and yellow fever are not considered NTDs by WHO. Data were not available for Buruli ulcer, dracunculiasis (Guinea worm), mycetoma, scabies, snakebite, and yaws. NTD=neglected tropical disease. DALY=disability-adjusted life-year.

Figure 104: Fardeau de différentes maladies tropicales négligées dans le monde et de leur niveau d'investissement (tiré de *melioidosis.info*, adapté de Savelkoel et al. 2022)

Sans doute la mélioïdose est trop souvent perçue comme une maladie d'Asie du Sud et du nord de l'Australie qui ne concernerait que les populations rurales et agricoles. En

attendant, un congrès bisannuel a lieu en Asie rassemblant des bactériologistes des principaux pays touchés. Ils tentent également de mobiliser l’OMS et différentes instances pour mettre en place des programmes de lutte dans les pays endémiques afin de réduire la charge sanitaire de la mélioïdose (124).

La lutte contre la mélioïdose sera également permise par une meilleure sensibilisation des cliniciens à la maladie et par le développement d’une expertise diagnostique. La mélioïdose ayant trop facilement tendance à être classée comme une TB sans la moindre confirmation microbiologique, sur la seule présentation clinique et radiologique. Ceci renforce d’autant le fait que la mélioïdose est probablement largement sous-diagnostiquée et que son fardeau mondiale serait supérieur. Le développement de consensus diagnostique reconnu internationalement aiderait à mieux dépister la mélioïdose. Enfin le développement de tests diagnostics rapides tels que des tests immunochromatographiques antigéniques constituerait une aide précieuse et décisive dans les formes graves de la maladie.

Sur le plan de la prévention, le développement de campagnes de sensibilisation destinées aux populations les plus à risque permettrait de réduire encore l’exposition et la nuisance de la maladie, notamment auprès des populations agricoles et lors des saisons humides.

Enfin il existe différents projets de vaccin contre la mélioïdose en développement. L’immunité contre *B. pseudomallei* reste complexe même si des progrès sont à signaler. Alors qu’il est permis de douter de la réalisation d’un vaccin réellement efficace contre *B. pseudomallei* du fait de la complexité de cette dernière et de ses formidables capacités d’adaptation et de virulence, certains auteurs restent optimistes. Ainsi, le développement de vaccins provoquant une réponse immunitaire axée sur l’activation des cellules Th1 c’est à dire favorisant l’immunité cellulaire, offrirait une protection contre la mélioïdose, avec la possibilité de générer une immunité stérilisante, qui protégerait à la fois de l’apparition de la maladie et de l’infection (58). Une des pistes prometteuse est le développement de vaccins basés sur les vésicules de membrane externe (OMV) qui sont retrouvées lors d’infections de *B. pseudomallei*. Ces OMV transportent des protéines, des lipides et des antigènes polysaccharidiques et se révèlent très immunogènes, pouvant conférer une protection contre la mélioïdose pulmonaire et septicémique chez la souris (61). Un exemple de projet de vaccin basé sur cette approche est le vaccin M9-OMV (125).

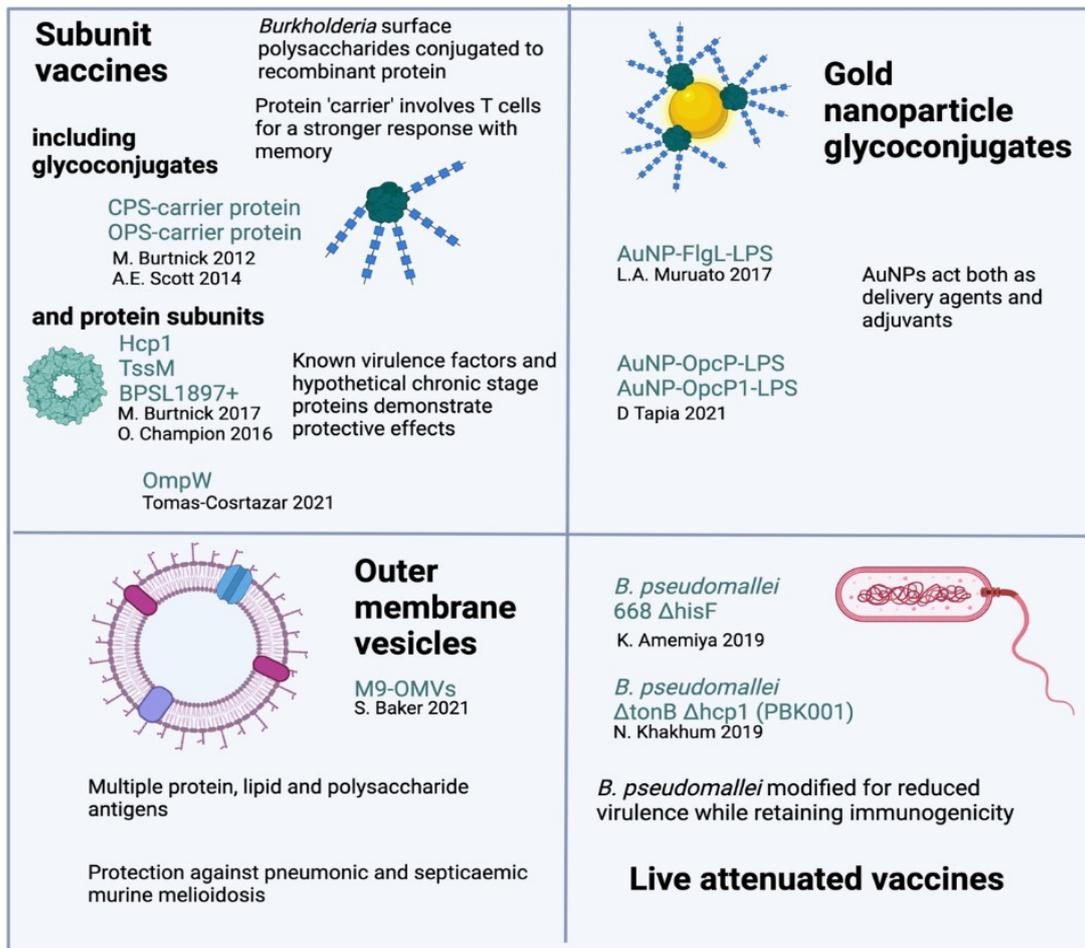


Figure 105: Différentes approches de développement de vaccins contre la mélioïdose (Meumann et al. 2024)

Quoiqu'il en soit les principaux projets de vaccins anti-mélioïdose n'en sont qu'au stade de la recherche fondamentale, il faudra d'abord convaincre de nombreux industriels et instances étatiques avant de voir l'aboutissement éventuel de ces projets.

Enfin la prévention de la mélioïdose passera aussi par la prévention du diabète, tout du moins par un meilleur dépistage et traitement de la maladie, particulièrement chez les populations les plus à risque de la maladie telles que les personnes travaillant dans la riziculture ou exposées aux sols et aux eaux stagnantes.

Conclusion

La tuberculose et la mélioïdose sont deux maladies redoutables, responsables d'un lourd fardeau au niveau mondial. Elles semblent si différentes au niveau des agents étiologiques, des modes de contamination, de leur disparité de distribution dans le monde ainsi que de leur thérapeutique.

La tuberculose reste sans aucun doute la maladie infectieuse la plus mortelle dans l'Histoire de l'Humanité et reste encore de nos jours un fléau. Une bactérie atypique à croissance lente mais très résistante et capable d'adaptations et de coévolution stupéfiantes. Une maladie présente partout dans le monde qui a accompagné l'Homme depuis ses débuts et qui reste présente à l'état latente chez plus d'un quart de l'Humanité encore aujourd'hui.

La mélioïdose est une maladie encore trop méconnue, causée par une bactérie trop souvent apparentée à des *Pseudomonas*. *Burkholderia pseudomallei* reste pourtant une bactérie qui pose des défis considérables aux bactériologistes : une bactérie incroyablement résistante dans l'environnement, capable d'infecter différentes espèces de végétaux et d'animaux, avec une panoplie de facteurs de virulence pouvant expliquer une infection parfois foudroyante, tout en étant naturellement résistante à très nombreuses classes d'antibiotiques. *B. pseudomallei* est présente dans pratiquement tous les écosystèmes tropicaux et subtropicaux du monde, avec une prépondérance en Asie du Sud-Est et en Australie.

Leurs thérapeutiques sont également très différentes. Alors que la mélioïdose reste généralement sensible à certains antibiotiques courants lorsque le traitement est bien conduit, ce n'est pas le cas de *Mycobacterium tuberculosis* (et plus généralement du MTBC) qui nécessite des antibiotiques particuliers. Les deux maladies nécessitent des traitements qui s'étalent sur plusieurs mois, mais c'est surtout la tuberculose qui garde le traitement le plus lourd apportant son cortège d'effets indésirables. De plus, l'état de la multirésistance tuberculeuse dans le monde est préoccupant et peut constituer un sérieux revers dans la stratégie visant à éradiquer la maladie.

Pourtant malgré leurs divergences, ces deux bactéries gardent une ressemblance de par les maladies qu'elles engendrent. Les manifestations cliniques de la tuberculose et de la mélioïdose sont très similaires, à tel point que les deux maladies sont souvent confondues entre elles y compris dans les pays où la prévalence de ces deux infections est élevée. Les deux bactéries sont capables d'envahir tous les organes et systèmes. Elles sont également toutes les deux responsables de rechutes et peuvent subsister dans un organisme pendant des décennies à l'état latente. Ces facultés sont peu courantes dans le monde bactérien et renforcent leur statut de « super-bactéries », leur donnant parfois une réputation de germes invincibles.

Alors que la tuberculose fait l'objet d'un programme mondial visant à drastiquement réduire son fardeau allant même jusqu'à envisager son éradication, la mélioïdose reste une maladie négligée et se retrouve rarement sous les projecteurs.

Si on peut douter de l'ambitieux programme de l'OMS pour un monde sans tuberculose d'ici 2050, il traduit au moins une volonté de réduire la charge induite par la maladie. Mais depuis la découverte du bacille de Koch, à chaque fois que l'Homme pensait vaincre la tuberculose, *M. tuberculosis* a démontré ses exceptionnelles capacités d'adaptation à tel point qu'elle n'a jamais été autant répandue que de nos jours.

Quant à la mélioïdose, si son éradication est inenvisageable, la réduction du fardeau qu'elle engendre reste possible. Mais le peu d'intérêt qu'elle suscite rend difficile des moyens de prévention efficace et de prise en charge précoce. Enfin la prévention de la mélioïdose passera également par la prévention des facteurs de risque de la maladie, en premier lieu du diabète dont la prévalence au niveau mondial est en augmentation.

Pour terminer, il serait intéressant de conduire un travail similaire sur ces deux infections dans les dix ans et voir ce qu'il est en des objectifs de mettre fin à la tuberculose, ainsi que d'évaluer pour la mélioïdose si elle reste négligée par les instances mondiales alors même que son fardeau est aujourd'hui supérieur à bien des maladies tropicales qui jouissent pourtant de moyens bien plus conséquents.

Bibliographie

1. Sharma SK, Mohan A. Tuberculosis: From an incurable scourge to a curable disease - journey over a millennium. *Indian J Med Res.* mars 2013;137(3):455-93.
2. Pezzella AT. History of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin.* févr 2019;29(1):1-17.
3. Rosenblatt MB. Pulmonary tuberculosis: evolution of modern therapy. *Bull N Y Acad Med.* mars 1973;49(3):163-96.
4. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* nov 2006;100(11):1862-70.
5. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* mars 2017;58(1):E9-12.
6. Barbier M, Wirth T. The Evolutionary History, Demography, and Spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *Microbiol Spectr.* août 2016;4(4).
7. Natarajan A, Beena PM, Devnikar AV, Mali S. A systemic review on tuberculosis. *Indian J Tuberc.* juill 2020;67(3):295-311.
8. Gupta RS. Impact of Genomics on Clarifying the Evolutionary Relationships amongst *Mycobacteria*: Identification of Molecular Signatures Specific for the Tuberculosis-Complex of Bacteria with Potential Applications for Novel Diagnostics and Therapeutics. *High-Throughput.* 2 oct 2018;7(4):31.
9. Koch A, Mizrahi V. *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol.* juin 2018;26(6):555-6.
10. Dulberger CL, Rubin EJ, Boutte CC. The mycobacterial cell envelope - a moving target. *Nat Rev Microbiol.* janv 2020;18(1):47-59.
11. Morand JJ, Maslin J, Darie H. Manifestations cutanéomuqueuses des mycobactéries environnementales (dont *Mycobacterium ulcerans*). *EMC - Dermatol-Cosmétologie.* 1 mai 2005;2(2):65-91.
12. Qian J, Chen R, Wang H, Zhang X. Role of the PE/PPE Family in Host-Pathogen Interactions and Prospects for Anti-Tuberculosis Vaccine and Diagnostic Tool Design. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 26 nov 2020 [cité 1 févr 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2020.594288/full>
13. Gey van Pittius NC, Sampson SL, Lee H, Kim Y, van Helden PD, Warren RM. Evolution and expansion of the *Mycobacterium tuberculosis* PE and PPE multigene families and their association with the duplication of the ESAT-6 (*esx*) gene cluster regions. *BMC Evol Biol.* 15 nov 2006;6(1):95.
14. Mycolic acid | Cyberlipid [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: <http://cyberlipid.gerli.com/lipids/mycolic-acid/>

15. MYCOBACTERIES.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOBACTERIES.pdf>
16. Sani M, Houben ENG, Geurtsen J, Pierson J, de Punder K, van Zon M, et al. Direct Visualization by Cryo-EM of the Mycobacterial Capsular Layer: A Labile Structure Containing ESX-1-Secreted Proteins. *PLoS Pathog.* 5 mars 2010;6(3):e1000794.
17. Daffé M, Etienne G. The capsule of Mycobacterium tuberculosis and its implications for pathogenicity. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1999;79(3):153-69.
18. Global Tuberculosis Report 2024. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.
19. Tuberculose [Internet]. [cité 29 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose>
20. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 19 mars 2024, n°6-7 Surveillance et contrôle de la tuberculose en France : actions coordonnées pendant la pandémie de Covid-19 et en temps de guerre en Europe [Internet]. [cité 29 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-mars-2024-n-6-7-surveillance-et-controle-de-la-tuberculose-en-france-actions-coordonnees-pendant-la-pa>
21. Tuberculose. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS [Internet]. [cité 5 févr 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Tuberculose
22. Boni FG, Hamdi I, Koundi LM, Shrestha K, Xie J. Cytokine storm in tuberculosis and IL-6 involvement. *Infect Genet Evol.* 1 janv 2022;97:105166.
23. Guirado E, Schlesinger LS, Kaplan G. Macrophages in Tuberculosis: Friend or Foe. *Semin Immunopathol.* sept 2013;35(5):563-83.
24. Park JS, Kim YS, Jee YK, Myong NH, Lee KY. Interleukin-8 production in tuberculous pleurisy: role of mesothelial cells stimulated by cytokine network involving tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Scand J Immunol.* mai 2003;57(5):463-9.
25. Shaler CR, Horvath CN, Jeyanathan M, Xing Z. Within the Enemy's Camp: contribution of the granuloma to the dissemination, persistence and transmission of Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol.* 14 févr 2013;4:30.
26. Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose.
27. Cours [Internet]. [cité 7 févr 2025]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/microbiologie/enseignement/microbiologie_3/site/html/2_2.html
28. Pethe K, Menozzi FD, Loch C. Tuberculose, la porte vers la dissémination extra-pulmonaire. *médecine/sciences.* 1 nov 2001;17(11):1220-1.
29. pilly-2023-item-159.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/pilly-etudiant/items-edition-2023/pilly-2023-item-159.pdf>

30. item_159_TUBERCULOSE. Tuberculose de l'adulte. Collège des enseignants de pneumologie 2023.
31. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 22 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=m%C3%A9ningite%20tuberculeuse>
32. https://www.chu-st-etienne.fr/Offre_de_Soins/ULAT/PratiquerLireTUBERTEST.pdf [Internet]. [cité 3 avr 2025]. Disponible sur: https://www.chu-st-etienne.fr/Offre_de_Soins/ULAT/PratiquerLireTUBERTEST.pdf
33. Veziris N, Aubry A, Brossier F, Robert J, Jaffré J, Fraisse P. Mycobacterium tuberculosis.
34. Cambau PE. Diagnostic bactériologique de la tuberculose.
35. Chapitre 3 : Examens de diagnostic et de suivi | Guides médicaux MSF [Internet]. [cité 6 avr 2025]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/TUB/francais/chapitre-3-examens-para-cliniques-20321207.html>
36. Aricha SA, Kingwara L, Mwirigi NW, Chaba L, Kiptai T, Wahogo J, et al. Comparison of GeneXpert and line probe assay for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin-mono resistance at the National Tuberculosis Reference Laboratory, Kenya. *BMC Infect Dis.* 15 oct 2019;19(1):852.
37. Rufai SB, Kumar P, Singh A, Prajapati S, Balooni V, Singh S. Comparison of Xpert MTB/RIF with Line Probe Assay for Detection of Rifampin-Monoresistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol.* juin 2014;52(6):1846-52.
38. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2014;35(12):794-800.
39. Labie D. Résistances de Mycobacterium tuberculosis. *médecine/sciences.* 1 févr 2007;23(2):205-9.
40. Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR, Ibrahim TA, Tabarsi P, Haroun RZ, et al. Totally drug-resistant tuberculosis strains: evidence of adaptation at the cellular level. *Eur Respir J.* 30 oct 2009;34(5):1202-3.
41. Derendinger B, Dippenaar A, de Vos M, Huo S, Alberts R, Tadokera R, et al. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* déc 2023;4(12):e972-82.
42. Lange C, Vasiliu A, Mandalakas AM. Emerging bedaquiline-resistant tuberculosis. *Lancet Microbe.* 1 déc 2023;4(12):e964-5.
43. Veziris PN. Actualités de l'antibiothérapie.
44. Blanc X. MODALITÉS DE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE-MALADIE CHEZ LE PATIENT INFECTÉ PAR LE VIH. Institut Pasteur mars 2011
45. Chakrabarti LA, Lortholary O. L'IRIS - Une réaction inflammatoire paradoxale chez les patients traités simultanément pour une tuberculose et une infection par le VIH. *médecine/sciences.* 1 janv 2015;31(1):53-9.

46. BCG : vaccin contre la tuberculose - Vaccins - Professionnels de la santé - MSSS [Internet]. [cité 12 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/tuberculose-bcg/>
47. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2014;58(4):470-80.
48. Behr MA. BCG — different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis*. 1 févr 2002;2(2):86-92.
49. Whitmore A. An Account of a Glanders-like Disease occurring in Rangoon. *J Hyg (Lond)*. avr 1913;13(1):1-34.1.
50. Whitmore A, Krishnaswami CS. A Hitherto Undescribed Infective Disease in Rangoon. *Indian Med Gaz*. juill 1912;47(7):262-7.
51. Cheng AC, Currie BJ. Melioidosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clin Microbiol Rev*. avr 2005;18(2):383-416.
52. Savelkoel J, Dance DAB. Alfred Whitmore and the Discovery of Melioidosis - Volume 30, Number 4—April 2024 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 14 avr 2025]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/30/4/23-0693_article
53. Mukhopadhyay C, Shaw T, Varghese GM, Dance DAB. Melioidosis in South Asia (India, Nepal, Pakistan, Bhutan and Afghanistan). *Trop Med Infect Dis*. 22 mai 2018;3(2):51.
54. Raymond Chieng SC. Melioidosis. *WikiJournal Med*. 1 août 2022;9:4.
55. Brightman C, Locum. Melioidosis: the Vietnamese time bomb. *Trends Urol Mens Health*. 2020;11(3):30-2.
56. Rathor N, Khillan V. “Vietnamese time bomb” waiting to explode; *Burkholderia pseudomallei*, retributing the “rare” tag. An update. *Indian J Med Spec*. 1 juill 2016;7(3):116-24.
57. Mollaret HH. « L’affaire du jardin des plantesou comment la mélioïdose fit son apparition en France. *Médecine Mal Infect*. 1 nov 1988;18:643-54.
58. Wiersinga WJ, Virk HS, Torres AG, Currie BJ, Peacock SJ, Dance DAB, et al. Melioidosis. *Nat Rev Dis Primer*. 1 févr 2018;4:17107.
59. Limmathurotsakul D, Golding N, Dance DA, Messina JP, Pigott DM, Moyes CL, et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nat Microbiol*. 1 janv 2016;1(1):15008.
60. Gasqué M, Guernier-Cambert V, Manuel G, Aaziz R, Terret J, Deshayes T, et al. Reassessing the distribution of *Burkholderia pseudomallei* outside known endemic areas using animal serological screening combined with environmental surveys: The case of Les Saintes (Guadeloupe) and French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 26 sept 2024;18(9):e0011977.
61. Meumann EM, Limmathurotsakul D, Dunachie SJ, Wiersinga WJ, Currie BJ. *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis. *Nat Rev Microbiol*. mars 2024;22(3):155-69.

62. Gassiep I, Armstrong M, Norton R. Human Melioidosis. *Clin Microbiol Rev.* 18 mars 2020;33(2):e00006-19.
63. Chakravorty A, Heath C. Melioidosis: An updated review. *Aust J Gen Pract.* mai 2019;48(5):327-32.
64. Chowdhury S, Barai L, Afroze SR, Ghosh PK, Afroz F, Rahman H, et al. The Epidemiology of Melioidosis and Its Association with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 25 janv 2022;11(2):149.
65. Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Chetchotisakd P, Lertpatanasuwun N, Intaranongpai S, Ruchutrakool T, et al. Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 1999;29(2):408-13.
66. Prideaux L, Sandeman M, Stratton H, Kelleher AD, Smith S, Hanson J. Melioidosis in people living with diabetes; clinical presentation, clinical course and implications for patient management. *Acta Trop.* 1 mars 2025;263:107559.
67. Wiersinga WJ, van der Poll T, White NJ, Day NP, Peacock SJ. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Nat Rev Microbiol.* avr 2006;4(4):272-82.
68. BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI [Internet]. [cité 16 avr 2025]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/professionnel/pseudomallei.html>
69. CABI. *Burkholderia pseudomallei*. CABI Compend. 25 nov 2019;CABI Compendium:90893.
70. Wiersinga WJ, Currie BJ, Peacock SJ. Melioidosis. *N Engl J Med.* 13 sept 2012;367(11):1035-44.
71. Price EP, Hornstra HM, Limmathurotsakul D, Max TL, Sarovich DS, Vogler AJ, et al. Within-Host Evolution of *Burkholderia pseudomallei* in Four Cases of Acute Melioidosis. *PLoS Pathog.* 15 janv 2010;6(1):e1000725.
72. Yip TW, Hewagama S, Mayo M, Price EP, Sarovich DS, Bastian I, et al. Endemic Melioidosis in Residents of Desert Region after Atypically Intense Rainfall in Central Australia, 2011. *Emerg Infect Dis.* juin 2015;21(6):1038-40.
73. Melioidosis [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: <https://dr.lib.iastate.edu/entities/publication/4ef5ddb8-b6a3-4ace-967f-e2a99da574b4>
74. Pumpuang A, Chantratita N, Wikraiphath C, Saiprom N, Day NPJ, Peacock SJ, et al. Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 2011;105(10-2):598-600.
75. Currie BJ, Mayo M, Anstey NM, Donohoe P, Haase A, Kemp DJ. A cluster of melioidosis cases from an endemic region is clonal and is linked to the water supply using molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolates. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2001;65(3):177-9.
76. Howard K, Inglis TJJ. Disinfection of *Burkholderia pseudomallei* in potable water. *Water Res.* 1 mars 2005;39(6):1085-92.

77. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2025]. Burkholderia cepacia a encore frappé - Microbiologie. Disponible sur: <https://www.a3p.org/burkholderia-cepacia/>
78. ANSM [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Actualité - Les désinfectants Surfa'safe premium et Opaster Anios des Laboratoires Anios ne doivent plus être utilisés - Communiqué. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/les-desinfectants-surfasafe-premium-et-opaster-anios-des-laboratoires-anios-ne-doivent-plus-etre-utilises-communique>
79. Gal D, Mayo M, Smith-Vaughan H, Dasari P, McKinnon M, Jacups SP, et al. Contamination of hand wash detergent linked to occupationally acquired melioidosis. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2004;71(3):360-2.
80. Schnetterle M. Résistance acquise chez les Burkholderia pseudomallei : analyse de l'expression de l'efflux et de son inhibition [Internet] [These de doctorat]. Aix-Marseille; 2018 [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: <https://theses.fr/2018AIXM0710>
81. Thibault FM, Hernandez E, Vidal DR, Girardet M, Cavallo JD. Antibiotic susceptibility of 65 isolates of Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei to 35 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* déc 2004;54(6):1134-8.
82. Schweizer HP. Mechanisms of antibiotic resistance in Burkholderia pseudomallei: implications for treatment of melioidosis. *Future Microbiol.* déc 2012;7(12):1389-99.
83. BUISSONmelioidoseEMC2009.pdf [Internet]. [cité 23 avr 2025]. Disponible sur: <http://aaap13.fr/asso/documentation/BUISSONmelioidoseEMC2009>
84. Bugrysheva JV, Sue D, Gee JE, Elrod MG, Hoffmaster AR, Randall LB, et al. Antibiotic Resistance Markers in Burkholderia pseudomallei Strain Bp1651 Identified by Genome Sequence Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 24 mai 2017;61(6):e00010-17.
85. DeShazer D, Brett PJ, Woods DE. The type II O-antigenic polysaccharide moiety of Burkholderia pseudomallei lipopolysaccharide is required for serum resistance and virulence. *Mol Microbiol.* déc 1998;30(5):1081-100.
86. Reckseidler-Zenteno SL, DeVinney R, Woods DE. The Capsular Polysaccharide of Burkholderia pseudomallei Contributes to Survival in Serum by Reducing Complement Factor C3b Deposition. *Infect Immun.* févr 2005;73(2):1106-15.
87. Chan YY, Chua KL. The Burkholderia pseudomallei BpeAB-OprB Efflux Pump: Expression and Impact on Quorum Sensing and Virulence. *J Bacteriol.* juill 2005;187(14):4707-19.
88. Hautbergue G. Découverte du premier facteur létal de Burkholderia pseudomallei, BLF1 - Une avancée majeure pour contrer la mélioiïdose. *médecine/sciences.* 1 mars 2012;28(3):262-4.
89. Chierakul W, Wuthiekanun V, Chaowagul W, Amornchai P, Cheng AC, White NJ, et al. Short report: disease severity and outcome of melioidosis in HIV coinfecting individuals. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2005;73(6):1165-6.
90. Chierakul W, Winothai W, Wattanawaitunechai C, Wuthiekanun V, Rugtaengan T, Rattanalertnavee J, et al. Melioidosis in 6 tsunami survivors in southern Thailand. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2005;41(7):982-90.

91. Dance DA, Davis TM, Wattanagoon Y, Chaowagul W, Saiphan P, Looareesuwan S, et al. Acute suppurative parotitis caused by *Pseudomonas pseudomallei* in children. *J Infect Dis.* avr 1989;159(4):654-60.
92. CDC [Internet]. 2016 [cité 2 mai 2025]. CDC Newsroom. Disponible sur: https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/media/releases/2022/p0727-Melioidosis.html
93. Podin Y, Sarovich DS, Price EP, Kaestli M, Mayo M, Hii K, et al. *Burkholderia pseudomallei* isolates from Sarawak, Malaysian Borneo, are predominantly susceptible to aminoglycosides and macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):162-6.
94. Peacock SJ, Chieng G, Cheng AC, Dance DAB, Amornchai P, Wongsuvan G, et al. Comparison of Ashdown's Medium, *Burkholderia cepacia* Medium, and *Burkholderia pseudomallei* Selective Agar for Clinical Isolation of *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol.* oct 2005;43(10):5359-61.
95. Hoffmaster AR, AuCoin D, Baccam P, Baggett HC, Baird R, Bhengsi S, et al. Melioidosis Diagnostic Workshop, 2013. *Emerg Infect Dis.* févr 2015;21(2):e141045.
96. Suttisunhakul V, Wuthiekanun V, Brett PJ, Khusmith S, Day NPJ, Burtnick MN, et al. Development of Rapid Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detection of Antibodies to *Burkholderia pseudomallei*. *J Clin Microbiol.* 25 avr 2016;54(5):1259-68.
97. Suttisunhakul V, Chantratita N, Wikraiphath C, Wuthiekanun V, Douglas Z, Day NPJ, et al. Evaluation of Polysaccharide-Based Latex Agglutination Assays for the Rapid Detection of Antibodies to *Burkholderia pseudomallei*. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2015;93(3):542-6.
98. Cheng AC, O'Brien M, Freeman K, Lum G, Currie BJ. Indirect hemagglutination assay in patients with melioidosis in northern Australia. *Am J Trop Med Hyg.* févr 2006;74(2):330-4.
99. Iihara H, Niwa T, Shah MM, Nhung PH, Song SX, Hayashi M, et al. Rapid multiplex immunofluorescent assay to detect antibodies against *Burkholderia pseudomallei* and taxonomically closely related nonfermenters. *Jpn J Infect Dis.* juill 2007;60(4):230-4.
100. Cheng AC, Peacock SJ, Limmathurotsakul D, Wongsuvan G, Chierakul W, Amornchai P, et al. Prospective evaluation of a rapid immunochromogenic cassette test for the diagnosis of melioidosis in northeast Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 2006;100(1):64-7.
101. Selvam K, Najib MA, Khalid MF, Harun A, Aziah I. Performance of Antibody-Detection Tests for Human Melioidosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Malays J Med Sci MJMS.* déc 2024;31(6):34-56.
102. Tandhavanant S, Wongsuvan G, Wuthiekanun V, Teerawattanasook N, Day NPJ, Limmathurotsakul D, et al. Monoclonal Antibody-Based Immunofluorescence Microscopy for the Rapid Identification of *Burkholderia pseudomallei* in Clinical Specimens. *Am J Trop Med Hyg.* 10 juill 2013;89(1):165-8.
103. Ekpo P, Rungpanich U, Pongsunk S, Naigowit P, Petkanchanapong V. Use of Protein-Specific Monoclonal Antibody-Based Latex Agglutination for Rapid Diagnosis of *Burkholderia pseudomallei* Infection in Patients with Community-Acquired Septicemia. *Clin Vaccine Immunol CVI.* juin 2007;14(6):811-2.

104. Anuntagool N, Naigowit P, Petkanchanapong V, Aramsri P, Panichakul T, Sirisinha S. Monoclonal antibody-based rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* in blood culture fluid from patients with community-acquired septicaemia. *J Med Microbiol.* déc 2000;49(12):1075-8.
105. Noparatvarakorn C, Sengyee S, Yarasai A, Phunpang R, Dulsuk A, Ottiwet O, et al. Prospective Analysis of Antibody Diagnostic Tests and TTS1 Real-Time PCR for Diagnosis of Melioidosis in Areas Where It Is Endemic. *J Clin Microbiol.* 61(3):e01605-22.
106. Rizzi MC, Rattanavong S, Bouthasavong L, Seubsanith A, Vongsouvath M, Davong V, et al. Evaluation of the Active Melioidosis Detect™ test as a point-of-care tool for the early diagnosis of melioidosis: a comparison with culture in Laos. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* déc 2019;113(12):757-63.
107. White NJ, Dance DA, Chaowagul W, Wattanagoon Y, Wuthiekanun V, Pitakwatchara N. Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet Lond Engl.* 23 sept 1989;2(8665):697-701.
108. Veluthat C, Venkatnarayan K, Padaki P, Krishnaswamy UM. Case of melioidosis misdiagnosed as pulmonary tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 24 mai 2021;14(5):e242499.
109. Shrestha N, Adhikari M, Pant V, Baral S, Shrestha A, Basnyat B, et al. Melioidosis: misdiagnosed in Nepal. *BMC Infect Dis.* 19 févr 2019;19:176.
110. Tan SY. Tuberculosis and Melioidosis at Distinct Sites Occurring Simultaneously. *Case Rep Infect Dis.* 3 janv 2020;2020:9818129.
111. Shetty AK, Bloor R, Sharma V, Bhat GHK. Melioidosis and pulmonary tuberculosis co-infection in a diabetic. *Ann Thorac Med.* 2010;5(2):113-5.
112. Rubel AR, Mani BI, Kishore PV, Chong VH. Pulmonary tuberculosis and melioidosis coinfection in Brunei Darussalam: the importance of awareness and screening. *West Pac Surveill Response J WPSAR.* 19 déc 2022;13(4):1-6.
113. Azali HYA, Norly S, Wong LM, Tan KS, Safian NM. Liver abscess caused by tuberculosis and melioidosis. *Asian J Surg.* avr 2007;30(2):138-40.
114. Jain M, Ratna HVK, Mohanty S, Padhi S, Tripathy S. Coinfection of Melioidosis and Tuberculosis Causing Infective Lumbar Spondylodiscitis: A Rare Case Report. *JBJS Case Connect.* 1 avr 2023;13(2).
115. Vithiya G, Rajendran T, Velvizhi S, Ramesh A. Pulmonary tuberculosis and neurologic melioidosis coinfection-first case report from Madurai. *Indian J Med Microbiol.* 2023;46:100458.
116. Vidyalakshmi K, Chakrapani M, Shrikala B, Damodar S, Lipika S, Vishal S. Tuberculosis mimicked by melioidosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* oct 2008;12(10):1209-15.
117. Garg R, Shaw T, Vandana KE, Magazine R, Mukhopadhyay C. Melioidosis In Suspected Recurrent Tuberculosis: A disease in disguise. *J Infect Dev Ctries.* 31 mars 2020;14(3):312-6.

118. (PDF) [Melioidosis: a cause of pneumonia to suspect in travellers back from Oceania]. ResearchGate [Internet]. [cité 25 mai 2025]; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/10952817_Melioidosis_a_cause_of_pneumonia_to_suspect_in_travellers_back_from_Oceania
119. Abbas M, Emonet S, Schrenzel J, Merlani P, Loutan L, Gétaz L. Mélioïdose : une pathologie tropicale méconnue. *Rev Med Suisse*. 11 mai 2011;294(18):1000-5.
120. The end TB strategy [Internet]. [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>
121. Un nouveau concept pour améliorer le vaccin antituberculeux | Planet-Vie [Internet]. [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/bacteriologie/un-nouveau-concept-pour-ameliorer-le-vaccin-antituberculeux>
122. MTBVAC, the first vaccine against Tuberculosis derived from a human source, begins clinical trials in adults in India. - TuBerculosis Vaccine Initiative [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2025]. Disponible sur: <https://tbvi.eu/mtbvac-the-first-vaccine-against-tuberculosis-derived-from-a-human-source-begins-clinical-trials-in-adults-in-india/>
123. Srivastava S, Dey S, Mukhopadhyay S. Vaccines against Tuberculosis: Where Are We Now? *Vaccines*. 22 mai 2023;11(5):1013.
124. Savelkoel J, Dance DAB, Currie BJ, Limmathurotsakul D, Wiersinga WJ. A call to action: time to recognise melioidosis as a neglected tropical disease. *Lancet Infect Dis*. 1 juin 2022;22(6):e176-82.
125. Baker SM, Settles EW, Davitt C, Gellings P, Kikendall N, Hoffmann J, et al. Burkholderia pseudomallei OMVs derived from infection mimicking conditions elicit similar protection to a live-attenuated vaccine. *Npj Vaccines*. 29 janv 2021;6(1):1-10.
- Guinchart AC, Pasche P [Internet]. [cité 22 févr 2025]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/494357/4085322/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2012-34s_sa03_art03.pdf
- Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2007;27(5):1255-73.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : MOUMNI
Prénom : ABDELABIB

Titre de la thèse : TUBERCULOSE ET MÉLIOÏDOSE : REGARDS CROISÉS

Mots-clés : tuberculose, mélioïdose, Mycobacterium tuberculosis, bacille de Koch, Burkholderia pseudomallei, grandes imitatrices, maladies systémiques, infection invasive, abcès, granulome, cavernes, bactéries résistantes, antibiorésistance, maladie négligée, latence, rechute, facteurs de risques, VIH, diabète

Résumé : La tuberculose et la mélioïdose sont deux maladies qui peuvent sembler très différentes du fait de la nature de leur agent étiologique, leurs modes de contamination, leurs épidémiologies et leurs traitements. Pourtant bien que les bactéries à l'origine de ces deux maladies soient très différentes, les symptômes et les manifestations cliniques de la tuberculose et de la mélioïdose sont étonnamment ressemblant. Les deux maladies ont un tropisme pulmonaire mais gardent également la capacité de disséminer dans de très nombreux organes, de former des abcès, et d'avoir un retentissement général marqué. De plus la persistance de ces deux bactéries dans l'organisme pendant parfois plusieurs décennies, et leur capacité de réactivation et de rechutes aux traitements les rendent étonnamment proches à tel point que la mélioïdose, maladie négligée et méconnue est très souvent confondue, diagnostiquée et traitée comme une tuberculose. Cette confusion conduit à la persistance de la bactérie de la mélioïdose et au développement de formes graves, en plus d'exposer à une iatrogénie inutile du traitement antituberculeux ainsi que de potentiellement favoriser la résistance aux antituberculeux.

Membres du jury :

Président : Pr ALIOUAT El Moukhtar, PU, université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr FOLIGNE Benoît, PU, université de Lille

Assesseur(s) : Dr DEMARET Julie, MCU-PH, université de Lille
Dr OUMAUCHE Samy, Pharmacien d'officine