



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 128

LA MÉLIOÏDOSE : ACTUALITÉ ET IMPACT DU RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE SUR LA MALADIE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SAVY Violette

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 128

LA MÉLIOÏDOSE : ACTUALITÉ ET IMPACT DU RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE SUR LA MALADIE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 27 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

SAVY Violette

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (27/10/2025)

ABITBOL	Marie	Professeur
ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
AYRAL	Florence	Maître de conférences
BECKER	Claire	Professeur
BELLUCO	Sara	Professeur
BENAMOU - SMITH	Agnès	Maître de conférences
BERNY	Philippe	Professeur
BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
BONNET	Jeanne-Marie	Professeur Émérite
BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
BRASSARD	Colline	Maître de conférences
BRUTO	Maxime	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	Professeur
BUFF	Samuel	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	Professeur
CACHON	Thibaut	Maître de conférences
CADORE	Jean-Luc	Professeur Émérite
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
CANNON	Leah	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
CHANOIT	Guillaume	Professeur
CHETOT	Thomas	Maître de conférences
DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
DEIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
DJELLOUADJI	Zorée	Professeur
ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
GALIA	Wessam	Maître de conférences
GILLET	Benoit	Maître de conférences
GILOT	Emmanuelle	Professeur
GONTHIER	Alain	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
HUMBERT	Alexandre	Maître de conférences Stagiaire
JUNOT	Stéphane	Professeur
KIM	Mark	Maître de conférences Stagiaire
KODJO	Angeli	Professeur
KRAFFT	Émilie	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
LE GRAND	Dominique	Professeur
LEBLOND	Agnès	Professeur
LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	Professeur
LOUZIER	Vanessa	Professeur
LURIER	Thibaut	Maître de conférences
MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
MARCHAL	Thierry	Professeur
MOSCA	Marion	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	Professeur
PEROZ	Carole	Maître de conférences
PIN	Didier	Professeur
PONCE	Frédérique	Professeur
PORPHYRE	Thibaud	Professeur Stagiaire
PORSMOQUER	Charles	Maître de conférences Stagiaire
PORTIER	Karine	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
PROUILLAC	Caroline	Professeur
RACHED	Antoine	Maître de conférences
REMY	Denise	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
ROGER	Thierry	Professeur
SAWAYA	Serge	Maître de conférences
SCHRAMME	Michaël	Professeur
SERGEANTET	Delphine	Professeur
STORCK	Fanny	Professeur
TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements à destination du jury

À Madame la Professeure Sophie JARRAUD

Professeure à l'Université Claude Bernard de Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon.

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse,

Hommages respectueux.

À Madame la Professeure Maria-Halima LAABERKI

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir accompagnée et encadrée tout au long de ce travail, pour son aide et son temps consacré.

Sincères remerciements.

À Madame la Professeure Zorée DJELOUADJI

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir jugé mon travail,

Sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures	13
Liste des abréviations	15
Introduction	17
Partie I : Description de <i>Burkholderia pseudomallei</i>	19
Chapitre 1 : Description de <i>Burkholderia pseudomallei</i>	19
1 Phylogénie de <i>Burkholderia pseudomallei</i>	19
2 Morphologie	19
3 Les caractéristiques biochimiques	20
3.1 Respiration et oxydation	20
3.2 Détoxification et catalase	20
3.3 Métabolisme des sucres	21
3.4 Dénitrification et hydrolyse	21
4 Adaptation aux conditions de stress	21
4.1 Adaptation au stress salin	21
4.2 Adaptation aux teneurs en fer	22
4.3 Formation de biofilms	22
5 Résistances aux mécanismes bactéricides	22
6 Principaux facteurs de virulence	23
6.1 Adhésion et invasion des cellules hôtes	23
6.2 Capsule polysaccharidique	23
6.3 Paroi cellulaire et lipopolysaccharides (LPS)	23
6.4 Le quorum sensing	24
6.5 Enzymes	24
6.6 Systèmes de sécrétion de type III (T3SS)	24
6.6.1 Structure et fonctionnement	24
6.6.2 Les protéines translocatrices	25
6.6.3 Protéines effectrices	25
6.6.4 Rôles dans l'infection du T3SS Bsa	25
6.7 Système de sécrétion de type VI (T6SS)	25
6.8 La motilité basée sur l'actine	26
6.9 La formation des cellules géantes multinucléées (MNGC)	26
Chapitre 2 : Écologie	27
1 Réservoir	27
1.1 Habitat principal	27
1.1.1 Survie dans le milieu aquatique	27
1.1.2 Survie dans le sol	27
1.1.3 Environnements secs	27
1.2 Facteurs physiques influençant la survie	27
1.3 Interactions avec d'autres organismes	28
1.4 Rizières et sols pauvres	28
2 Modes de transmission	28
3 Sources de contamination	29
4 Pathogénie	29
4.1 Pathogénèse de <i>B. pseudomallei</i>	29
4.2 Réponse immunitaire de l'hôte face au pathogène	30

Partie II : Épidémiologie.....	33
Chapitre 1 : Les zones endémiques	33
1 Principaux foyers	33
2 Nouveaux foyers détectés	33
3 Listes des pays endémiques de la mélioïdose.....	34
Chapitre 2 : Incidence.....	36
1 Échelle mondiale	36
2 Thaïlande.....	37
2.1 Sensibilisation.....	37
2.2 Déclaration et diagnostic	37
2.3 Les améliorations mises en œuvre	37
3 Australie.....	38
3.1 Conditions climatiques.....	38
3.2 Environnement	39
3.3 Prévention et perspectives	39
4 Brésil.....	40
4.1 Surveillance et prévention	40
4.2 Difficultés	40
5 Continent Africain.....	41
5.1 Difficultés	41
Chapitre 3 : Les facteurs de risques	42
1 Facteurs individuels	42
1.1 Diabète	42
1.1.1 Altération du système immunitaire	42
1.1.2 Traitements pour le diabète.....	43
1.1.3 Prévalence mondiale et implications futures	43
1.2 Consommation d'alcool en excès et maladie hépatique chroniques	43
1.3 Maladies rénales chroniques (MRC).....	44
1.4 Maladies pulmonaires chroniques	44
1.5 Autres facteurs de risques moins courants.....	44
1.5.1 Tumeurs malignes et traitements immunosuppresseurs	44
1.5.2 Thalassémie - hémoglobinopathie héréditaire.....	44
1.6 Le sexe et le mode de vie.....	45
1.7 Age	45
2 Facteurs d'exposition	45
2.1 Exposition au sol ou l'eau	45
2.2 Exposition chez les voyageurs	45
2.3 Exposition animale	46
2.4 Importation d'éléments contaminés	46
3 Facteurs socio-économiques	47
4 Facteurs climatiques	47
Partie III : Étude clinique de la mélioïdose.....	49
Chapitre 1 : Étude clinique chez l'Homme.....	49
1 Période d'incubation	49
2 Gravité	49
2.1 Facteurs favorisant les formes graves de la maladie.....	50
3 Signes cliniques.....	51
3.1 Forme aiguë	51
3.2 Forme chroniques.....	51

3.3	Autres formes cliniques	52
3.3.1	Infection cutanée localisée au site d'inoculation	52
3.3.2	Manifestations pédiatriques.....	52
3.3.3	Foyers secondaires 3 semaines après l'admission	52
3.3.4	Abcès viscéraux multiples	52
3.3.5	Manifestations neurologiques.....	53
3.3.6	Infections osseuses et articulaires.....	53
3.4	Récidives	53
4	Létalité	54
4.1	Facteurs influençant la létalité	54
4.2	Facteurs individuels associés à une létalité accrue	54
4.3	Facteurs cliniques et létalité	54
4.4	Marqueurs pronostiques	55
5	Latence.....	55
5.1	Définitions et caractéristiques de la latence.....	55
5.2	La « bombe à retardement vietnamienne »	55
5.3	Cas notable de réactivation	55
Chapitre 2 : Étude clinique chez l'animal.....		57
1	Importance de la maladie animale	57
2	Étude clinique	57
2.1	Formes cliniques générales.....	57
2.2	Signes cliniques chez les chèvres et les moutons.....	58
2.3	Porcs	58
2.4	Autres espèces.....	59
3	Lésions d'autopsie ou à l'abattoir.....	60
Partie IV : Diagnostic		61
Chapitre 1 : Culture microbienne et identification		61
1	Importance des examens complémentaires	61
2	Rôle et principe de la culture microbienne	61
2.1	Types d'échantillons cliniques recommandés.....	61
2.2	Manipulation et transport des échantillons.....	62
3	Milieux de culture utilisés	62
3.1	Milieu Ashdown.....	62
3.2	Gélose sélective <i>B. pseudomallei</i> (BPSA).....	63
3.4	Milieu B. Cepacia.....	64
4	Sensibilité et spécificité.....	64
5	Identification de <i>B. pseudomallei</i>	65
5.1	Description des colonies et microscope optique	65
5.2	Tests biochimiques	65
5.3	Tests de sensibilité aux antibiotiques par diffusion sur disque	66
Chapitre 2 : Tests à détection rapide		67
1	Agglutination au latex.....	67
2	Test d'immunofluorescence (IFA).....	67
2.1	Processus.....	68
2.2	Sensibilité et spécificité.....	68
2.3	Limites et accessibilité	68
3	Réaction en chaîne par polymérase (PCR)	68
3.1	PCR ciblant le système de sécrétion de type III (TTS1)	69
3.2	Limites de la PCR.....	69

4	Immuno-essai à flux latéral (LFI).....	69
5	Spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS)	70
Chapitre 3 : Tests sérologiques		71
1	Test d'Hémagglutination Indirecte (IHA) ou Test de Coombs Indirect	71
1.1	Processus.....	71
1.2	Sensibilité du test IHA.....	71
1.3	Spécificité	72
1.4	Limites du test IHA	72
2	Test d'immunoabsorption enzymatique (ELISA)	73
2.1	Méthode.....	73
2.2	Sensibilité et spécificité.....	74
3	Autres tests sérologiques et limites des tests sérologiques	74
Partie V : Prise en charge.....		77
Chapitre 1 : Antibiothérapie		77
1	Mécanismes de résistance de <i>B. pseudomallei</i>	77
1.1	Inactivation enzymatique	77
1.2	Suppression de la cible.....	77
1.3	Pompes à efflux.....	78
1.4	Systèmes d'exclusion <i>via</i> la membrane externe	79
2	Listes des antimicrobiens efficaces et non efficaces contre <i>B. pseudomallei</i> ..	80
2.1	Résistances primaires et acquises de la ceftazidime et des carbapénèmes ...	80
2.2	Résistance primaire au TMP-SMX ou co-trimoxazole	80
3	Plan thérapeutique.....	81
3.1	Phase intensive initiale par voie intraveineuse	81
3.1.1	Traitement de première intention : Ceftazidime	81
3.1.2	Traitement de seconde intention : Méropénem	81
3.1.3	Molécule à éviter : Imipénem.....	81
3.1.4	Durée du traitement intensif	81
3.1.5	Importance du suivi clinique	81
3.1.6	Utilisation du TMP-SMX	82
3.1.7	Alternatives thérapeutiques.....	82
3.2	Phase d'éradication ultérieure par voie orale.....	82
3.2.1	Traitement de première intention : TMP-SMX	82
3.2.2	Traitement en deuxième intention : Amoxicilline-Acide clavulanique	83
4	Prise en charge médicale chez les animaux.....	83
4.1	Protocole thérapeutique.....	84
Chapitre 2 : Thérapies complémentaires à l'antibiothérapie		85
1	Prise en charge chirurgicale	85
1.1	Drainage des abcès.....	85
1.2	Arthrite septique et ostéomyélite	85
1.3	Anévrismes mycotiques.....	85
2	Soins intensifs et adjuvants	86
2.1	Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF).....	86
Chapitre 3 : Qualité de vie		87
1	Récidives	87
2	Séquelles à long terme	88

Partie VI : Dérèglement climatique et santé.....	89
Chapitre 1 : Introduction	89
1 Le changement climatique	89
2 Les gaz à effet de serre (GES)	89
3 Les puits de carbones.....	89
4 Les effets du changement climatique.....	90
4.1 Augmentation des températures moyennes mondiales	90
4.2 Amplification des phénomènes météorologiques extrêmes.....	90
4.3 Élévation du niveau de la mer	90
4.4 Impact sur les écosystèmes et la biodiversité.....	91
4.5 Agriculture et alimentation	91
4.6 Accroissement des risques sanitaires : Abordé dans le prochain chapitre .	91
4.7 Impact socio-économique.....	91
5 Adaptation et atténuation	92
5.1 Réduction des émissions de GES	92
5.2 Protection et restauration des puits de carbone	92
5.3 Adaptation aux changements inévitables	92
Chapitre 2 : Impact du réchauffement climatique sur la santé	93
1 Maladies non transmissibles.....	93
1.1 Vagues de chaleur plus intenses	93
1.2 Réduction des décès liés au froid.....	93
1.3 Pollution de l'air	93
1.4 Catastrophes naturelles.....	94
1.5 Sécurités alimentaires	94
2 Maladies infectieuses.....	94
2.1 Maladies à transmission vectorielle	94
2.1.1 Modification de l'activité des vecteurs	94
2.1.2 Expansion géographique.....	95
2.2 Maladies infectieuses hydriques.....	95
2.2.1 Facteurs d'aggravants.....	95
2.2.2 Maladies émergentes	96
2.3 Incertitudes	96
2.4 Leviers d'action.....	97
Chapitre 3 : L'impact du réchauffement climatique sur l'épidémiologie de la mélioïdose	98
1 État actuel.....	98
2 Impact du réchauffement climatique	99
2.1 Effets positifs sur <i>B. pseudomallei</i>	99
2.2 Le rôle des précipitations.....	99
2.2.1 Mécanismes liés aux précipitations	100
2.3 Les rôles des événements météorologiques extrêmes.....	100
2.4 Le rôle de la latence dans l'environnement	101
3 L'expansion de <i>B. pseudomallei</i>	102

Partie VII : Prévention et contrôle	103
Chapitre 1 : Mesures préventives.....	103
1 Stratégies de santé publiques.....	103
1.1 Prévention de la contamination par le sol et l'eau	103
1.2 Décontamination de l'eau	104
1.2.1 Bouillir l'eau et boire de l'eau en bouteille	104
1.2.2 Chloration de l'eau	104
1.2.3 Désinfection à la Monochloramine	104
1.2.4 Irradiation aux UV.....	105
1.3 Prévention des facteurs de risques	105
1.4 Décontamination du sol	106
1.4.1 Désinfection à l'oxyde de calcium (chaux vive)	106
1.4.2 Décontamination par le chitosane	106
1.5 Potentiel outil de bioterrorisme	107
2 Prévention en laboratoire :	107
2.1 Mesures de biosécurité.....	107
2.2 Gestions des expositions accidentelles	107
3 Prévention chez les animaux	108
Chapitre 2 : Perspectives	110
1 Réduction de la mortalité et amélioration du diagnostic.....	110
2 Développement d'un vaccin.....	110
2.1 Rapport coût-efficacité de la vaccination contre la mélioïdose	110
2.2 Les vaccins candidats.....	111
2.2.1 Vaccins atténués	111
2.2.2 Vaccin à cellules entières inactivées	111
2.2.3 Vaccin à sous unités.....	111
2.2.4 Vaccins à ADN nu et à cellules dendritiques	111
2.3 Critères de choix d'un vaccin.....	112
3 Approche One Health	112
3.1 Déclaration obligatoire et surveillance	113
3.2 Gestion des antibiotiques	114
4 Une maladie tropicale négligée (MTN).....	114
Conclusion.....	115
Bibliographie.....	117

Table des figures

Figure 1 : Colonie de <i>B. pseudomallei</i>	19
Figure 2 : Consensus mondial sur les preuves de la présence de <i>B.pseudomallei</i> dans chaque pays.	35
Figure 3 : Photographies d'une chèvre atteinte de mélioïdose	57
Figure 4 : Photographie d'une articulation infectée d'un porc atteint de mélioïdose.	58
Figure 5 : Carte du monde - Les pays où la mélioïdose est considérée comme endémique.....	98

Liste des abréviations

AHL : N-acyl-homosérine lactones
AMENET : Réseau africain de mélioïdose
BPSA : Gélose sélective à *B.pseudomallei*
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CMI : Concentration minimale inhibitrice
CO2 : Dioxyde de carbone
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EPS : Exopolysaccharide
G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
GES : Gaz à effet de serre
GIEC : Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat
Hcp1 : Hemolysin co-regulated protein 1
IC : Indice de confiance
IFA : Immunofluorescence
IFN-γ : Interferon-gamma
IgG : Immunoglobuline G
IHA : Test d'hémagglutination indirecte
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LFI : Immuno-essai à flux latéral
LPS : Lipopolysaccharides
MALDI-TOF MS : Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry
MLST : Multilocus sequence typing
MNGC : Cellules géantes multinucléées
MRC : Maladie rénale chronique
MTN : Maladie tropicale négligée
NFS : Numération formule sanguine
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPS : O-Polysaccharides
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
PFGE : Pulsed-field gel electrophoresis
PHP : Polyhydroxybutyrate
PPE : Prophylaxie post exposition
QALY : Années de vie ajustées en fonction de la qualité de vie.
RND : Resistance-Nodulation-Cell Division
ROS : Reactive oxygen species ou Dérivés réactif de l'oxygène en Français
RR : Risque relatif
SNP : mutations mononucléotidiques
T3SS : Systèmes de sécrétion de type III
T6SS : Systèmes de sécrétion de type VI
TAT : Twin-arginine
TMP-SMX : Triméthoprim-sulfométhoxazole ou co-trimoxazole
TTS1 : Système de sécrétion de type III
UFC : Unité formant colonie
VBNC : cellules viables mais non cultivables

Introduction

La mélioïdose, également appelée pseudo-morve, est une maladie infectieuse bactérienne causée par *Burkholderia pseudomallei* anciennement *Pseudomonas pseudomallei*, ou bacille de Whitmore, ainsi nommé en hommage à son découvreur en 1913. Cette bactérie est un bacille Gram négatif, intracellulaire facultatif, capable de survivre et de se multiplier aussi bien dans l'environnement que chez l'hôte grâce à plusieurs mécanismes d'adaptation et de défense remarquablement efficaces. Cette bactérie appartient au même groupe que *B. mallei* l'agent responsable de la morve chez les équidés.

Pathogène environnemental majeur, *B. pseudomallei* contamine l'Homme et l'animal principalement par contact direct avec le sol ou l'eau contaminée, mais peut également se transmettre par inhalation et, plus rarement, par ingestion. La mélioïdose peut être zoonotique mais la transmission de l'animal à l'Homme reste rarissime, l'environnement étant très souvent la source d'infection principale.

L'infection est responsable de lésions pyogranulomateuses localisées pouvant toucher de nombreux organes, mais elle peut également évoluer vers une atteinte systémique sévère. La maladie est potentiellement mortelle, notamment chez les individus présentant des facteurs de risque tels que le diabète, l'alcoolisme ou certaines pathologies chroniques. Elle nécessite une prise en charge médicale spécifique, souvent longue et complexe.

Elle reste principalement observée dans les régions tropicales et subtropicales, en particulier en Asie du Sud-Est et dans le nord de l'Australie, considérés comme des foyers endémiques majeurs. Dans de nombreux pays tropicaux, la maladie demeure pourtant largement sous-diagnostiquée, faute de moyens diagnostiques adaptés et en raison d'une méconnaissance persistante de cette infection. Cela contribue à maintenir une létalité encore élevée dans certains pays. Dans plusieurs pays à risque, la mélioïdose figure aujourd'hui sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. De plus le Center for Disease Control and Prevention (CDC) la classe comme menace biologique de catégorie B en raison de son appartenance au même groupe que *B. mallei*. Ces classifications permettent une surveillance augmentée de la maladie et notamment de son incidence, de son épidémiologie et des populations à risque.

De nombreux travaux ont montré que les facteurs environnementaux et climatiques jouent un rôle essentiel dans la survie et la prolifération de *B. pseudomallei* dans le sol et les eaux de surface. Les précipitations abondantes et l'augmentation des températures, favorisent la mobilisation de la bactérie et augmentent les risques d'exposition humaine. Dans ce contexte, le changement climatique, en intensifiant ces phénomènes et en modifiant les zones climatiques, pourrait contribuer à l'expansion géographique de la maladie vers de nouvelles régions jusqu'alors non endémiques.

Ce travail de thèse vétérinaire a pour objectif de présenter une revue actualisée et synthétique des connaissances sur *B. pseudomallei*, en abordant ses caractéristiques microbiologiques, son écologie, son épidémiologie, ainsi que les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la mélioïdose. L'impact potentiel du réchauffement climatique sur la distribution de cette maladie est également examiné, de même que les stratégies de prévention et de contrôle actuellement recommandées pour limiter sa propagation.

Partie I : Description de *Burkholderia pseudomallei*

Chapitre 1 : Description de *Burkholderia pseudomallei*

1 Phylogénie de *Burkholderia pseudomallei*

Burkholderia pseudomallei appartient à l'embranchement des Protéobactéries, à la classe des Betaprotéobactéries, l'ordre des Burkholderiales, à la famille des *Burkholderiaceae* et au genre des *Burkholderia*. Ce genre comprend deux espèces pathogènes : *Burkholderia pseudomallei*, l'agent causal de la mélioïdose chez de nombreuses espèces animales, et *Burkholderia mallei*, responsable de la morve chez les équidés. *B. mallei* et *B. pseudomallei* partagent de nombreux gènes (Narayanan, 2022).

Le typage par la méthode du multilocus sequence typing indique que *B. mallei* aurait évolué à partir de *B. pseudomallei* et serait une forme atténuée de celle-ci. *B. mallei* a perdu certaines capacités métaboliques au cours de cette évolution, ce qui explique des différences morphologiques telles que sa non-motilité et son mode de vie intracellulaire strict ainsi que des différences d'hôtes et de pathogénie. Ainsi *B. mallei* est considérée comme un clone dérivé de *B. pseudomallei* (Godoy et al., 2003; Vandamme and Eberl, 2018).

2 Morphologie

B. pseudomallei est un bacille (bâtonnet) Gram négatif. La bactérie mesure environ 0,5 µm de large et présente une longueur variant entre 1 et 5 µm.

Elle est mobile grâce à plusieurs flagelles polaires qui lui permettent une motilité active, facilitant son déplacement dans l'environnement et l'adhésion aux cellules hôtes.

Au microscope optique, *B. pseudomallei* peut apparaître sous forme de faisceaux d'organismes regroupés ou en longues chaînes. Lors des colorations, elle présente souvent une coloration bipolaire, lui donnant une apparence d'« épingle de sûreté ».

En milieu de culture enrichi en sang, les colonies de *B. pseudomallei* montrent une grande variabilité morphologique. Initialement lisses, elles deviennent souvent sèches et rugueuses après quelques jours d'incubation (Figure 1). Cette capacité à changer de morphologie est due à un phénomène appelé « changement phénotypique », en réponse à des stress environnementaux (Narayanan, 2022; Quinn, 2011).



Figure 1: Colonie de *B. pseudomallei* d'après Gavin Koh

L'étude de Chantratita et al en 2007, montre que *B. pseudomallei* peut passer de la forme classique (type I, avec un centre rugueux, une circonférence irrégulière et une couleur violet pâle) à d'autres formes (type II ou III) sous des conditions spécifiques, Ces changements phénotypiques influencent la production de biofilms et la motilité. Le type II, semble moins virulent mais plus persistant que le type I. La variabilité phénotypique peut influencer la résistance aux antibiotiques et la survie de la bactérie compliquant les traitements de ces infections. Cette étude propose que la capacité à changer de morphologie et de phénotype chez *B. pseudomallei*, soit étroitement liée à sa virulence et ses stratégies de survie chez un hôte (Chantratita et al., 2007).

Par ailleurs, une étude plus récente et complémentaire n'a pas trouvé de lien direct entre les morphotypes et la formation de biofilms, bien que cette capacité de former des biofilms joue un rôle crucial dans la résistance aux traitements. Ainsi, même si les morphotypes de *B. pseudomallei* semblent corrélés avec sa virulence et sa survie, le rôle de biofilms dans la morphologie des colonies semblent plus complexes et nécessite davantage d'études (Wikraiphat et al., 2015).

3 Les caractéristiques biochimiques

B. pseudomallei présente des caractéristiques biochimiques singulières reflet de son écologie permettant de la différencier parmi les autres espèces de bactéries.

3.1 Respiration et oxydation

B. pseudomallei est oxydase positive, ce qui signifie qu'elle produit l'enzyme cytochrome C oxydase, impliquée dans la chaîne respiratoire. Cette enzyme permet à la bactérie d'utiliser l'oxygène comme accepteur final d'électrons dans le cadre de la respiration aérobie, générant ainsi de l'énergie de manière efficace (Narayanan, 2022; Quinn, 2011; Vandamme and Eberl, 2018).

Cependant, elle est également aérobie facultative, ce qui lui permet de survivre dans des environnements pauvres en oxygène et dans les cellules, en utilisant le nitrate comme accepteur final d'électrons ainsi que des protéines de la fermentation, bien que les conditions aérobies restent optimales pour sa croissance (Duangurai, Indrawattana and Pumirat, 2018; Hamad et al., 2011; Vandamme and Eberl, 2018).

3.2 Détoxification et catalase

La bactérie est également catalase positive, produisant les enzymes catalases (KatG, KatE), qui décomposent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène. Cette fonction est cruciale pour sa survie contre le stress oxydatif notamment dans les milieux riches en espèces réactives de l'oxygène (ROS). Elle est aussi utile contre les macrophages, qui utilisent le peroxyde d'hydrogène comme molécule toxique pour tuer les pathogènes. *B. pseudomallei*, peut neutraliser cet agent et ainsi survivre à l'intérieur des phagocytes (Narayanan, 2022; Quinn, 2011; Vandamme and Eberl, 2018).

Face au stress oxydatif, d'autres protéines protectrices tel que la DpsA, et les facteurs sigma RpoE et RpoS ont démontré jouer un rôle dans la régulation des réponses au stress oxydatif en entraînant l'activation des mécanismes de réparation, de protection (spermidine et catalases) et d'adaptation du métabolisme (Duangurai, Indrawattana and Pumirat, 2018; Jangiam, 2008).

3.3 Métabolisme des sucres

B. pseudomallei a la capacité de métaboliser une grande variété de composés organiques, ce qui lui permet de s'adapter à divers environnements comme le sol et l'eau. Elle utilise de nombreux sucres comme substrats énergétiques, à l'exception du L-arabinose et du maltose (métabolisés par une espèce apparentée non pathogène, *Burkholderia thailandensis*). Cette capacité à utiliser certains sucres est un facteur clé de l'identification et de la distinction de *B. pseudomallei* par rapport à d'autres espèces du même genre (Inglis and Sagripanti, 2006; Quinn, 2011; Vandamme and Eberl, 2018).

3.4 Dénitrification et hydrolyse

B. pseudomallei peut également réaliser la dénitrification, un processus qui lui permet de réduire les nitrates en azote gazeux dans des conditions anaérobies. Ce mécanisme est important dans les environnements pauvres en oxygène, comme les sols saturés en eau. De plus, *B. pseudomallei* produit l'enzyme uréase, qui hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone, une activité qui peut être utilisée pour générer de l'azote essentiel à la bactérie (Narayanan, 2022; Vandamme and Eberl, 2018).

En revanche, elle ne peut pas hydrolyser l'esculine ni utiliser la β -galactosidase, des caractéristiques biochimiques souvent utilisées pour différencier *B. pseudomallei* des autres espèces de *Burkholderia* (Vandamme and Eberl, 2018).

4 Adaptation aux conditions de stress

B. pseudomallei contient un certain nombre de gènes essentiels à sa survie et à son adaptation dans des conditions environnementales stressantes. Son génome est divisé en deux chromosomes : un chromosome principal (4,07 Mb), codant les fonctions essentielles comme la croissance cellulaire et le métabolisme, et un chromosome secondaire (3,17 Mb), responsable de l'adaptation et de la virulence de l'espèce. Cette organisation génomique lui confère une flexibilité métabolique, permettant à la bactérie de s'adapter à divers environnements (Holden et al., 2004).

4.1 Adaptation au stress salin

B. pseudomallei détecte le stress environnemental, notamment le stress salin, grâce à l'action probable de l'adénylate cyclase, qui jouerait le rôle d'osmosenseur. Cette détection déclenche des ajustements de la membrane bactérienne, notamment par l'expression de protéines comme l'acyl-CoA déshydrogénase, impliquée dans la modification de la fluidité membranaire. Le stress salin active également des enzymes métaboliques spécifiques, telles que la short-chain dehydrogenase/oxidoreductase, qui participe à l'adaptation métabolique de la bactérie. Ces ajustements favorisent donc une adaptation physiologique (ralentissement de la croissance, réorganisation de la membrane), morphologique (passage de la forme bacillaire à une forme coccoïde) et métabolique, permettant à *B. pseudomallei* de mieux résister aux conditions salines.

Par ailleurs, le milieu salin stimule l'expression de facteurs de virulence, notamment le système de sécrétion de type III et certaines protéines apparentées aux bêta-lactamases, contribuant à une invasion cellulaire accrue et à une meilleure survie face aux antibiotiques. Le facteur sigma RpoE, fortement exprimé en situation de stress salin, joue un rôle clé en régulant ces systèmes de virulence et en renforçant la tolérance au stress thermique et oxydatif, notamment par l'induction de protéines de choc thermique telles que GroEL et HtpG.

Ainsi, le stress salin augmente la résistance de *B. pseudomallei* à la chaleur et aux agents oxydants tout en réduisant sa motilité, orientant la bactérie vers une stratégie de survie et d'invasion plutôt que de dispersion active. Dans ces conditions, un environnement à forte salinité apparaît donc comme un milieu particulièrement favorable à *B. pseudomallei*, en favorisant à la fois sa persistance et l'expression de sa virulence (Duangurai, Indrawattana and Pumirat, 2018; Pumirat et al., 2010).

4.2 Adaptation aux teneurs en fer

Le fer est un élément essentiel pour la croissance de *B. pseudomallei*. Une concentration élevée en fer stimule sa multiplication, modifie sa morphologie (passage de forme bacillaire à coccoïde) et favorise la formation de biofilm. À l'inverse, des conditions pauvres en fer limitent sa croissance et réduisent sa virulence.

Pour survivre en milieu carencé en fer, *B. pseudomallei* mobilise plusieurs systèmes d'acquisition et de régulation. Le régulateur Fur (*Ferric Uptake Regulator*) contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'absorption du fer et active notamment la production de sidérophores (malleobactine, pyochelin, pyoverdine et ornibactine) qui facilitent la capture du fer dans l'environnement. Ces sidérophores sont associés à une virulence accrue. La bactérie peut également absorber l'hème grâce au système Bhv/Hmu, couplé au complexe TonB-ExbB-ExbD qui permet le transport actif du fer à travers la membrane. Ainsi, ces mécanismes d'adaptation permettent à *B. pseudomallei* de survivre et de conserver son pouvoir pathogène même dans des environnements pauvres en fer (Duangurai, Indrawattana and Pumirat, 2018; Vandamme and Eberl, 2018).

4.3 Formation de biofilms

Comme mentionné précédemment, *B. pseudomallei* possède aussi la capacité de former des biofilms, qui sont des structures multicellulaires adhérant aux surfaces et entourées d'une matrice protectrice. La formation de biofilm confère à la bactérie une résistance accrue aux antimicrobiens ainsi qu'aux environnements extrêmes et la protège des défenses de l'hôte. Les biofilms jouent un rôle dans les infections chroniques et la survie dans des environnements défavorables (Duangurai, Indrawattana and Pumirat, 2018; Quinn, 2011; Vandamme and Eberl, 2018).

5 Résistances aux mécanismes bactéricides

B. pseudomallei est éliminée par l'action des désinfectants et ne survit pas au refroidissement ni à la congélation lorsqu'elle est présente dans des échantillons biologiques.

Concernant sa sensibilité aux antibiotiques, le chapitre 1, intitulé *Antibiothérapie* dans la partie V *Prise en charge*, détaille ces aspects.

De manière générale, *B. pseudomallei* est sensible à plusieurs antibiotiques tels que les bêta-lactamines, la doxycycline, le chloramphénicol et le triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP-SMX). En revanche, la majorité des souches cliniques présentent une résistance marquée à certains antibiotiques comme les macrolides, les céphalosporines de première génération, la pénicilline, l'ampicilline, les polymyxines, les aminosides et les fluoroquinolones (Lipsitz et al., 2012; Narayanan, 2022; Quinn, 2011).

6 Principaux facteurs de virulence

B. pseudomallei possède un ensemble complexe de facteurs de virulence qui lui confèrent une grande adaptabilité et une capacité à échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. Ces éléments, codés en partie sur son chromosome secondaire, incluent des structures spécifiques, des enzymes extracellulaires et des systèmes de sécrétion sophistiqués (Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010).

6.1 Adhésion et invasion des cellules hôtes

Plusieurs adhésines ou autotransporteurs permettent une fixation aux cellules épithéliales et endothéliales mais aussi aux trophozoïtes d'amibes (*Acanthamoeba*), facilitant ainsi l'absorption de *B. pseudomallei*.

Les flagelles (constitués de flagelline) permettent la motilité et ne semblent pas être des adhésines majeures pour l'adhésion et l'invasion, cependant ce sont des éléments reconnus par le système immunitaire.

Les protéines de surface BoaA et BoaB contribuent également à l'adhésion, en particulier au niveau de l'épithélium respiratoire.

Les pili de type IV, constitués principalement de la protéine PilA, sont importants pour l'adhésion aux cellules hôtes et la motilité intracellulaire. En effet, des souches mutées pour le gène *pilA* montrent une adhésion réduite aux cellules épithéliales humaines et une virulence amoindrie dans des modèles murins et de nématodes. (Bzdyl et al, 2022; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Meumann et al., 2024; Narayanan, 2022).

6.2 Capsule polysaccharidique

La capsule extracellulaire de *B. pseudomallei* joue un rôle clé dans sa protection environnementale, son évaison du système immunitaire et son adhésion aux cellules épithéliales. Elle agit comme une barrière contre les complexes d'attaque membranaire générés par l'activation du système du complément, mais aussi contre l'action des macrophages. En empêchant la fixation du facteur C3b à la surface bactérienne, la capsule permet à *B. pseudomallei* d'échapper à la phagocytose et aux défenses immunitaires innées et donc une survie dans le sérum.

Sur le plan structural, la capsule est composée d'unités répétitives de [3)-2-O-acétyl-6-désoxy-β-D-manno-heptopyranosyl-(1)]. Ces motifs répétitifs sont essentiels à la survie intracellulaire de *B. pseudomallei*, comme en témoignent les mutants dépourvus de gènes fonctionnels codant pour la capsule, qui deviennent avirulents (Bzdyl et al, 2022; Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Narayanan, 2022).

6.3 Paroi cellulaire et lipopolysaccharides (LPS)

Les lipopolysaccharides (LPS) présents dans la paroi cellulaire de *B. pseudomallei* jouent un rôle déterminant dans sa résistance aux défenses de l'hôte.

La longueur de la chaîne latérale O du LPS empêche la fixation des complexes d'attaque membranaire du système du complément sur la membrane externe, ce qui contribue à la résistance de la bactérie au sérum humain normal et aux peptides antimicrobiens cationiques.

De plus la structure du LPS (longueur, position et nombre des chaînes d'acides gras) influence son interaction avec les récepteurs des cellules immunitaires et permet un échappement immunitaire. Comparé aux LPS entérobactériens, celui de *B. pseudomallei* possède des acides gras plus longs, ce qui réduit son interaction avec le récepteur CD14 à la surface des macrophages. Cette particularité entraîne une toxicité pyrogène minimale plus faible et une moindre activation des macrophages, limitant ainsi la réponse inflammatoire excessive (Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009; Narayanan, 2022).

6.4 Le quorum sensing

Le quorum sensing est un système de communication bactérienne qui repose sur la densité cellulaire et la production de molécules signal. Chez *B. pseudomallei*, ces signaux sont principalement des N-acyl homosérines lactones (AHL). Lorsqu'un seuil de concentration est atteint, ces AHL se lient aux récepteurs LuxR, activant ainsi l'expression de gènes cibles.

Des études ont montré que des mutants des gènes *luxI* et *luxR*, impliqués dans la synthèse et la détection des AHL, présentent une virulence réduite dans des modèles animaux.

Le quorum sensing régule plusieurs processus essentiels tels que la formation de biofilms, la production de sidérophores, la production de facteurs de virulence, et la synthèse d'enzymes comme la phospholipase C (joue un rôle dans la transmission des signaux membranaire). Ce système confère à *B. pseudomallei* un avantage adaptatif en coordonnant les comportements collectifs pour optimiser la survie, la colonisation et la persistance dans l'environnement ou chez l'hôte (Cheng and Currie, 2005; Lazar Adler et al., 2009; Wiersinga et al., 2018).

6.5 Enzymes

B. pseudomallei produit des enzymes extracellulaires (protéases, lipases, hémolysine) qui contribuent à la destruction des barrières tissulaires et à la dissémination systémique (Quinn, 2011).

6.6 Systèmes de sécrétion de type III (T3SS)

B. pseudomallei possède le système de sécrétion de type III Bsa (*Burkholderia secretion apparatus*) essentiel pour sa virulence. Ce système permet de transférer des protéines effectrices directement dans le cytosol des cellules hôte. Cela permet notamment d'échapper aux mécanismes de défense intracellulaire (phagosomes) et faciliter l'invasion, la survie et la propagation de la bactérie (Bzdyl et al, 2022; Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009).

6.6.1 Structure et fonctionnement

Le T3SS Bsa est formé de protéines translocatrices formant un complexe protéique en forme d'aiguille, traversant les deux membranes bactériennes et de protéines effectrices stabilisées par des protéines chaperonnes dans le cytoplasme bactérien (Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009).

6.6.2 Les protéines translocatrices

Les protéines BipB, BipC et BipD forment un pore dans la membrane des cellules hôtes, permettant le passage des protéines effectrices. En plus de leur rôle de translocation, ces protéines interagissent directement avec les composants de l'hôte, modulant la dynamique de l'actine pour faciliter l'infection. Les mutants des gènes *bip* montrent une virulence atténuée et un défaut de propagation intracellulaire (Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009).

6.6.3 Protéines effectrices

- BopA : Elle permet à *B. pseudomallei* de s'évader des vacuoles d'autophagie. Cependant, BopA ne semble pas avoir un impact majeur sur la virulence *in vivo*.
- CifBp : Elle perturbe le cycle cellulaire des cellules hôtes en bloquant les transitions des phases G2/M et G1/S, provoquant un effet cytopathique irréversible. CifBp pourrait aussi contribuer à la formation de cellules géantes multinucléées (MNGC) observées lors de l'infection par *B. pseudomallei*.
- BopE : Elle permet probablement l'évasion des vacuoles d'autophagies et l'invasion des cellules hôtes en agissant comme facteur de remodelage cytosquelettique.
- BopC : Elle permet une modification des mécanismes de défenses de la cellule hôte. Les mutant bactérien présente une réduction de la survie intracellulaire et un retard d'évasion du phagosome dans les macrophages.
- Protéines Bep : récemment identifiées, ces protéines effectrices se localisent dans différents compartiments des cellules hôtes, où elles induisent diverses altérations morphologiques. Leur rôle exact dans la pathogénicité reste à élucider (Bzdyl et al, 2022 Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009).

6.6.4 Rôles dans l'infection du T3SS Bsa

1. Invasion des cibles (épithéliales ou macrophages) par phagocytose ou par pénétration active.
2. Évasion des vacuoles endocytolytiques ou des phagosomes par activation du système de sécrétion de type III, permettant à la bactérie de se réfugier dans le cytosol.
3. Les protéines effectrices du système de sécrétion de type III inhibent les défenses de la cellule hôte et provoquent des altérations de la cellule.

Le T3SS de *B. pseudomallei* se révèle être un système complexe qui permet à la bactérie d'infecter efficacement l'hôte, en contournant les mécanismes de défense cellulaire et en perturbant plusieurs fonctions vitales. Chaque effecteur joue un rôle spécifique, mais c'est leur coopération qui semble mener à une virulence significative (Bzdyl et al, 2022; Galyov Brett and DeShazer, 2010).

6.7 Système de sécrétion de type VI (T6SS)

Le T6SS, constitué de 15 à 20 protéines, est également un élément clé de la virulence. Il injecte des protéines effectrices dans les cellules hôtes *via* une structure similaire à une queue de bactériophage, les protéines Hcp et VgrG sont les composant centraux de la structure en aiguille. La protéine VgrG possède des domaines fonctionnels spécifiques qui lui permet de fonctionner comme une molécule effectrice (liaison de l'actine, dégradation du peptidoglycane, activité lipasique). *B. pseudomallei* possède six clusters de gènes T6SS, mais le cluster T6SS-1 est particulièrement important. Les mutants déficients en T6SS-1 montrent une virulence réduite.

Le T6SS-1 est activé dans des conditions spécifiques, notamment dans les vacuoles phagocytaires, sous le contrôle des régulateurs VirAG et BMAA1517. Il joue un rôle dans la transition vers le cytosol de la cellule hôte, ce qui permet la propagation intracellulaire mais il est aussi responsable de la fusion cellulaire à l'origine de cellules géantes multinucléées (MNGC) responsable d'une propagation intercellulaire (Bzdyl et al, 2022; Galyov Brett and DeShazer, 2010).

6.8 La motilité basée sur l'actine

La polymérisation de filament d'actine est dirigée par l'activité de la protéine bactérienne BimA. Elle permet le mouvement bactérien en une formation en « queue de comète » au sein de la cellule hôte et la propagation intercellulaire *via* la formation de protrusions permettant la fusion avec des cellules voisines provoquant la formation de cellules géantes multinucléées ce qui permet d'échapper à la surveillance immunitaire (Bzdyl et al, 2022; Cheng and Currie, 2005; Galyov Brett and DeShazer, 2010; Lazar Adler et al., 2009).

6.9 La formation des cellules géantes multinucléées (MNGC)

Une caractéristique unique de *B. pseudomallei* est sa capacité à induire la fusion des cellules hôtes, entraînant la formation de MNGC. Ce phénomène est lié au système de sécrétion de type III et VI et de la motilité basée sur l'actine.

La formation de MNGC constitue une stratégie adaptative pour faciliter la propagation de cellule à cellule et échapper aux réponses immunitaires extracellulaires. La présence de MNGC est un marqueur histologique classique de la mélioïdose que l'on peut retrouver dans les prélèvements d'organes. (Bzdyl et al, 2022; Galyov Brett and DeShazer, 2010).

Chapitre 2 : Écologie

1 Réservoir

B. pseudomallei est un pathogène environnemental ubiquitaire présent principalement dans les sols humides, les rizières et les eaux stagnantes des régions tropicales et subtropicales. Sa capacité à survivre plusieurs mois, voire des années, dans l'environnement, même dans des conditions stressantes, en fait un réservoir persistant pour la mélioïdose (Narayanan, 2022).

1.1 Habitat principal

1.1.1 Survie dans le milieu aquatique

B. pseudomallei peut rester viable plus de trois ans dans de l'eau distillée, grâce à un métabolisme lent alimenté par des réserves internes comme les granules de polyhydroxybutyrate (PHP).

Dans l'eau potable chlorée (1 ppm), la population bactérienne peut initialement diminuer mais peut rebondir après quelques semaines. Des concentrations de chlore supérieures à 1 000 ppm sont nécessaires pour une inactivation complète. Des souches semblent plus résistantes notamment celles en présence d'amibes d'eau douce ou bien lorsque leur concentration est trop importante. La bactérie préfère les interfaces air/eau par aérotaxis, c'est aussi à cette interface que la bactérie est favorable à la formation de biofilms (Dance, 2000; Inglis and Sagripanti, 2006).

1.1.2 Survie dans le sol

La bactérie persiste mieux dans les sols argileux et gorgés d'eau que dans les sols sableux ou bien drainés. Elle est particulièrement associée à la rhizosphère, où un biote complexe interagit avec les racines.

- Humidité : Une teneur en eau supérieure à 40 % permet une survie jusqu'à 726 jours, tandis qu'une humidité inférieure à 10 % entraîne une mort en 70 jours.
- Profondeur : À des profondeurs supérieures à 30 cm, la bactérie bénéficie d'une humidité plus stable. Les pluies tropicales peuvent la ramener vers les couches superficielles, augmentant le risque d'exposition humaine (Dance, 2000; Inglis and Sagripanti, 2006).

1.1.3 Environnements secs

Bien que sensible à la dessiccation, *B. pseudomallei* peut être isolée dans des sols secs jusqu'à quatre semaines après l'inoculation (Dance, 2000; Inglis and Sagripanti, 2006).

1.2 Facteurs physiques influençant la survie

- Température : À 0-4 °C, la plupart des bactéries deviennent non cultivables en 24 heures, avec une viabilité réduite de 80 à 90 %. À 42 °C, la bactérie croît rapidement mais entre en état non cultivable après épuisement des nutriments. La température optimale pour *B. pseudomallei* semble être autour de 24-32°C, on peut alors observer des cellules viables mais non cultivables (VBNC) autour de cet intervalle.

- PH : La plage optimale de survie se situe entre pH 5 et 8. À un pH inférieur à 4,5, la viabilité diminue rapidement, mais des formes VBNC subsistent. Ces cellules prennent une forme coccoïde sous acidité extrême et reprennent leur morphologie bacillaire lorsque le pH est restauré.
- Osmolarité : La bactérie tolère des concentrations de NaCl allant jusqu'à 2,5 % sans impact majeur. Au-delà, des stress osmotiques apparaissent, induisant l'état VBNC.
- Exposition aux UV : Les UV inactivent rapidement *B. pseudomallei*, mais son niveau de résistance est similaire à celui d'autres bactéries environnementales. Les données disponibles sont limitées et contradictoires (Dance, 2000; Inglis and Sagripanti, 2006).

1.3 Interactions avec d'autres organismes

- Amibes : *B. pseudomallei* persiste dans les kystes de différentes espèces d'amibes libres, telles qu'*Acanthamoeba astronyxis* et *Acanthamoeba castellanii*.
- Champignons mycorhiziens : La bactérie est également retrouvée dans le cytoplasme de champignons du genre *Gigaspora* (Inglis and Sagripanti, 2006).

1.4 Rizières et sols pauvres

Une étude menée en Thaïlande a révélé que *B. pseudomallei* est fortement associée aux sols pauvres en nutriments, en particulier dans les rizières appauvries par des pratiques agricoles comme le brûlage des résidus. La bactérie prospère dans des sols où les niveaux de phosphore, potassium, calcium et matière organique sont faibles (Hantrakun et al., 2016).

2 Modes de transmission

B. pseudomallei a une origine environnementale, à partir de sols et d'eaux contaminés. Voici les principales voies de transmissions identifiées (Narayanan, 2022) :

- Voie percutanée : L'infection survient à travers des blessures ou abrasions cutanées exposées à des sols ou eaux contaminés. Ce mode est particulièrement fréquent chez les agriculteurs et ouvriers travaillant dans des rizières ou des environnements humides. Ces populations sont particulièrement vulnérables pendant les périodes de travail intense (Cheng and Currie, 2005; Narayanan, 2022).
- Inhalation : Les particules de sol ou d'eau contaminées peuvent être inhalées, notamment lors d'événements climatiques extrêmes comme des vents forts, des cyclones ou des inondations. Ce mode de contamination a été suspecté chez des militaires américains durant la guerre du Vietnam, exposés à des particules mises en suspension par les hélicoptères (Cheng and Currie, 2005).
- Ingestion : La consommation d'eau ou d'aliments contaminés (viande, lait, fruits, légumes contaminés par le sol, l'eau, ou les animaux infectés) est une autre voie d'exposition, bien que moins fréquente (Cheng and Currie, 2005).

- Transmission interhumaine : Quelques cas de transmission directe entre humains ont été rapportés, notamment par voie vénérienne ou par contact avec des sécrétions infectées et des lésions cutanées (McCornick, 1975).
- Transmission animale : Les animaux domestiques et sauvages peuvent servir de réservoirs secondaires pour *B. pseudomallei*. L'infection humaine peut survenir par contact direct avec des fluides corporels d'animaux infectés ou par des morsures, bien qu'aucun cas documenté n'ait été signalé. Une transmission zoonotique pourrait aussi résulter de la consommation de viande ou de lait non pasteurisé provenant d'animaux infectés (Choy et al., 2000).
- Transmission verticale : Cette transmission est suspectée dans des cas où un nouveau-né développe une mélioïdose peu après la naissance, sans autre exposition identifiée. La transmission pourrait être transplacentaire (infection du placenta par *B. pseudomallei*) ou périnatale (allaitement par une mère atteinte de mammite due à *B. pseudomallei*) (Choy et al., 2000; Ralph et al., 2004).
- Transmission nosocomiale : Des cas de contamination dans des cliniques vétérinaires ou des centres hospitaliers ont été signalés. Par exemple, quatre chats ont été infectés dans une clinique en Australie, à cause de l'utilisation d'antiseptiques ou de solutions injectables contaminés (Choy et al., 2000).
- Transmission iatrogène : Quelques infections ont été rapportées après des manipulations en laboratoire, soulignant l'importance de mesures strictes de biosécurité (Cheng and Currie, 2005).

3 Sources de contamination

B. pseudomallei est excrété par les humains et les animaux infectés *via* leurs expectorations, pus, urines, lait, sperme ou matières fécales, contaminant ainsi le sol et l'eau.

Les cas humains et animaux partagent généralement une exposition commune à une source environnementale contaminée. Jusqu'à présent, les études épidémiologiques n'ont pas établi que les contacts professionnels ou récréatifs avec les animaux représentent un risque majeur pour l'humain. La détection de la mélioïdose chez le bétail ou la faune sauvage peut être un indicateur utile de la distribution environnementale de la bactérie et servir d'alerte précoce pour la santé publique (Dance, 2000; Inglis, Mee and Chang, 2001; Merck Veterinary Manual).

4 Pathogénie

4.1 Pathogénèse de *B. pseudomallei*

L'infection par *B. pseudomallei* débute par l'invasion cellulaire. La bactérie adhère à presque tous les types cellulaires grâce à ses pili, à ses adhésines de surface et à ses flagelles. Elle est ensuite phagocytée par les macrophages ou les neutrophiles, ou bien elle envahit activement les cellules non phagocytaires grâce à des mécanismes d'internalisation spécifiques.

Une fois à l'intérieur, *B. pseudomallei* résiste aux mécanismes de destruction intracellulaires, notamment aux espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote. Elle s'échappe ensuite des phagosomes et des phagolysosomes en utilisant principalement ses systèmes de sécrétion de type III (T3SS) et VI (T6SS). Moins de 15 minutes après l'internalisation, elle est capable de lyser la membrane phagosomale et de gagner le cytoplasme.

Hors des cellules, la bactérie échappe également à la reconnaissance du système immunitaire grâce à sa capsule polysaccharidique, qui réduit la fixation du complément, et grâce à son lipopolysaccharide (LPS), qui module l'activation des récepteurs TLR pour atténuer la réponse inflammatoire.

Après son évasion des phagosomes et des phagolysosomes, *B. pseudomallei* se multiplie dans le cytoplasme et adapte son métabolisme pour exploiter les ressources intracellulaires et contourner les défenses de la cellule hôte, telles que les peptides antimicrobiens (défensines) ou l'oxyde nitrique (NO). Dans certaines conditions, elle peut induire l'apoptose ou la lyse cellulaire, notamment *via* l'activation de la caspase-1, contribuant ainsi à l'évasion immunitaire et à la libération des bactéries nouvellement formées.

Dans le cytoplasme, la bactérie polymérise l'actine de l'hôte grâce à la protéine BimA, formant des « queues d'actine » qui lui permettent de se propulser vers la membrane cellulaire. Ce mouvement entraîne la formation de protrusions riches en actine aux pôles de la cellule infectée. Ces protrusions peuvent être phagocytées par des cellules voisines ou induire la fusion membranaire, formant des cellules géantes multinucléées (MNGC) grâce notamment au système de sécrétion de type VI (T6SS). Ce mode de dissémination de cellule à cellule permet à *B. pseudomallei* d'échapper à l'exposition directe aux anticorps et autres effecteurs immunitaires.

L'invasion des macrophages permet à la bactérie de se propager *via* le système lymphatique vers des organes secondaires tels que la rate, le foie ou le cerveau, puis d'atteindre la circulation sanguine, provoquant une septicémie. L'inflammation locale au site d'infection facilite également la dissémination systémique.

Dans l'environnement, *B. pseudomallei* est capable de persister en entrant en dormance, en formant des biofilms ou en colonisant des amibes libres. Ces mécanismes de persistance permettent une survie dans des environnements défavorables et expliquent en partie la capacité de la bactérie à provoquer des infections latentes et à résister aux traitements (Bzdy et al, 2022; Cheng and Currie, 2005; Galyov et al., 2010; Lazar Adler et al., 2009).

4.2 Réponse immunitaire de l'hôte face au pathogène

- Réponse immunitaire innée : *B. pseudomallei* porte des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), reconnus par les récepteurs de reconnaissance de motifs (TLR) du système immunitaire inné. Parmi ces PAMPs, on retrouve notamment : le LPS (reconnu par TLR4), le peptidoglycane (TLR2), la flagelline (TLR5) et l'ADN bactérien (TLR9). Le rôle précis des TLRs dans la mélioïdose reste encore non élucidé. Leur activation induit le recrutement rapide de neutrophiles sur le site d'infection, ainsi que l'activation des macrophages, des lymphocytes et des cellules parenchymateuses locales.

Les neutrophiles jouent un rôle central en détruisant jusqu'à 90 % des bactéries intracellulaires ; cette efficacité dépend toutefois du fonctionnement du système de sécrétion de type III (T3SS) de la bactérie. Les neutrophiles stimulent également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-12 et IL-18, qui activent à leur tour les macrophages et favorisent une réponse Th1 efficace.

Chez les patients atteints de mélioïdose, on observe fréquemment des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IP-10) et également d'IL-10, qui module négativement l'inflammation. Certaines cytokines, comme IFN- γ , IL-6 et IL-18, sont corrélées à la gravité et à la mortalité de la maladie. Dans les formes septicémiques sévères, on retrouve typiquement une production excessive de cytokines pro-inflammatoires.

L'interféron-gamma (IFN- γ), principalement produit par les cellules NK, est crucial pour la résistance précoce à *B. pseudomallei* : son absence ou sa réduction entraîne une augmentation marquée de la charge bactérienne dans les organes et une baisse de la dose létale médiane (LD50) chez l'animal.

- Réponse immunitaire adaptative : Le rôle protecteur des anticorps reste incertain : dans les zones endémiques, certains patients présentent des rechutes malgré des titres élevés d'anticorps anti-*B. pseudomallei*. L'immunité cellulaire Th1 est considérée comme essentielle dans les modèles animaux, où la déplétion des cellules CD4+ augmente fortement la susceptibilité à l'infection. Toutefois, cette observation ne se traduit pas toujours chez l'Homme, car les patients atteints du VIH (immunodéprimés avec un déficit en CD4+) ne présentent pas d'incidence significativement accrue de mélioïdose.

La qualité de la réponse immunitaire de l'hôte est fortement influencée par les facteurs de risque individuels. En retour, la nature et l'intensité de cette réponse conditionnent l'évolution clinique de la maladie : asymptomatique, aiguë, chronique ou latente (Cheng and Currie, 2005; Gassiep, Armstrong and Norton, 2020; Lazar Adler et al., 2009).

Partie II : Épidémiologie

Chapitre 1 : Les zones endémiques

1 Principaux foyers

La mélioïdose est traditionnellement endémique en Asie du Sud-Est et au nord de l'Australie, entre les latitudes 20° nord et 20° sud. Dans ces régions, *B. pseudomallei* est régulièrement isolée à partir d'échantillons cliniques humains et animaux, ainsi que de l'eau et du sol. Ces zones partagent des conditions environnementales et climatiques favorables à la prolifération bactérienne : sols argileux riches en eau, eaux stagnantes, saisons des pluies, tempête tropicale associée à des vents violents et des inondations (Cheng and Currie, 2005; Currie, Dance and Cheng, 2008).

La mélioïdose est pour la première fois détectée en Birmanie en 1912. Ce n'est que en 1949 qu'elle est détectée en Australie dans un troupeau de moutons puis en 1955 en Thaïlande (Norman et al., 2024).

Une analyse phylogénétique suggère une origine australienne de *B. pseudomallei*, suivie de son introduction en Asie du Sud-Est pendant l'ère glaciaire, lorsque des ponts terrestres reliaient ces deux régions. Cette migration ancienne a conduit à l'établissement de foyers fortement endémiques, tels qu'au nord de l'Australie et l'Asie du Sud-Est (Pearson et al., 2009).

Dans ces foyers principaux, l'amélioration des infrastructures diagnostiques a permis une meilleure identification des cas, mais les capacités varient considérablement selon les pays. Par exemple, des laboratoires modernes permettent une détection rapide en Thaïlande ou en Australie, alors que dans d'autres pays, les infrastructures restent limitées, entraînant un sous-diagnostic (Currie, Dance and Cheng, 2008).

2 Nouveaux foyers détectés

Outre les régions historiquement endémiques, la mélioïdose s'étend à de nouvelles zones géographiques, notamment l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud, l'Amérique et les Caraïbes. Toutes ces nouvelles régions ont en commun des conditions environnementales favorables à *B. pseudomallei* (Currie, Dance and Cheng, 2008; Norman et al., 2024).

L'analyse phylogénétique des souches africaines montre une origine asiatique, avec une proximité génétique avec les souches sud-américaines, suggérant une dispersion récente entre 1650-1850 liée aux mouvements humains, commerciaux ou agricoles de l'époque, notamment la traite des esclaves (Sarovich et al., 2016) (Chewapreecha et al., 2017).

Les cas signalés sur le continent africain restent largement sous-diagnostiqués en raison du manque de moyens diagnostiques.

Le Brésil et particulièrement l'État de Ceará, est la région d'Amérique latine ayant la plus forte incidence signalée.

Une étude récente, montre que les cas importés dans les pays non endémiques jouent un rôle de sentinelles pour identifier de nouvelles zones d'endémicité. Cette étude rétrospective menée aux Pays-Bas a démontré que la majorité des cas diagnostiqués provenait de l'Asie du Sud-Est. Ces données permettent non seulement d'améliorer la cartographie de la maladie, mais aussi d'orienter les priorités de recherche et de santé publique. La région principale d'acquisition de la mélioïdose pour les cas importés est l'Asie (80 %) et plus précisément la Thaïlande (Birnie et al, 2019).

Aux États-Unis, des cas humains sans antécédent de voyage ont récemment été détectés dans le golfe du Mississippi, où des échantillons de sol ont confirmé la présence de *B. pseudomallei*, conduisant à sa classification comme maladie endémique par le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2022 (Currie, Dance and Cheng, 2008; Norman et al., 2024).

3 Listes des pays endémiques de la mélioïdose

Actuellement, la mélioïdose est endémique dans 49 pays répartis sur plusieurs continents. Cette liste continue de s'allonger à mesure que les capacités de surveillance et de diagnostic s'améliorent (Figure 2).

- **Asie du Sud-Est et région Pacifique** : Thaïlande, Vietnam, Laos, Cambodge, Malaisie, Singapour, Indonésie, Birmanie (Myanmar), Philippines, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Brunei, Nouvelle Calédonie (France)
- **Asie du Sud** : Inde, Sri Lanka, Bangladesh, Népal
- **Asie de l'Est** : Chine (Sud), Taïwan, Hong Kong,
- **Océanie** : Australie (Nord)
- **Afrique du Sud**
- **Afrique subsaharienne** : Niger, Tchad, Burkina Faso, Sierra Leone, Nigeria, Gabon, Kenya, Malawi
- **Amérique centrale et Caraïbes** : Honduras, Guadeloupe (France), Martinique (France), Mexique, El Salvador, Costa Rica
- **Amérique du Sud** : Colombie, Brésil, Guyane, Venezuela, Panama, Equateur, Pérou, Argentine
- **Afrique de l'Est et îles de l'océan Indien** : Madagascar, Île Maurice
- **Moyen-Orient** : Émirats arabes unis, Arabie saoudite, Iran, Turquie, Egypte
- **Amérique du Nord** : États-Unis (golfe du Mississippi)

La distribution mondiale de *B. pseudomallei* reste incomplète. L'amélioration de la surveillance épidémiologique, associée à un accès élargi aux laboratoires capables de diagnostiquer cette bactérie, est cruciale. Les outils modernes comme la PCR et le séquençage génomique offrent un potentiel considérable pour mieux comprendre les modes de propagation et identifier de nouveaux foyers (Cheng and Currie, 2005; Microbiology Department at MORU and Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University; Limmathurotsakul et al., 2016).

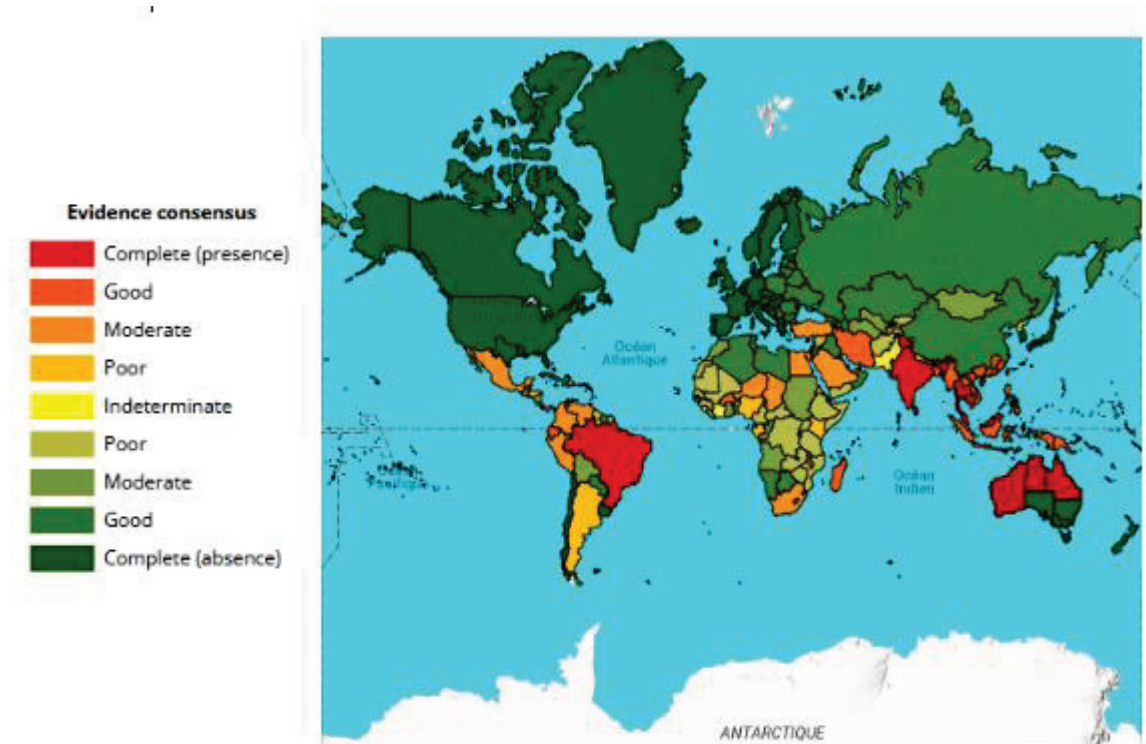


Figure 2: Consensus mondial sur les preuves de la présence de *B.pseudomallei* dans chaque pays.

La coloration des pays est basée sur un consensus fondé sur des données probantes :

- le vert représente un consensus complet sur l'absence de *B. pseudomallei*
- le rouge un consensus complet sur la présence de *B. pseudomallei*
- le nuancier de couleur passe alors d'un Consensus complet d'absence de *B. pseudomallei* (vert) à un consensus complet de la présence de *B. pseudomallei* (rouge) en passant par le consensus : bon, modéré, pauvre, indéterminée (jaune), pauvre, modéré, bon

(Microbiology Department at MORU and Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University)

Chapitre 2 : Incidence

L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas apparus pendant une période donnée (souvent une année) au sein d'une population spécifique. Pour la mélioïdose, une maladie négligée des régions tropicales, cette mesure est cruciale pour comprendre son impact épidémiologique mondial.

Les différentes incidences évoquées dans cette partie sont issues d'une étude menée par Limmathurotsakul et al., 2016. Les chercheurs ont commencé par cartographier l'ensemble des cas documentés de mélioïdose chez l'Homme et l'animal, ainsi que la présence de *B. pseudomallei* dans l'environnement. Ces données ont ensuite été intégrées dans un cadre formel de modélisation pour estimer la charge mondiale de la mélioïdose et la mortalité qui lui est associée. Les résultats obtenus ont fait l'objet d'analyses statistiques approfondies, permettant de produire une carte prédictive de la distribution de *B. pseudomallei* pour l'année 2015, avec une évaluation de la force des preuves d'endémicité pour chaque pays.

Les estimations issues de cette étude étaient souvent bien supérieures aux chiffres officiellement rapportés, à l'exception de l'Australie, Brunei et Singapour. Cette sous-évaluation, particulièrement marquée dans de nombreux pays tropicaux à ressources limitées, est attribuable à des infrastructures microbiologiques insuffisantes, un manque d'expertise clinique et de laboratoires, ainsi que des systèmes de déclaration faibles ou inexistants. Concernant la mortalité, elle reste particulièrement élevée dans les pays à ressources limitées.

Pour remédier à cette situation, les chercheurs de cette publication ont établi une liste prioritaire de pays nécessitant d'urgence des investissements dans les diagnostics microbiologiques et la mise en place de systèmes de déclaration de la mélioïdose. Ces efforts devraient être complétés par des campagnes de prévention et des directives de traitement pour réduire le taux de létalité associé à cette maladie.

L'étude prévoyait également que des pays comme les États-Unis et le Japon pourraient devenir propices à l'établissement de *B. pseudomallei* en raison de conditions environnementales favorables aux développements de *B.pseudomallei*.

Les auteurs de l'étude espèrent que leurs prédictions inciteront les autorités de santé publique et les décideurs politiques à agir pour réduire l'incidence et la mortalité de la mélioïdose à l'échelle mondiale (Limmathurotsakul et al., 2016).

1 Échelle mondiale

À l'échelle mondiale, la mélioïdose est responsable d'environ 165 000 cas annuels (intervalle de confiance à 95 % [68 000 - 412 000]), dont 89 000 décès (intervalle de confiance à 95 % [36 000 - 227 000]). 40 % des cas sont concentrés en Asie de l'Est et autour du Pacifique. L'Asie du Sud, une région endémique majeure supporte 44 % de la charge globale (Limmathurotsakul et al., 2016).

L'étude menée en 2016 par Limmathurotsakul et al., souligne que la mélioïdose est largement sous-déclarée. Elle est confirmée comme endémique dans 45 pays, et potentiellement dans 34 autres, où aucun cas autochtone n'a encore été signalé. Les lacunes dans le diagnostic, ainsi qu'une mauvaise sensibilisation des populations, expliquent cette sous-estimation.

Avec une mortalité annuelle comparable à celle de la rougeole (95 600 décès par an), la mélioïdose dépasse d'autres maladies tropicales, comme la leptospirose (50 000 décès) et la dengue (9 100 - 12 500 décès). Pourtant, elle reste sous-priorisée par les programmes de santé publique (Limmathurotsakul et al., 2016).

2 Thaïlande

En Thaïlande, l'incidence nationale de la mélioïdose est estimée à 4 cas pour 100 000 habitants, atteignant 8,7 cas pour 100 000 dans le nord-est du pays, où elle provoque environ 2 800 décès annuels. *B. pseudomallei* est endémique dans toutes les régions du pays. Le taux de létalité moyen dans le pays se situe autour de 30-35 %.

La mélioïdose est sous-diagnostiquée malgré son statut de maladie à déclaration obligatoire depuis 2016. La Thaïlande dispose cependant d'un réseau national de lutte contre la mélioïdose, mis en place en 2012 et travaillant en collaboration avec le ministère de la Santé (Birnie, Biemond and Wiersinga, 2022; Hinjoy et al., 2018).

2.1 Sensibilisation

Un problème majeur contribuant à la sous-estimation de cette maladie est le manque de sensibilisation de la population générale. Selon des études, 74 % des adultes non professionnels n'ont jamais entendu parler de la mélioïdose, et 19 % en ont seulement une connaissance vague. Contrairement à d'autres maladies comme le VIH, la tuberculose, le paludisme ou la leptospirose, les informations sur la mélioïdose ne sont pas suffisamment diffusées par les médias ou dans le cadre éducatif.

Cette lacune dans l'éducation sanitaire entraîne des comportements à risque, tels que l'utilisation d'eau non bouillie ou l'absence de protection (comme le port de bottes ou de gants) lors du travail dans les rizières. De plus, les professionnels de santé manquent de temps pour informer leurs patients de cette maladie dans les hôpitaux (Hinjoy et al., 2018).

2.2 Déclaration et diagnostic

Dans les hôpitaux, de nombreux médecins ne déclarent pas les cas diagnostiqués. Plusieurs raisons expliquent cette situation : par ignorance (les médecins ne savent pas que la mélioïdose est une maladie à déclaration obligatoire ou que celle-ci est présente dans tout le territoire), par manque de temps (pression sur les services hospitaliers) ou par défaillances des laboratoires. En effet, les laboratoires manquent de formation, ce qui empêche parfois une bonne identification ou entraîne une mauvaise interprétation de *B. pseudomallei* comme contaminant accidentel.

En outre, les tests sérologiques utilisés pour diagnostiquer la mélioïdose présentent une fiabilité limitée en zone endémique en raison d'une séropositivité de fond (Consulter la partie 4 sur le *Diagnostic* et les sections sur le *Test d'Hémagglutination Indirecte (IHA)* ou *Test de Coombs Indirect*). Le test IHA génère donc de nombreux faux positifs. Cela fausse les estimations du taux de létalité et conduit les autorités à sous-estimer l'importance de la mélioïdose par rapport à d'autres maladies (Hinjoy et al., 2018).

2.3 Les améliorations mises en œuvre

- Amélioration du diagnostic : Pour remplacer les tests sérologiques rapides peu fiables, il est recommandé d'utiliser un test de sensibilité aux antibiotiques par diffusion sur disque ou un test Etest étant donné que le profil de sensibilité antimicrobienne de *B. pseudomallei* est très caractéristique (Consulter la partie 4 sur le *Diagnostic* et les sections sur le *Test de sensibilité aux antibiotiques par diffusion sur disque*).

Comme autres améliorations les autorités doivent imposer la déclaration obligatoire de tous les cas confirmés par culture, accompagnée d'une documentation clinique rigoureuse. Elles doivent aussi former le personnel de laboratoire pour garantir une identification correcte de *B. pseudomallei*. La méthode de diagnostic et la prise en charge doivent suivre des directives nationales claires.

- Réduction de la létalité : Pour réduire le taux élevé de létalité, il est essentiel de renforcer la prise en charge médicale : en augmentant le nombre de services de soins intensifs et en formant davantage de soignants. Il faut aussi améliorer les capacités des laboratoires pour assurer un diagnostic rapide et précis, pour que la prise en charge puisse être rapidement adaptée avec le diagnostic. L'accès aux antibiotiques n'étant pas un problème en Thaïlande, l'effort doit porter sur le renforcement des infrastructures médicales et des services de soins.

Une meilleure documentation des cas et des décès liés à la mélioïdose est cruciale pour inciter les autorités sanitaires et les décideurs politiques à agir. Ces données permettraient de justifier la mise en place de campagnes de sensibilisation et de prévention adaptées. Ces campagnes, menées *via* les médias et des programmes éducatifs, devraient cibler les zones rurales et se concentrer sur les pratiques agricoles sécurisées et l'hygiène de l'eau (Hinjoy et al., 2018).

3 Australie

B. pseudomallei est une bactérie endémique du nord de l'Australie, où l'incidence annuelle varie entre 4,8 et 51,2 cas pour 100 000 habitants, avec une médiane de 20,5 cas. Le taux de mortalité est d'environ 10 %, en grande partie grâce à des infrastructures médicales de qualité et des détections de *B. pseudomallei* fiables et efficaces. La maladie est principalement observée pendant la saison des pluies, chez les populations présentant des facteurs de risque tels que le diabète ou l'abus d'alcool.

En Australie, la mélioïdose humaine est désormais une maladie à déclaration obligatoire depuis 25 ans dans le Territoire du Nord, et plus récemment dans le Queensland. Des directives spécifiques pour la gestion de la mélioïdose animale sont également en place, reflétant l'importance de surveiller la maladie dans les populations humaines et animales.

Le diagnostic de *B. pseudomallei* repose sur une approche intégrant des méthodes microbiologiques robustes (culture bactérienne et spectrométrie de masse) et une sensibilisation accrue des médecins sur la maladie (Smith, Hanson and Currie, 2018).

3.1 Conditions climatiques

L'incidence de la mélioïdose est liée aux conditions climatiques, notamment aux précipitations pendant la saison humide. Une étude menée par Parameswaran et al en 2012, a analysé l'année 2009-2010, qui a enregistré 91 cas, par rapport aux 20 années précédentes, où 540 cas avaient été documentés au total. Cette augmentation exceptionnelle, marquant la plus forte incidence jamais enregistrée, a été associée à des précipitations records à Darwin entre décembre 2009 et février 2010.

Les populations autochtones sont particulièrement touchées, avec un taux d'incidence atteignant 102,4 cas pour 100 000 habitants, contre 50,2 cas pour les populations non autochtones. Ce phénomène peut s'expliquer par une plus grande prévalence des facteurs de risque dans ces populations, une exposition environnementale accrue et des déplacements vers des zones urbaines comme Darwin depuis des communautés plus éloignées (Parameswaran et al., 2012).

3.2 Environnement

B. pseudomallei est bien implantée dans l'environnement du Nord de l'Australie. On la retrouve dans le sol autour de racines de graminées ou d'autres herbes exotiques, dans les eaux stagnantes ou les réservoirs d'eau mal chlorés. Elle survit même dans des conditions climatiques extrêmes comme les déserts après de fortes pluies. La bactérie a été isolée dans ces milieux, et le lien avec des cas humains a été confirmé grâce à des techniques de typage de séquences multilocus.

Des épidémies ont ainsi touché des populations humaines et animales : Par exemple, l'une d'elle a eu lieu dans des élevages de porcs. Elle a été associée à des précipitations exceptionnelles et à des eaux contaminées. Une étude a révélé que, sur trois ans, 159 cas de mélioïdose avaient été détectés chez les porcs dans 8 unités d'élevage utilisant l'eau d'une même rivière. La maladie a été détectée à l'abattoir *via* des lésions caractéristiques, bien que la source de l'infection n'ait pas été confirmée dans les échantillons d'eau ou de sol, l'hypothèse de l'eau contaminée est fortement suspectée (Ketterer et al., 1986; Mayo et al., 2011).

Des mesures préventives ont été mises en place, comme l'amélioration des systèmes de traitement de l'eau et des campagnes de sensibilisation visant à limiter l'exposition humaine et animale à ces eaux et sols contaminés (Ketterer et al., 1986; Mayo et al., 2011).

3.3 Prévention et perspectives

L'amélioration de la sensibilisation des professionnels de santé, l'accès facilité à des antibiotiques appropriés et la disponibilité accrue de soins intensifs ont permis de réduire le taux de létalité en Australie, il est passé de 30 % à 10 % en deux décennies.

Des recommandations gouvernementales accessibles ont été publiées, incluant des conseils pratiques tels que :

- Le port de matériel de protection (bottes, gants) pour les populations vulnérables.
- L'évitement des activités extérieures pendant les périodes de fortes pluies ou de vents violents. L'utilisation d'eau chlorée pour éviter les expositions.
- La réduction des facteurs de risque individuels, tels que le diabète ou l'alcoolisme.

Un programme collaboratif avec la Thaïlande a permis d'élaborer des directives de traitement désormais utilisées à l'échelle mondiale, contribuant à l'amélioration des résultats cliniques et à une gestion plus efficace de la mélioïdose.

Cependant, des défis persistent, notamment l'augmentation des facteurs de risque au sein de la population et les impacts du réchauffement climatique, qui pourraient favoriser une augmentation de l'incidence de la maladie en Australie dans les années à venir (Currie, 2015; Smith, Hanson and Currie, 2018).

4 Brésil

L'incidence estimée de la mélioïdose en Amérique du Sud est d'environ 1 200 cas annuels, avec 500 décès. Cependant, la majorité de ces cas restent non détectés, principalement en raison d'un manque d'infrastructures de diagnostic adaptées.

L'État de Ceará, situé dans le Nord-Est du Brésil, affiche l'incidence la plus élevée de la mélioïdose sur le continent Sud-américain. Il s'agit également de la seule région où des mesures spécifiques de prévention et de contrôle des infections ont été mises en œuvre. Les premiers cas documentés dans l'État de Ceará remontent à 2003, lorsque quatre enfants d'une même famille ont contracté la mélioïdose. La source de contamination la plus probable est l'eau d'un barrage, trois d'entre eux sont décédés une semaine plus tard. Depuis, des cas sporadiques ont continué à être signalés, soulignant la nécessité d'une meilleure surveillance et de mesures préventives renforcées (Birnie et al., 2022; Rolim et al., 2018).

4.1 Surveillance et prévention

L'état de Ceará est un modèle en termes de surveillance et de prévention de la mélioïdose en Amérique du Sud. Cet État a instauré :

- La déclaration obligatoire des cas depuis 2005.
- Des protocoles de diagnostic et de notification, permettant une meilleure détection des cas.
- Des mesures préventives incluant des recommandations spécifiques pour éviter les expositions environnementales.

Cependant, les autres pays du continent ne disposent pas encore de politiques formelles de surveillance ou de gestion de la mélioïdose, ce qui limite la reconnaissance de cette maladie (Rolim et al., 2018).

4.2 Difficultés

Le diagnostic de la mélioïdose en Amérique du Sud est confronté à plusieurs défis majeurs :

- Capacité de diagnostic insuffisante : Peu de laboratoires sont équipés ou formés pour identifier *B. pseudomallei*. Même au Ceará, où des efforts significatifs ont été réalisés, les ressources restent limitées, ce qui affecte la mise en œuvre des directives. Il est urgent de développer un réseau régional de laboratoires et de former les techniciens à la reconnaissance de *B. pseudomallei*.
- Manque de reconnaissance de la maladie : La mélioïdose n'est pas considérée comme une priorité sanitaire, souvent éclipsée par des maladies comme le chikungunya ou l'infection par le virus Zika. Les cliniciens manquent de formation spécifique, ce qui entraîne des retards dans le diagnostic et des taux de mortalité plus élevés.
- Sensibilisation insuffisante : La population générale, n'est pas informée des risques liés à la mélioïdose. Il est essentiel de mener des campagnes de sensibilisation pour éduquer les communautés locales sur les moyens de prévention (Rolim et al., 2018).

5 Continent Africain

La modélisation estime que 24 000 cas (intervalle de confiance à 95 % [8 000 - 72 000]) entraînent environ 15 000 décès annuels en Afrique subsaharienne. Ces chiffres contrastent avec les données disponibles, qui rapportent moins de 1 000 cas déclarés par an. Des cas sporadiques de mélioïdose ont été rapportés, principalement chez des voyageurs diagnostiqués après leur retour dans des pays dotés de meilleures capacités de diagnostic. Des isolats environnementaux et animaux de *B. pseudomallei* ont été détectés dans plusieurs régions, mais la maladie reste largement sous-reconnue (Steinmetz et al., 2018).

5.1 Difficultés

Peu de laboratoires en Afrique peuvent identifier *B. pseudomallei*, ce qui entraîne une confusion fréquente avec d'autres pathologies telles que la tuberculose ou les infections bactériennes classiques.

Les cliniciens ne sont souvent pas formés à suspecter la mélioïdose. Les populations locales ne sont pas conscientes des facteurs de risque : exposition aux sols ou à l'eau contaminée, diabète.

Face à ces difficultés, l'Afrique a mis en place la création du Réseau africain de mélioïdose (AMENET), en 2014, pour renforcer la surveillance et développer des laboratoires capables d'identifier *B. pseudomallei*. La collaboration internationale avec l'Asie et l'Australie pourrait fournir des ressources et des protocoles efficaces. Des efforts accrus en matière de sensibilisation et de collecte de données devraient permettre d'affiner les prévisions d'incidence dans les années à venir (Steinmetz et al., 2018).

Chapitre 3 : Les facteurs de risques

La mélioïdose est une maladie opportuniste. C'est-à-dire qu'elle est causée par des germes habituellement peu pathogènes, mais qui provoquent des infections chez les personnes ayant un système immunitaire déficient. Les facteurs de risque augmentent le risque d'infection ainsi que la gravité des signes cliniques.

20 % des adultes et 80 % des patients pédiatriques présentent la mélioïdose sans facteur de risque apparent. La mélioïdose survient alors, généralement après une exposition à une charge bactérienne élevée (Wiersinga et al., 2018).

1 Facteurs individuels

Une étude majeure permet de décrire ces facteurs de risques (Currie et al., 2004) :

Cette étude, menée sur 14 ans dans le Top End en Australie, a analysé 364 cas de mélioïdose pour évaluer son épidémiologie et l'importance de divers facteurs de risque. L'âge moyen des patients était de 46,8 ans, et la majorité étaient des hommes (72,5 %) ou des Australiens autochtones (49 %). La mortalité globale atteignait 16,2 %. L'incidence annuelle moyenne était de 19,6 cas pour 100 000 habitants, augmentant à 260 cas pour 100 000 chez les diabétiques.

L'analyse par régression logistique a révélé que les principaux facteurs de risque ajustés (Risque relatif ou RR ajusté avec intervalle de confiance à 95 %) incluaient :

- Le diabète (RR : 13,1 [9,4-18,1]),
- L'excès d'alcool (RR : 2,1 [1,6-2,6]),
- Les maladies pulmonaires chroniques (RR : 4,3 [3,4-5,5]),
- Les maladies rénales chroniques (RR : 3,2 [2,2-4,8]).

D'autres prédicteurs indépendants incluaient : l'âge ≥ 45 ans (RR : 4,0 [3,2-5,1]), le sexe masculin (RR : 2,4 [1,9-3,0]) et l'appartenance autochtone (RR : 3,0 [2,3-4,0]). Ces facteurs soulignent que la mélioïdose est influencée par des comorbidités systémiques et des conditions socio-environnementales (Currie et al., 2004)

1.1 Diabète

Le diabète correspond à un niveau élevé de glucose sanguin, entraînant une déficience de l'immunité. C'est le facteur de risque le plus courant, il est présent dans >50 % des cas de mélioïdose dans le monde. Les personnes diabétiques ont 12 fois plus de risque d'être infecté par *B. pseudomallei* dans les zones d'endémie (Currie et al., 2004; Koh et al., 2012).

1.1.1 Altération du système immunitaire

- Défauts de la fonction des neutrophiles :
 - Adhésion accrue : Les neutrophiles des patients diabétiques montrent une adhésion excessive aux cellules endothéliales, contribuant à une inflammation exacerbée.
 - Chimiotaxie altérée : La capacité des neutrophiles à détecter et se déplacer vers un stimulus inflammatoire est réduite.
 - Phagocytose altérée : Les études montrent des résultats contradictoires. Il semble que les neutrophiles eux-mêmes ne soient pas déficients, mais que le défaut réside dans l'opsonisation (reconnaissance des bactéries par le système de complément ou les anticorps).

- Destruction intracellulaire altérée : *B. pseudomallei*, étant une bactérie intracellulaire facultative, profite de cette faiblesse pour survivre et se multiplier.
- Autres cellules immunitaires : Les monocytes des diabétiques présentent des défauts similaires aux neutrophiles, bien qu'ils montrent une capacité accrue à détruire les bactéries intracellulaires. Les lymphocytes T (notamment CD4+) semblent avoir une réponse immunitaire affaiblie, bien que les études sur ce sujet soient limitées et contradictoires.
- Réponse humorale : Les diabétiques montrent des niveaux réduits d'IgG, ce qui affecte la réponse immunitaire.
- Anomalies du système du complément : Le glucose interfère avec la lésion thioester du complément C3 et l'empêche ainsi l'opsonisation des bactéries.
- Production excessive de cytokines pro-inflammatoires : Les cellules mononucléaires (monocytes et macrophages) des diabétiques montrent une hyperactivation de la voie NF- κ B, entraînant une surproduction de TNF- α et d'IL-12. Ce déséquilibre augmente le risque de choc septique (Koh et al., 2012; Wiersinga et al., 2018).

1.1.2 Traitements pour le diabète

Le diabète traité ne semble pas améliorer l'immunité des diabétiques hormis une molécule : En Thaïlande une étude rétrospective menée sur 1 160 patients atteints de septicémie à *B. pseudomallei*, dont 35 % étaient diabétiques, a révélé que :

- Les diabétiques présentaient un meilleur taux de survie (45 % contre 38 % chez les non-diabétiques, $P = 0,04$). Ce bénéfice était particulièrement marqué chez les patients sous glyburide, un antidiabétique connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Le glyburide réduit significativement le risque de décès (OR ajusté : 0,47, $P = 0,005$), probablement en inhibant l'activation de l'inflammation.
- Ces résultats suggèrent que le glyburide pourrait offrir un avantage thérapeutique au-delà de son rôle dans le contrôle glycémique (Koh et al., 2011).

1.1.3 Prévalence mondiale et implications futures

Actuellement, 540 millions de personnes vivent avec le diabète, soit 10,5 % de la population adulte mondiale. De plus 3 personnes sur 4 atteintes de diabète vivent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Ce chiffre pourrait atteindre 783 millions d'ici 2045. L'augmentation du diabète, particulièrement dans les régions endémiques de la mélioïdose (Asie du Sud-Est, Afrique, Amérique latine), est susceptible d'accroître l'incidence de la maladie dans les années à venir (Fédération Internationale du Diabète).

1.2 Consommation d'alcool en excès et maladie hépatique chroniques

Une consommation excessive d'alcool (>60 g/jour pour les hommes et >40 g pour les femmes) est associée à 7,4 % des cas de mélioïdose dans le monde. Les personnes alcooliques ont 2,1 fois plus de risque d'être infectées par *B. pseudomallei* dans les zones d'endémie. L'alcool altère la perméabilité des barrières immunitaires et entraîne une immunité innée affaiblie (Birnie, Savelkoel, et al., 2019; Currie et al., 2004).

1.3 Maladies rénales chroniques (MRC)

Présentes dans 9,3 % des cas, ces maladies affectent la chimiotaxie des neutrophiles et l'opsonisation, augmentant le risque de mélioïdose. Les personnes souffrant de MRC ont 3,2 fois plus de risque d'être infectées par *B. pseudomallei*.

C'est le seul facteur qui est significativement associé à un taux de létalité plus élevé (Birnie, Biemond and Wiersinga, 2022; Birnie, Virk, et al., 2019; Currie et al., 2004).

1.4 Maladies pulmonaires chroniques

3,4 % des cas de mélioïdose sont associés à une maladie pulmonaire chronique. Les personnes souffrant de maladies pulmonaires chroniques ont 3,2 fois plus de risque d'être infecté par *B. pseudomallei*. Des maladies comme la mucoviscidose ou la tuberculose altèrent l'épithélium pulmonaire, favorisant l'installation de *B. pseudomallei*. Par exemple les patients atteints de mucoviscidose ont des concentrations de sel plus élevée dans les poumons que celle des individus en bonne santé, ce qui favorise le développement de *B. pseudomallei* (Birnie, Virk, et al., 2019; Currie et al., 2004; Duangurai et al., 2018).

1.5 Autres facteurs de risques moins courants

1.5.1 Tumeurs malignes et traitements immunosuppresseurs

4 à 8 % des cas de mélioïdoses sont associées à des tumeurs. Les tumeurs et les traitements immunosuppresseurs sont souvent associés pour soigner les cancers. Cela augmente donc le risque d'infection à *B. pseudomallei*. Certains pays proposent une antibioprophylaxie en même temps que le traitement immunosuppresseur pour éviter tout risque de contamination.

Une étude australienne a étudié l'efficacité de cette prophylaxie : Cette étude menée dans le Nord du Queensland, examine les liens entre le cancer, les traitements anticancéreux immunosuppresseurs et la mélioïdose. Parmi les 446 cas de mélioïdose diagnostiqués entre 1998 et 2023, 11 % concernaient des patients atteints d'un cancer. La moitié de ces patients étaient encore en vie un an après leur diagnostic, mais 41 % des décès étaient directement attribués à la mélioïdose.

Une analyse de 4400 patients sous traitement anticancéreux myélosuppresseur entre 2008 et 2023 n'a pas montré de réduction significative du risque de mélioïdose ou de mortalité associée chez ceux recevant une prophylaxie triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). Ainsi, bien que le cancer et ses traitements augmentent le risque de mélioïdose, l'efficacité de l'antibioprophylaxie reste incertaine dans ce contexte.

A la vue des résultats de cette étude, des effets secondaires ainsi que le risque d'antibiorésistance, l'antibioprophylaxie de la mélioïdose est déconseillée (Gassiep, Armstrong and Norton., 2020; Shukla et al., 2024).

1.5.2 Thalassémie - hémoglobinopathie héréditaire

La surcharge en fer provoquée par l'absorption importante du fer dans le tube digestif entraîne probablement un dysfonctionnement des neutrophiles et favorise le développement de *B. pseudomallei* qui apprécie les milieux riches en fer. Les individus atteints de thalassémie ont 11 fois plus de chance d'être infectés par la mélioïdose (Currie et al., 2004).

1.6 Le sexe et le mode de vie

Il y a deux fois plus de cas de mélioïdose chez l'homme que chez la femme, il peut avoir plusieurs explications à cette différence :

- L'exposition professionnelle : dans la plupart des pays c'est l'homme qui travaille à l'extérieur et notamment dans le travail du sol.
- L'accès différentiel aux soins de santé : Les femmes ont moins accès aux soins de santé que les hommes.
- L'exposition différentielle aux facteurs de risque : Les hommes sont plus sujets à l'alcoolisme.
- Variation génétique

Les aborigènes en Australie sont aussi plus touchés, en lien avec à leur mode de vie en extérieur et en zone rurale. Ils sont donc plus exposés à *B. pseudomallei* (Currie et al., 2004; Wiersinga et al., 2018).

1.7 Age

Les facteurs de risques sont moins fréquents chez les enfants atteints de mélioïdoses, ce qui réduit la gravité et l'incidence de la maladie chez les patients pédiatriques. En revanche les humains de plus 45 ans ont 4 fois plus de risque d'être infectés (RR 4,0 IC à 95 % 3,2-5,1) (Currie et al., 2004).

Les facteurs de risques individuels augmentent le risque d'infection et la gravité des signes cliniques, mais ils n'augmentent pas les risques de mortalité. Celle-ci varie selon l'accès à des ressources de santé : traitement mis en place rapidement et traitement efficace. Ces facteurs de risques peuvent être limités dans la population via une sensibilisation et l'éducation des populations.

2 Facteurs d'exposition

La mélioïdose peut également survenir chez des adultes n'ayant aucun facteur de risque individuel, généralement en raison d'une exposition à une charge bactérienne élevée.

2.1 Exposition au sol ou l'eau

Les agriculteurs, particulièrement ceux travaillant le sol, ou les mineurs sont particulièrement exposés à *B. pseudomallei*, surtout lorsqu'ils n'utilisent pas d'équipements de protection. Il est recommandé de porter des bottes, des gants et des masques pour prévenir l'inoculation et l'inhalation de la bactérie. Toutefois, ces mesures de protection sont souvent difficiles à appliquer dans certains pays, soit en raison du manque de ressources, soit à cause du manque de confort lié à ces équipements, notamment dans les climats tropicaux où ils peuvent être lourds à porter (Cheng and Currie, 2005; Wiersinga et al., 2018).

2.2 Exposition chez les voyageurs

Les touristes se rendant dans les pays endémiques de la mélioïdose s'exposent également à un risque accru d'infection, en particulier avec la popularité croissante de l'écotourisme, qui incite à explorer les zones rurales. De plus, ces voyageurs peuvent présenter des facteurs de risque individuels tels que l'âge ou le diabète (Birnie, Savelkoel, et al., 2019).

2.3 Exposition animale

La transmission zoonotique de *B. pseudomallei* à l'Homme reste extrêmement rare. Seulement 3 cas de mélioïdoses zoonotiques ont été décrits. Ils ont eu lieu tous les 3 en Australie :

- 1983 : *B. pseudomallei* isolé à partir d'une lésion du poignet d'un ouvrier d'une boucherie de Darwin.
- 1990 : Un vétérinaire rural du Queensland a développé des abcès locaux sur le bras.
- Un éleveur de chèvre de Darwin a présenté un ulcère à la main avec une lésion caractéristique du trayeur.

Il est difficile de détecter ces cas de transmission zoonotique puisque très souvent les humains partagent aussi l'environnement contaminé par l'animal.

Les animaux, en particulier ceux vivant dans des zones rurales, peuvent être infectés dans des sources similaires à celles des humains. Les animaux infectés peuvent ensuite propager la bactérie dans l'environnement par leurs excréments, urine, expectorations. Cela représente un risque pour les humains, en particulier pour ceux qui partagent le même environnement que les animaux infectés. Les personnes travaillant avec des animaux, telles que les éleveurs ou les vétérinaires, doivent être particulièrement vigilantes et prendre des précautions pour éviter cette exposition (Choy et al., 2000).

Une étude de 1970 a décrit une épidémie de mélioïdose dans les zoos de Paris, après l'importation d'animaux infectés, probablement des chevaux en provenance d'Iran ou un panda offert par la Chine. L'épidémie a entraîné la mort d'animaux dans plusieurs zoos et clubs équestres en France, et au moins deux décès humains. Malgré un programme de désinfection coûteux, *B. pseudomallei* a persisté dans le sol pendant six ans. Ce cas, est l'exemple le plus connu de transmission de la mélioïdose dans un climat tempéré, mettant en évidence les risques liés à l'importation d'animaux infectés (Dance, 1991).

Un autre cas d'exposition animal plus récent concerne un américain atteint de mélioïdose sans antécédent de voyage : Des échantillons environnementaux ont donc été prélevés dans le domicile du patient pour rechercher la présence de *B. pseudomallei* à l'aide de tests PCR et de cultures microbiologiques. Trois échantillons environnementaux positifs à la PCR provenaient tous d'un aquarium d'eau douce abritant des poissons tropicaux importés. Le séquençage complet du génome des échantillons environnementaux PCR-positifs a révélé une correspondance génétique avec l'isolat clinique prélevé sur le patient. Ce cas montre que *B. pseudomallei* peut être introduit aux États-Unis par des animaux importés issus de zones endémiques (Dawson et al., 2021).

Ces deux exemples mettent en évidence l'importance de surveiller les chaînes d'importation d'animaux et de produits issus de régions endémiques.

2.4 Importation d'éléments contaminés

Certains cas de mélioïdoses dans des zones non endémiques ont été rapportés sans aucun antécédent de voyage chez ces personnes.

Par exemple, quatre cas de mélioïdose ont été signalés aux États-Unis et attribués à l'utilisation d'un spray d'aromathérapie importé d'Inde, une zone endémique. La souche isolée chez les patients correspondait génétiquement à celle retrouvée dans le flacon. Cet exemple illustre le risque d'introduction de *B. pseudomallei* par des produits importés depuis des zones endémiques (Gee et al., 2022).

3 Facteurs socio-économiques

L'absence d'infrastructures adaptées pour le diagnostic et le traitement ainsi que les moyens pour sensibiliser les populations sur *B. pseudomallei* dans certains pays aux ressources limitées constitue un facteur majeur augmentant l'incidence et la mortalité de la maladie (Cheng and Currie, 2005; Limmathurotsakul et al., 2016).

4 Facteurs climatiques

Les événements climatiques jouent également un rôle important dans l'exposition à *B. pseudomallei*. La saison des pluies, ainsi que les événements météorologiques extrêmes (tels que les cyclones et les typhons), augmentent la dispersion de la bactérie dans l'environnement. En outre, le réchauffement climatique est susceptible d'aggraver cette situation, car il entraînera des événements climatiques extrêmes plus fréquemment. Il peut aussi favoriser l'expansion des zones endémiques de la mélioïdose (consulter la partie 6 sur *Le réchauffement climatique*) (Limmathurotsakul et al., 2016).

Partie III : Étude clinique de la mélioïdose

Chapitre 1 : Étude clinique chez l'Homme

La mélioïdose est une maladie opportuniste, les signes cliniques, la gravité et le décès sont déterminés par les facteurs de risques, la voie d'infection, la charge bactérienne et la virulence de la bactérie. Il est important de connaître ces signes cliniques pour diagnostiquer la mélioïdose le plus rapidement possible et permettre ainsi une prise en charge médicale adaptée.

1 Période d'incubation

La période d'incubation correspond au temps entre la contamination et l'apparition des premiers signes cliniques d'une maladie. Pour la mélioïdose, elle varie généralement de 1 à 21 jours, avec une médiane de 4 jours, une moyenne de 9 jours, et un écart interquartile de 3 à 7 jours (Currie et al., 2021).

- Elle est déterminée par une étude prospective sur 30 ans (1989-2019) de 1148 patients diagnostiqués avec une mélioïdose dans le territoire du Nord en Australie. Elle est ainsi calculée à partir des données de 70 patients présentant une suspicion d'événement d'inoculation à une date connue (Currie et al., 2021)
- Cette étude est en accord avec d'autres études plus anciennes : Étude prospective de 206 cas sur le même territoire pendant 9 ans (1989-1998), avec 25 cas où une période d'incubation a pu être déterminée (Currie, Fisher, Howard, Burrow, *et al.*, 2000).

Dans certaines situations, comme l'aspiration d'eau contaminée lors d'une noyade, les signes cliniques peuvent apparaître beaucoup plus rapidement dans les 24 à 48 heures (Achana et al., 1985; Lee et al., 1985).

Ce phénomène est aussi observé après de forte précipitation de mousson : Les précipitations importantes dans les 14 jours précédant l'admission sont un prédicteur indépendant de la gravité de la mélioïdose dans l'hypothèse qu'elles augmentent l'inhalation de *B. pseudomallei*. La voie inhalation/aspiration avec une charge bactérienne importante, entraîne une période d'inoculation réduite et une gravité de la maladie plus importante : en effet, cette voie semble introduire une plus grande quantité de bactéries directement dans les voies respiratoires inférieures. Contrairement à une contamination par contact cutané ou ingestion où la charge bactérienne est souvent réduite par les barrières naturelles (peau, système immunitaire local) (Currie and Jacups, 2003).

2 Gravité

La mélioïdose peut se présenter sous plusieurs formes cliniques, allant de bénignes à graves, et divers facteurs influencent sa sévérité. Une étude a analysé les caractéristiques de la maladie chez six survivants du tsunami de 2004 en Thaïlande, une région où la mélioïdose n'est généralement pas endémique. Ces patients avaient été exposés à *B. pseudomallei* via l'aspiration d'eau de mer contaminée et/ou des lacérations provoquées par la catastrophe (Chierakul, et al., 2005).

Les chercheurs ont comparé ces cas à ceux de 22 patients contaminés en zone endémique par aspiration d'eau douce contaminée, révélant des similitudes et des différences majeures dans la gravité de la maladie et ses facteurs contributifs.

- Cas des survivants du tsunami : tous les patients avaient aspiré de l'eau de mer et quatre présentaient des lacérations. La période d'incubation médiane était de 6,5 jours (3 à 38 jours). Tous les patients ont développé une pneumonie, avec anomalies radiologiques. Deux ont nécessité une ventilation mécanique et un patient est décédé (létalité : 17 %).
- Comparaison avec les patients en zone endémique :
 - Similitudes : Facteurs de risque, signes cliniques, anomalies radiologiques, bactériémie.
 - Différences marquantes : âge médian plus jeune en zone endémique (20 ans contre 41 ans), pneumonie apparaissant plus rapidement (1 jour médian contre 6,5 jours), formes plus graves et plus mortelles en zone endémique (létalité : 64 %).
- Données environnementales :
 - Dans la région touchée par le tsunami : faible prévalence de *B. pseudomallei* dans les sols (0,8 % des échantillons positifs) et faible densité bactérienne.
 - En zone endémique : 20 % des échantillons de sols positifs, avec des concentrations bactériennes significativement plus élevées.

Cette étude met en lumière que la mélioïdose est un risque réel après une catastrophe naturelle, mais que sa gravité varie en fonction de l'environnement, de la charge bactérienne et des modes de contamination (Chierakul et al., 2005).

2.1 Facteurs favorisant les formes graves de la maladie

- La charge bactérienne à l'exposition : la gravité de la maladie est proportionnelle à la quantité de bactéries présentes dans l'inoculum initial. Une charge bactérienne élevée, particulièrement en zone endémique, augmente le risque de forme sévère (Chierakul et al., 2005).
- La voie de contamination : les voies principales de contaminations sont l'inoculation percutanée *via* des lésions cutanées exposées à des sols ou eaux contaminées, l'inhalation ou l'aspiration de poussières ou d'eau contaminée et l'ingestion d'eau contaminée (Chierakul et al., 2005).
- La virulence de la souche : certaines souches de *B. pseudomallei* présentent plus ou moins certains facteurs de virulence : par exemple les souches porteuses du facteur de virulence permettant la polymérisation de l'actine (bimA) sont fortement associées à une maladie neurologique en Australie (Sarovich et al., 2014).
- Les facteurs climatiques : les événements météorologiques extrêmes (cyclones, typhons, moussons) favorisent l'aérosolisation et la propagation de *B. pseudomallei* dans l'environnement. Bien que cette corrélation soit débattue, ces phénomènes semblent plus liés à la physico-chimie des sols, les précipitations saisonnières, les fluctuations du point de rosée et des niveaux des eaux souterraines qui sont modifiés lors des précipitations (Stewart, Smith and Hanson, 2017).

- Facteurs de risques : les individus présentant des facteurs de risque, tels que le diabète, l'alcoolisme chronique, ou des maladies chroniques, sont plus susceptibles de développer des formes graves en raison de leur incapacité à contenir l'infection (Currie, 2015).

3 Signes cliniques

La présentation clinique de la mélioïdose est très variable et souvent peu spécifique, ce qui complique son diagnostic et conduit fréquemment à des confusions avec d'autres maladies infectieuses.

L'étude de référence menée par Currie et al. en 2021 a suivi 1 148 cas confirmés par culture dans le Nord de l'Australie sur une période de 30 ans (1989-2019). Cette étude a permis de dresser un tableau complet des manifestations cliniques et d'analyser les facteurs environnementaux et individuels influençant la gravité de la maladie (Currie *et al.*, 2021).

3.1 Forme aiguë

La forme aiguë représente 88 % des cas et inclut les patients présentant des symptômes depuis moins de 2 mois. Les manifestations cliniques principales sont les suivantes :

- La pneumonie : présente chez 52 % des patients, souvent accompagnée de toux productive et de dyspnée. Elle est fréquemment associée à une bactériémie (58 %).
- Le choc septique : survient dans 21 % des cas, souvent dans les 24 heures suivant l'admission (Currie et al., 2021; Gassiep et al., 2020)

Les radiologies thoraciques souvent réalisées lors de l'admission de patient avec ces signes cliniques montrent des infiltrations alvéolaires et des consolidations avec ou sans cavitation, atteignant les lobes supérieurs avant de se disséminer sur d'autres lobes sous forme de nodules ou d'amas inégaux (Burivong et al., 2012).

Il existe des complications très rares lors de mélioïdose aiguë : abcès pulmonaires ou dans d'autres organes, épanchement pleural, empyème, pneumothorax, ou pyopneumothorax, atteintes péricardiques, anévrisme mycotique (Currie et al., 2021)

3.2 Forme chroniques

La forme chronique concerne 9 % des cas, avec des symptômes durant plus de 2 mois. Les manifestations cliniques principales sont les suivantes :

- Pneumonie chronique : ressemblant à la tuberculose avec perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes, toux productive et parfois hémoptysie.
- Ulcères et abcès cutanés : non cicatrisants et résistants aux traitements antibiotiques standards (Currie et al., 2021; Currie, Fisher, Anstey, et al., 2000).

Les radiologies thoraciques montrent des infiltrations mixtes avec cavités, des lésions fibronodulaires, et des densités linéaires simulant la tuberculose (Burivong et al., 2012).

Il existe aussi des complications de mélioïdose chronique notamment une détérioration du patient allant jusqu'à une septicémie même si la létalité est faible pour les infections chroniques (2 %) (Currie et al., 2021; Currie, Fisher, Anstey, et al., 2000).

3.3 Autres formes cliniques

3.3.1 Infection cutanée localisée au site d'inoculation

Ce sont souvent des abcès cutanés ou des abcès des tissus mous uniques, indifférenciables des infections staphylococciques, ils représentent 13 % des cas de mélioïdoses. Le diagnostic souvent posé après l'échec d'une antibiothérapie empirique (Currie et al., 2021).

3.3.2 Manifestations pédiatriques

Les enfants sont plus susceptibles de présenter des abcès cutanés que les adultes (58 % des cas chez les enfants contre 11 % chez les adultes). Le plus souvent les abcès sont isolés sans fièvre et sans bactériémie (15% des cas enfants contre 58 % des cas adultes) reflétant probablement une immunité plus robuste contrôlant les bactéries localement et évitant ainsi leur propagation (Currie et al., 2021; Kandasamy and Norton, 2008)

En Asie du Sud-Est, les enfants présentent majoritairement des infections de la peau et des tissus mous mais aussi des parotidites suppurées représentant 33 % des cas alors qu'en Australie Currie et al., n'en avait pas détecté chez les enfants (Currie et al., 2021; Turner et al., 2016). Ce nombre de cas plus important d'abcès parotidiens en Asie du Sud-Est peut être lié à une contamination par ingestion d'eau contaminée plus importante que sur d'autres territoires endémiques (Limmathurotsakul et al., 2013).

La mélioïdose neurologique est plus fréquente chez les enfants (33 % des cas pédiatriques) (Deuble, Aquilina and Norton, 2013).

3.3.3 Foyers secondaires 3 semaines après l'admission

Ils apparaissent dans les 3 semaines suivant l'admission :

- Pneumonie secondaire (19 % des cas)
- Abcès prostatiques secondaires (6 %)
- Ostéomyélite (3 %)
- Arthrite septique (3 %)
- Lésions cutanées secondaires sous forme de pustules (2 %) (Currie et al., 2021)

3.3.4 Abcès viscéraux multiples

Les abcès sont fréquents au niveau de la prostate, du foie, de la rate ou des reins.

- En Australie, les abcès prostatiques sont communs chez les hommes (entre 15 et 21 % contre 8 % en Thaïlande, différence probablement en lien avec une détection moindre en Asie du Sud-Est) : Ils entraînent de la fièvre, une douleur sus-pubienne, de la dysurie, une rétention urinaire, de la diarrhée et une prostate sensible à la palpation (Currie et al., 2021; Gassiep et al., 2020).
- En Thaïlande, les abcès hépatiques (38 % contre 3 % en Australie) et spléniques (28 % contre 3 % en Australie) sont plus fréquents. Cela pourrait être en lien avec une ingestion d'eau contaminée plus élevée comme mode d'infection en Asie du sud-Est par rapport à l'Australie (Gassiep et al., 2020; Vatcharapreechasakul et al., 1992).

L'imagerie médicale (échographie, radiographie, scanner) permet de visualiser les abcès viscéraux : l'échographie indique des lésions hypoéchogènes ou en aspect de nid d'abeille lorsqu'ils sont multiloculés (Burivong et al., 2017).

3.3.5 Manifestations neurologiques

La mélioïdose neurologique provoque des encéphalomyélites ou abcès cérébraux touchant le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. Elle a lieu dans 4 % des cas de mélioïdose et a très souvent lieu chez des personnes en bonne santé sans facteurs de risques et jeunes (âge moyen 38 ans contre >50 ans pour la mélioïdose pneumonique). Elle présente une létalité dans 25 % des cas et des séquelles fréquentes après guérison (ataxie, déficit de coordination et sensoriel) (Currie, Fisher, Howard, and Burrow, 2000; Deuble, Aquilina and Norton, 2013).

Les signes cliniques associés sont des céphalées, raideur de la nuque, paralysie des nerfs crâniens, ataxie, faiblesse unilatérale des membres, paraparésie flasque, et insuffisance respiratoire (Currie, Fisher, Howard, and Burrow, 2000; Deuble, Aquilina and Norton, 2013).

L'imagerie médicale apporte des éléments supplémentaires, mais le scanner est moins sensible à la détection des anomalies précoces, l'IRM est donc conseillée. Il révèle des lésions en anneau avec rehaussement leptoméningé, de l'ostéomyélite calvariale, des œdèmes et des abcès, souvent dans le tronc cérébral (Deuble, Aquilina and Norton, 2013).

Il y a deux hypothèses principales expliquant la pathogenèse de *B. pseudomallei* dans le système nerveux central : la présence d'exotoxines ou une invasion directe de la bactérie. Les études actuelles s'orientent vers l'hypothèse d'une invasion directe. Plusieurs arguments sont en faveur de celle-ci : par exemple l'analyse histologique des tissus cérébraux indique la présence de *B. pseudomallei* (Koszyca, Currie and Blumbergs, 2004). Les cultures de LCR sont rarement positives à *B. pseudomallei* mais les chercheurs ont suggéré une difficulté dans la culture de la bactérie. La pléiocytose mononucléaire remarquée sur le LCR appuie la présence de *B. pseudomallei* dans le système nerveux central (Currie, Fisher, Howard and Burrow, 2000).

3.3.6 Infections osseuses et articulaires

Elle concerne 8 % des cas selon deux études récentes (Currie et al., 2021; Dadwal et al., 2024). On retrouve des arthrites septiques et ostéomyélites, souvent simultanées. Elles sont principalement localisées dans les membres inférieurs et plus précisément le tibia et le genou. Ces infections nécessitent souvent une chirurgie dans 77 % des cas (débridement ou lavage articulaire) et une antibiothérapie prolongée (Dadwal et al., 2024). Ces infections sont compliquées à prendre en charge dans les pays où le système de santé est sous tension et limité.

3.4 Récidives

Ce sont 3 % des cas de mélioïdoses, elles comprennent les rechutes et les recontaminations

- Rechute : Le temps médian entre la date de l'admission initiale et la première rechute est de 8,2 mois (intervalle de confiance à 95 % [3,4-54,1]). Les rechutes peuvent être associées à une mauvaise observance du traitement antibiotique, une utilisation d'antibiotiques sous-optimaux ou une résistance bactérienne acquise après des traitements inadéquats. Le traitement pour la mélioïdose demande une thérapie prolongée d'antibiotiques ce qui nécessite une bonne observance de la part des patients et, un travail de sensibilisation de la part du corps médical (Currie, Fisher, Anstey, et al., 2000).

- Recontamination : le temps médian entre la date de l'admission initiale et la recontamination est de 50,2 mois (intervalle de confiance à 95 % [10,3-255,7]). Les facteurs de risques favorisent les rechutes (60 % des diabétiques ont fait une rechute), elles peuvent avoir lieu sur le lieu de la contamination initiale ou bien une nouvelle contamination avec une autre souche bactérienne (Currie et al., 2021; Currie, Fisher, Anstey, et al., 2000).

4 Létalité

La létalité associée à la mélioïdose varie considérablement selon les pays, reflétant des disparités en termes de diagnostic, de traitement et de ressources médicales. En Australie, la mortalité est d'environ 10 % et en Thaïlande, elle atteint 40 %, en raison d'un accès limité aux diagnostics rapides et aux structures de soins intensifs (Gassiep et al., 2020; Limmathurotsakul, Wongratanacheewin, et al., 2010).

4.1 Facteurs influençant la létalité

Trois éléments majeurs influencent le taux de létalité :

- Diagnostic rapide et fiable : la reconnaissance précoce de la mélioïdose est essentielle pour initier un traitement approprié avant l'apparition de complications sévères.
- Disponibilité des soins intensifs : la prise en charge du choc septique nécessite des ressources comme la ventilation mécanique et le soutien hémodynamique, souvent indisponibles dans les régions à faibles ressources.
- Traitement antibiotique adapté : une antibiothérapie précoce et ciblée est cruciale. Un retard ou un traitement inefficace augmente considérablement la létalité (Currie, 2015).

4.2 Facteurs individuels associés à une létalité accrue

- Âge avancé : les patients âgés (≥ 50 ans) présentent un risque plus élevé.
- Facteurs de risques : les maladies sous-jacentes, telles que le diabète, l'alcoolisme chronique ou les maladies rénales, augmentent la vulnérabilité.
- Saison des pluies : une incidence accrue pendant cette période est associée à des formes plus sévères en raison de l'exposition environnementale intense à *B. pseudomallei*.

La mélioïdose est une maladie opportuniste, l'absence de tout facteur de risque est prédictive de la survie, le décès est rare pour les individus en bonne santé. Les patients avec au moins un facteur de risque ont 8,4 fois plus de chances de mourir que ceux sans facteur de risque (létalité de 2 % chez ces derniers) (Currie et al., 2021).

4.3 Facteurs cliniques et létalité

- Forme aiguë septicémique (pneumonie) : cette forme est la plus grave, avec un taux de létalité pouvant atteindre 90 % en l'absence de traitement adapté.
- Forme chronique : associée à une létalité plus faible, elle imite souvent d'autres maladies comme la tuberculose.
- Formes récurrentes (rechute ou réinfection) : la létalité supplémentaire est de 24 % en Thaïlande, illustrant l'importance du suivi après un premier épisode de mélioïdose (Currie et al., 2021).

4.4 Marqueurs pronostiques

Les marqueurs pronostiques informent sur l'évolution probable de la maladie :

- Hémoculture : les nombres inférieurs ou égaux à 1 UFC/mL sont associés à une létalité de 42 %, contre une létalité de 96 % chez les patients ayant des nombres supérieurs à 100 UFC/mL (Walsh et al., 1995).
- Quantification dans l'urine : les taux de létalité augmentent avec l'augmentation du nombre de *B. pseudomallei* dans les urines, de 58 % pour les patients dont les culots centrifugés sont positifs uniquement à 61 % pour ceux dont le nombre est compris entre 10^3 UFC/ml et 10^5 UFC/mL et à 71 % pour ceux dont le nombre est supérieur à 10^5 UFC/mL (Limmathurotsakul et al., 2005).

5 Latence

B. pseudomallei peut persister sous forme latente pendant des années avant de se réactiver et provoquer des infections aiguës, chroniques, récidivantes ou réactivées. On estime que 3 % des cas de mélioïdose restent latents (Currie et al., 2021).

5.1 Définitions et caractéristiques de la latence

La réactivation de la mélioïdose à partir d'une infection focale latente est définie par deux scénarios principaux :

- Une nouvelle maladie cliniquement confirmée par culture chez un individu avec une sérologie positive ancienne, souvent avec un titre d'hémagglutination indirecte élevé ($>1/320$), et sans exposition récente (<3 mois).
- Une pneumonie mélioïdienne survenant dans une zone correspondant à des anomalies radiologiques pulmonaires ancienne (Currie et al., 2021).

La période de latence peut s'étendre de 18 à 29 ans, ce qui en fait une caractéristique unique et intrigante de cette maladie. Les mécanismes de latence restent mal compris, mais il est supposé que la bactérie entre dans un état de dormance pour échapper au système immunitaire. La réactivation survient souvent chez les individus en raison de facteurs déclencheurs, comme un traumatisme ou un stress immunologique. Par exemple, un cas de réactivation de mélioïdose a eu lieu chez un patient immunodéprimé après une infection au COVID-19 (Gulati et al., 2022).

5.2 La « bombe à retardement vietnamienne »

La crainte de réactivations latentes chez les anciens militaires américains ayant servi pendant la guerre du Vietnam a suscité des inquiétudes en santé publique. Des études sérologiques ont estimé que 225 000 personnes pourraient avoir été exposées à *B. pseudomallei*, mais aujourd'hui les réactivations signalées restent rares par rapport au nombre de personnes exposées (Clayton, Lisella and Martin, 1973).

5.3 Cas notable de réactivation

Un cas montre les difficultés pour un pays non habitué à la prise en charge de la mélioïdose comme les États-Unis : un vétéran développe une mélioïdose osseuse 18 ans après l'exposition initiale et 10 ans après un diagnostic manqué de maladie pulmonaire latente. Initialement, des granulomes pulmonaires détectés sur une radiographie thoracique n'ont pas été associés à la mélioïdose, malgré l'isolement de *B. pseudomallei*. Le diagnostic définitif a été établi plus tard grâce à une biopsie osseuse et une coloration spécifique. Ce cas illustre l'importance d'un indice de

suspicion élevé et d'une communication efficace avec les laboratoires de microbiologie (Koponen et al., 1991).

Les réactivations latentes posent un défi diagnostique important, particulièrement dans les pays non endémiques où la méconnaissance de la maladie est fréquente : il est nécessaire qu'il y ait une bonne communication clinique-laboratoire, un diagnostic précis et un traitement adapté. Ces formes latentes peuvent facilement être confondues avec des formes chroniques de mélioïdose incorrectement prise en charge initialement.

Chapitre 2 : Étude clinique chez l'animal

1 Importance de la maladie animale

Le temps d'incubation de la mélioïdose chez les animaux reste inconnu. Il peut varier en fonction de la charge bactérienne, des précipitations environnementales et du statut immunitaire de l'animal (Sprague and Neubauer, 2004).

La compréhension de la maladie animale est essentielle car, bien que les transmissions directes aux humains soient rares, les animaux contaminés peuvent disséminer *B. pseudomallei* dans l'environnement partagé avec l'Homme *via* leurs urines, leurs fèces, leur pus et leurs sécrétions. Les importations animales représentent un risque d'expansion vers de nouveaux foyers comme l'illustre « l'affaire du jardin des plantes » abordée précédemment (Dance, 1991).

De plus les cas de mélioïdoses animales ont un impact économique pour les éleveurs à travers la perte d'animaux et la saisie de carcasse.

2 Étude clinique

B. pseudomallei peut infecter un large éventail d'animaux. Les cas les plus signalés concernent les animaux d'élevage tels que les chèvres, les moutons et les porcs.

2.1 Formes cliniques générales

- Formes subcliniques : nodules purulents ou abcès dans divers organes, préférentiellement les poumons (Figure 3), la rate, le foie et les ganglions lymphatiques associés (Figure 3).

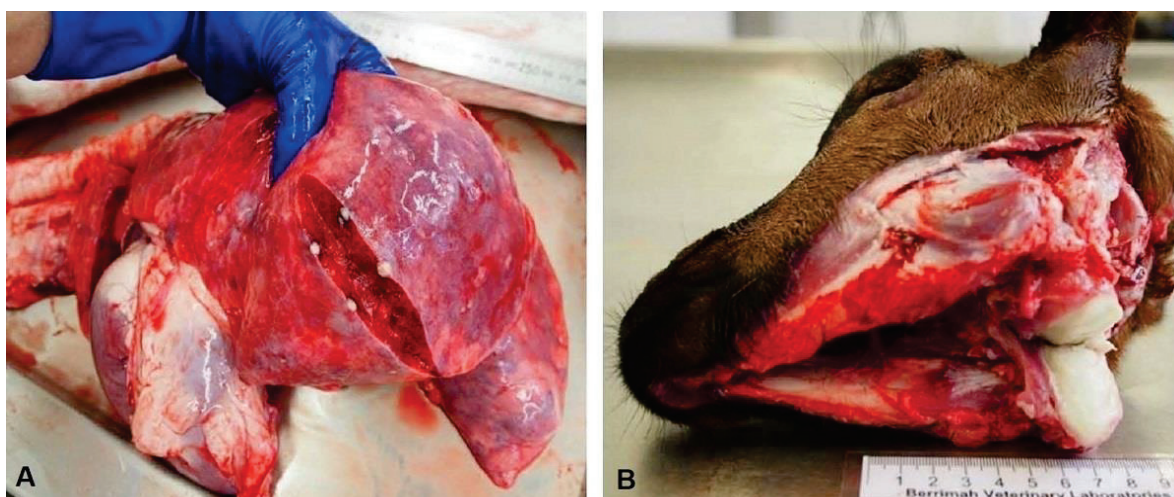


Figure 3: Photographies d'une chèvre atteinte de mélioïdose montrant (A) de nombreux abcès multifocaux dans le poumon associés à une consolidation et une hémorragie, et (B) un abcès dans un ganglion lymphatique sous-mandibulaire.

Par Dr Cathy Shilton, Berrimah Veterinary Laboratories Darwin, Territoire du Nord, Australie (Sprague, 2022)

- Formes aiguës : fièvre, anorexie, détresse respiratoire, adénopathie, perte de poids, signes respiratoires, boiterie avec gonflement des articulations. La septicémie fulminante est possible, elle entraîne une mort rapide (24-48 h), souvent sans prodromes.

- Formes chroniques : perte de poids, boiterie, abcès internes et atteintes nerveuses. Les signes nerveux correspondent à une marche en cercle, un nystagmus, une cécité, une hyperesthésie et des spasmes musculaires de faible intensité.

Certains animaux montrent une résistance naturelle, mais les jeunes, les adultes immunodéprimés ou exposés à une charge bactérienne élevée sont plus vulnérables (Choy et al., 2000 ; Laws and Hall, 1963).

2.2 Signes cliniques chez les chèvres et les moutons

Ces espèces sont particulièrement sensibles, avec des taux de létalités élevés (Choy et al., 2000) :

- Moutons : pneumonie avec détresse respiratoire, écoulements nasaux et oculaires mucopurulents. Des lésions pulmonaires sont présentes dans 100 % des cas (Choy et al., 2000 ; Sprague and Neubauer, 2004).
- Chèvres : fièvre, anorexie, amaigrissement, boiterie, écoulements nasaux et oculaires.
 - Signes spécifiques : orchite chez les mâles, mammite et avortements chez les femelles. Des anévrysmes aortiques mortels sont fréquemment rapportés
 - Le lait de chèvre contaminé peut être source de contamination humaine, s'il n'est pas pasteurisé (Choy et al., 2000 ; Sprague and Neubauer, 2004).

2.3 Porcs

Les porcs présentent une résistance modérée à *B. pseudomallei* :

- Jeunes : fièvre, amaigrissement, anorexie, toux, écoulements nasaux, diarrhée.
- Adultes : souvent asymptomatiques avec des abcès subcliniques découverts à l'abattoir, entraînant la saisie des carcasses. Les adultes peuvent aussi développer des boiteries liées à une arthrite septique ou une ostéomyélite (Figure 4) (Sprague and Neubauer, 2004).



Figure 4 : Photographie d'une articulation infectée contenant du pus caséux chez un porc atteint de mélioïdose.

Par Dr Cathy Shilton, Berrimah Veterinary Laboratories Darwin, Territoire du Nord, Australie. (Sprague, 2022)

2.4 Autres espèces

- Bovins : la mélioïdose est très rare et se présente sous forme chronique avec fièvre, polypnée, démarche vacillante, salivation excessive, abcès profonds (Sprague and Neubauer, 2004).
- Équidés (chevaux et ânes) : Fièvre élevée, septicémie, œdème des membres, lymphangite, amaigrissement, pneumonie, coliques légères, abcès cutanés. Les formes cutanées peuvent ressembler à un eczéma évoluant en papules (Sprague and Neubauer, 2004).
- Carnivores domestiques : plutôt résistants, ils développent très rarement des signes cliniques.
 - Chiens : formes aiguës (pneumonie fulminante, septicémie), subaiguës (abcès cutanés, lymphangite), ou chroniques (granulomes localisés, œdème).
 - Chats : abcès viscéraux (foie, rate, ganglions lymphatiques) (Choy et al., 2000; Sprague and Neubauer, 2004).

Les carnivores domestiques en provenance de pays endémiques notamment depuis l'Asie du Sud-Est sont régulièrement importés aux États-Unis ou en Europe pour permettre leur adoption. L'importation de ces animaux possiblement infectés mais non malades peut entraîner la dissémination de *B. pseudomallei* en zone non endémique, ce qui nécessite une sensibilisation des vétérinaires à ce type d'animaux. Le cas d'un jeune chien atteint d'une infection subclinique, adopté par une famille américaine, et qui lors d'une analyse urinaire a présenté une culture positive à *B. pseudomallei*, montre ce risque de dissémination. L'animal ayant d'autres problèmes de santé, l'euthanasie a été réalisée. Les services de santé publique ont réalisé une enquête épidémiologique du parcours de ce chien pour recenser les personnes et les locaux qui ont potentiellement pu être contaminés (Ryan et al., 2018).

- Oiseaux : relativement résistants, mais des cas de léthargie, anorexie et diarrhée ont été signalés (Choy et al., 2000).
- Mammifères marins (dauphins, phoques, baleines) : septicémie aiguë, anorexie et abattement. La détresse respiratoire est rare (Choy et al., 2000).
- Chameaux et dromadaires : ce sont des animaux très sensibles à *B. pseudomallei* : forme chronique dominante avec toux, écoulement nasal purulent, insuffisance respiratoire, émaciation, ataxie des membres postérieurs, décès (Choy et al., 2000).
- Animaux sauvages en captivité ou non : certains animaux sauvages comme les marsupiaux en Australie, ne présentent aucune manifestation clinique, mais les cas sont détectés en post-mortem lors d'autopsie. Les animaux sauvages non captifs peuvent servir de réservoir à la maladie (Choy et al., 2000).
- Primates : ils sont très sensibles, notamment les gorilles. Ils présentent de l'anorexie, de l'amaigrissement, des abcès multiples, une pneumonie aiguë (Choy et al., 2000).

Une étude recensant les cas de mélioïdose à Singapour, montrent que six gorilles importés de zones non endémiques ont succombé à la mélioïdose détectée lors d'autopsie et de cultures sur divers organes. Il a été postulé que divers facteurs, notamment la dynamique sociale, le régime alimentaire, le logement, et le stress du transport avaient entraîné une sensibilité accrue de ces gorilles à l'infection par *B. pseudomallei*, bien implantée à Singapour (Sim et al., 2018).

3 Lésions d'autopsie ou à l'abattoir

- Abscesses : nodules purulents avec un contenu épais, caséux, jaune-verdâtre ou blanc cassé, souvent mal encapsulés. Les abscesses de mélioïdoses sont impossibles à distinguer des autres maladies, une culture est nécessaire (Figure 3).
- Poumons : consolidation, abscesses, bronchopneumonie exsudative (Figure 3).
- Autres lésions : méningo-encéphalite, entérite sévère, polyarthrite suppurée (Figure 4).

À Singapour, un programme de sécurité alimentaire procède à une inspection post-mortem des carcasses de porc importées et des viscères (rate, foie, reins). Un contrôle visuel, une palpation et une incision sont réalisés pour vérifier les anomalies par les équipes vétérinaires et les techniciens d'abattoirs. Dans le cas d'abscesses, il y a saisie de la carcasse et des viscères avec une mise en culture de *B. pseudomallei*, puis destruction de ceux-ci. Ainsi entre 2008 et 2016, 341 échantillons sont revenus positifs sur 1696 (20 %) (Sim et al., 2018)

Les lésions sont spécifiques de la voie d'infection chez le porc. Lors d'inhalation de *B. pseudomallei*, les abscesses sont souvent en zones bronchiques alors que pour une ingestion, les abscesses se trouvent dans les ganglions lymphatiques mandibulaires (Sprague and Neubauer, 2004).

Partie IV : Diagnostic

Chapitre 1 : Culture microbienne et identification

1 Importance des examens complémentaires

La mélioïdose présente un spectre clinique extrêmement varié, allant d'une simple lésion cutanée localisée à une infection systémique sévère. Aucun signe clinique pathognomonique ne permet d'identifier formellement la maladie. Cette variabilité complique le diagnostic clinique en le rendant souvent difficile et sujet à confusion avec d'autres pathologies.

Le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommande de suspecter systématiquement la mélioïdose chez tout patient présentant une septicémie, une pneumonie ou des abcès d'organes internes dans les zones d'endémie. Dans les régions non endémiques, ce diagnostic doit également être envisagé chez les patients atteints de sepsis et ayant voyagé dans des régions où la mélioïdose sévit, en particulier si des facteurs de risque comme le diabète, une maladie rénale chronique ou une immunosuppression sont présents.

De plus, étant donné que l'infection par *B. pseudomallei* peut rester latente pendant plusieurs décennies, il est essentiel de recueillir un historique de voyage détaillé. Par ailleurs, des patients n'ayant jamais voyagé dans des zones d'endémie mais ayant été exposés à des animaux, de la terre ou à des plantes importées peuvent également contracter l'infection, ce qui élargit encore le spectre des cas potentiels à considérer.

Lorsque la mélioïdose est cliniquement suspectée, des examens complémentaires, notamment microbiologiques, sont indispensables pour confirmer le diagnostic. La réalisation d'une culture d'échantillons cliniques est la méthode diagnostique de référence, également appelée "gold standard". Il est crucial d'informer le laboratoire de cette suspicion, afin que les tests spécifiques soient effectués et que les mesures de biosécurité adéquates soient mises en place pour protéger le personnel et l'environnement (Hoffmaster et al., 2015).

2 Rôle et principe de la culture microbienne

La culture microbienne est une méthode fondamentale pour l'identification directe de *B. pseudomallei*, l'agent causal de la mélioïdose. Ce procédé consiste à isoler et cultiver la bactérie à partir d'échantillons cliniques. Étant donné que *B. pseudomallei* ne fait pas partie de la flore commensale humaine ou animale, l'isolement d'une seule colonie de cette bactérie dans n'importe quel échantillon est considéré comme diagnostique de la maladie (Wuthiekanun et al., 2001).

2.1 Types d'échantillons cliniques recommandés

La mélioïdose présente une grande variété de manifestations cliniques, ce qui justifie la collecte de plusieurs types d'échantillons pour maximiser les chances de détection. Les principaux échantillons comprennent :

- Le sang : La bactériémie étant fréquente chez les patients atteints de mélioïdose, le sang est un échantillon prioritaire pour la culture (Hoffmaster et al., 2015).

- Les frottis de gorge : Recommandés même chez les patients sans pharyngite apparente, ces prélèvements sont simples, non invasifs et peuvent révéler la présence de la bactérie (Wuthiekanun et al., 2001).
- L'urine : La sensibilité diagnostique des cultures d'urine est augmentée par la centrifugation et la culture du culot urinaire. La détection de *B. pseudomallei* dans l'urine est associée à un pronostic défavorable (Limmathurotsakul et al., 2005).
- Expectorations et sécrétions respiratoires : En cas de symptômes respiratoires, ces échantillons peuvent être particulièrement utiles, mais peuvent être complexes à prélever chez certains patients (Hoffmaster et al., 2015). Les cultures d'expectorations positives sont associées à un pronostic défavorable (Huis in 't Veld et al., 2005).
- Pus et frottis de lésions cutanées : Prélevés à partir d'abcès ou de lésions cutanées, ils constituent une source fiable pour la culture mais ne sont pas systématiquement présents (Hoffmaster et al., 2015)

Il est fortement conseillé de multiplier les types de prélèvements afin d'augmenter les taux de détection et de fournir une image diagnostique plus complète (Hoffmaster et al., 2015).

2.2 Manipulation et transport des échantillons

Selon les recommandations du CDC les échantillons cliniques doivent être transportés au laboratoire à température ambiante et être traités dès que possible après leur réception pour préserver la viabilité de la bactérie et éviter toute perte de sensibilité diagnostique (Hoffmaster et al., 2015).

3 Milieux de culture utilisés

B. pseudomallei peut croître sur la plupart des milieux de laboratoire standards, tels que les géloses MacConkey ou au sang. Cependant, comme la majorité des échantillons cliniques proviennent de sites non stériles, la bactérie entre en compétition avec les bactéries commensales qui se développent plus rapidement. Cela rend indispensable l'utilisation de milieux sélectifs pour isoler efficacement *B. pseudomallei* (Hoffmaster et al., 2015).

3.1 Milieu Ashdown

Le milieu Ashdown est le plus couramment utilisé dans les régions endémiques pour isoler *B. pseudomallei*, bien qu'il ne soit pas disponible dans le commerce. Il contient de la gélose trypticase soja enrichie en 4 % de glycérol, du cristal violet (4 mg/L), du rouge neutre (50 mg/L), et de la gentamicine (4 mg/L). La résistance intrinsèque de *B. pseudomallei* à la gentamicine et sa capacité à utiliser le glycérol comme source de carbone favorisent sa croissance dans le milieu Ashdown. Le milieu Ashdown est également différentiel. En effet, le glycérol et l'absorption du rouge neutre permettent d'identifier visuellement les colonies caractéristiques de *B. pseudomallei*, qui apparaissent violettes, sèches et ridées après 48 à 96 h d'incubation (Ashdown, 1979).

Une étude réalisée en Thaïlande a évalué l'efficacité du milieu Ashdown et des bouillons d'enrichissement sélectifs pour l'isolation de *B. pseudomallei* à partir d'échantillons cliniques. L'étude a porté sur 1 972 échantillons provenant de 643 individus.

Ces échantillons incluaient des écouvillons de gorge, des prélèvements rectaux, des expectorations, du pus et du sang, cultivés sur différents milieux : Ashdown, bouillon de culture, gélose au sang, et gélose MacConkey.

Le milieu Ashdown a ainsi significativement amélioré la sensibilité de détection de *B. pseudomallei* pour les échantillons de gorge (64 %) par rapport aux milieux non sélectifs comme la gélose au sang (8 %) et MacConkey (23 %). La sensibilité augmente encore lorsque les échantillons sont préalablement incubés dans un bouillon de culture sélectif avant d'être transférés sur le milieu Ashdown. Cette combinaison a permis d'atteindre une sensibilité de 99 % pour les échantillons de gorge, rectaux et de plaies.

La combinaison d'un bouillon de pré-enrichissement (contient du cristal violet et de la colistine) et du milieu Ashdown est particulièrement efficace pour identifier des cas précoces ou atypiques de mélioïdose. Les chercheurs recommandent l'utilisation de bouillons de pré-enrichissement pour les échantillons provenant de sites contenant une flore normale dense, afin d'augmenter les chances d'isolation de *B. pseudomallei*, mais cela augmente aussi le temps nécessaire au diagnostic (Wuthiekanun et al., 1990).

Malgré l'efficacité des milieux sélectifs, le délai nécessaire pour obtenir un diagnostic bactériologique est rarement inférieur à 48 heures. Cela s'explique par l'effet inhibiteur de la gentamicine, composant du milieu Ashdown, sur la croissance initiale de *B. pseudomallei*. Ce délai constitue un obstacle pour la prise en charge rapide de la mélioïdose, qui est essentielle pour réduire la mortalité. De plus ce milieu peut inhiber certaines souches mucoïdes lisses de *B. pseudomallei*, ce qui peut entraîner des cas manqués. Enfin, certaines souches sont sensibles à la gentamicine, bien que rares, elles peuvent aussi être inhibées (État du Sarawak en Malaisie) (Podin et al., 2014; Wuthiekanun et al., 1990).

Des modifications du milieu Ashdown, comme l'ajout de colistine en remplacement de la gentamicine, augmentent la sensibilité, notamment pour les prélèvements de gorge et pour les souches sensibles à la gentamicine (Cheng et al., 2006; Podin et al., 2014). Plus récemment encore, l'ajout de norfloxacine, d'ampicilline et de polymyxine B au milieu Ashdown (milieu appelé NAP-A) entraîne une augmentation de la sensibilité pour *B. pseudomallei* pour les échantillons de sites fortement contaminés (Goodyear et al., 2013).

3.2 Gélose sélective *B. pseudomallei* (BPSA)

La gélose BPSA a été conçue pour surmonter les limitations du milieu Ashdown, notamment pour les souches mucoïdes. Ce milieu utilise le maltose comme source de carbone, du bleu Nil comme indicateur et une concentration réduite de glycérol.

Ce milieu permet une croissance plus rapide (24 à 72 h) et la formation de colonies plus grandes, ce qui facilite l'identification. De plus les colonies présentent une fluorescence distinctive sous lumière UV, facilitant leur reconnaissance. La gélose favorise l'isolement des souches mucoïdes lisses inhibées par le milieu Ashdown (Howard and Inglis, 2003; Peacock et al., 2005).

Néanmoins, le milieu BPSA présente une sélectivité moindre que le milieu Ashdown permettant la croissance de bactéries commensales comme les *Staphylococcus spp.* et *Klebsiella spp.* (Peacock et al., 2005).

3.4 Milieu B. Cepacia

Ce milieu est conçu initialement pour l'isolement des bactéries du complexe *B. Cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose ou d'infections nosocomiales, il est ainsi commercialisé dans le monde entier. Ce milieu contient des peptones, du cristal violet et de la polymyxine B (Glass et al., 2009).

Il présente une bonne sélectivité pour les espèces du genre *Burkholderia*, y compris *B. pseudomallei* et permet une croissance plus rapide (entre 24 et 72 h) avec des colonies plus grandes que sur le milieu Ashdown ou BPSA. Disponible dans le commerce, il peut être utilisé dans les régions non endémiques comme alternative viable (Glass et al., 2009; Peacock et al., 2005).

Néanmoins, il est beaucoup moins spécifique pour *B. pseudomallei* par rapport aux milieux spécialisés comme Ashdown ou BPSA et ne constitue pas une solution optimale pour les régions endémiques où une sensibilité maximale est requise. Cependant il peut être utilisé en zone non endémique en cas de suspicion chez des patients ayant voyagé en zone endémique (Peacock et al., 2005).

4 Sensibilité et spécificité

La sensibilité correspond à la probabilité d'être testée positif lorsqu'on est malade et la spécificité correspond à la probabilité d'être testée négatif lorsqu'on n'est pas malade.

La spécificité de la culture est généralement de 100 %, car *B. pseudomallei* n'est pas une bactérie commensale, confirmant qu'un résultat positif est diagnostique de mélioïdose. Cependant, la sensibilité réelle de la culture est de 60,2 % (IC à 95 % [51,7 - 68,5]). Cette faible sensibilité reflète une probabilité importante de résultats faussement négatifs, notamment en cas d'administration préalable d'antibiotiques ou d'échantillons contenant peu de bactéries (Limmathurotsakul et al., 2010).

Il est donc important d'avoir conscience de la faible sensibilité de la culture microbiologique puisqu'elle peut entraîner des diagnostics manqués. Pour améliorer la détection des cas de mélioïdose, il est recommandé d'associer d'autres tests diagnostiques et de répéter les cultures. Cette faible sensibilité de la culture utilisée comme test de référence va affecter l'évaluation des performances des autres tests diagnostiques mais aussi la prévalence en la sous-estimant, il est donc conseillé d'utiliser les modèles bayésiens pour pallier l'absence d'un test diagnostique parfait (Limmathurotsakul, Jamsen, et al., 2010).

Ainsi, le CDC recommande l'arrêt du traitement antimicrobien à large spectre mis en place pour les cultures négatives chez des patients dont la suspicion est faible. Cependant, pour les patients avec une forte suspicion de mélioïdose, les cultures doivent être répétées et la recherche de foyers d'infections (foie, rate, prostate) avec l'imagerie médicale doit être mise en place (Hoffmaster et al., 2015).

La culture microbienne est la référence pour identifier *B. pseudomallei*, malgré sa sensibilité imparfaite (faux négatifs possibles). Ce test peut mettre entre 2 à 7 jours pour fournir un diagnostic. Ce temps prolongé peut retarder la mise en place d'un traitement approprié, soulignant l'importance de développer des tests diagnostiques rapides pour une prise en charge plus efficace.

De plus *B. pseudomallei* peut être confondu avec des contaminants ou d'autres espèces bactériennes, notamment par du personnel de laboratoire peu expérimenté sur *B. pseudomallei*.

5 Identification de *B. pseudomallei*

5.1 Description des colonies et microscope optique

B. pseudomallei présente des caractéristiques morphologiques distinctives selon le type de milieu de culture utilisé :

- Sur gélose au sang : Les colonies apparaissent initialement de couleur crème avec un éclat métallique. Après plus de 24 heures d'incubation, elles deviennent progressivement sèches, avec une apparence mate ou ridée.
- Sur gélose MacConkey : Les colonies sont généralement translucides ou d'un beige pâle, parfois accompagnées d'un léger éclat métallique. Après 48 heures d'incubation, elles peuvent prendre une teinte rose pâle et devenir rugueuses.
- Sur milieux sélectifs (Ashdown, BPSA) : Les colonies sont typiquement violettes, sèches et ridées, caractéristiques permettant de différencier *B. pseudomallei* des autres bactéries.

Cependant, il est important de noter que l'apparence morphologique des colonies peut parfois être atypique, notamment en fonction des conditions de culture, de la mise en place d'un traitement antimicrobien ou de certaines souches, ce qui peut compliquer l'identification (Narayanan, 2022; Quinn, 2011).

Au microscope optique, après une coloration de Gram, *B. pseudomallei* se présente comme : une bactérie Gram négatif, en forme de bâtonnet (bacille), avec une coloration bipolaire, donnant un aspect typique en forme d'épingle de sûreté (les extrémités du bacille sont plus intensément colorées que le centre). Cette morphologie bipolaire est due à l'accumulation de granules intracellulaires et constitue un indice important pour l'identification préliminaire de *B. pseudomallei* (Narayanan, 2022; Quinn, 2011).

L'observation des caractéristiques des colonies, couplée à l'examen microscopique, permet d'orienter le diagnostic vers *B. pseudomallei*. Cependant, en raison de la variabilité morphologique, ces méthodes doivent être complétées par des techniques de confirmation pour un diagnostic fiable.

5.2 Tests biochimiques

Les tests biochimiques utilisant des systèmes commerciaux d'identification bactérienne, tels qu'API 20NE et VITEK, présentent des performances variables pour l'identification de *B. pseudomallei*. Ces systèmes sont largement utilisés dans les laboratoires de microbiologie clinique, mais leur fiabilité est à prendre en compte.

Par exemple, la sensibilité de la galerie API 20NE varie considérablement selon les études, allant de 37 % à 99 %. Cette variabilité pourrait être liée à la difficulté d'interprétation des résultats des tests d'assimilation (Chantratita et al., 2007).

De plus, ces tests peuvent confondre *B. pseudomallei* avec d'autres bactéries aux propriétés biochimiques similaires, telles que *B. cepacia* et *Chromobacterium violaceum* (Inglis, Mee et Chang al., 2001; Lau et al., 2015).

Plusieurs études recommandent d'enrichir les bases de données des tests biochimiques pour inclure une plus grande diversité de souches de *B. pseudomallei*, afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic (Glass and Popovic, 2005; Lowe, Engler et Norton, 2002).

5.3 Tests de sensibilité aux antibiotiques par diffusion sur disque

Le profil de sensibilité antimicrobienne de *B. pseudomallei* est très caractéristique et peut constituer un outil diagnostique utile, notamment dans les régions à ressources limitées. Ce profil se distingue par une résistance intrinsèque à certains antibiotiques, tels que les aminoglycosides (gentamicine), la colistine et la polymyxine, et une sensibilité à l'association amoxicilline-acide clavulanique (Hoffmaster et al., 2015). Cependant, il est important de noter que des isolats sensibles à la gentamicine ont été rapportés dans certaines régions spécifiques, comme au Sarawak en Malaisie (Podin et al., 2014).

Le test de diffusion sur disque est une méthode standardisée utilisée pour évaluer la sensibilité d'une bactérie à différents antibiotiques. Il consiste à ensemencer uniformément sur une gélose la souche bactérienne à tester, puis à déposer des disques de papier imbibés d'antibiotiques à la surface de la gélose. Après incubation, des zones d'inhibition apparaissent selon si la bactérie est sensible aux antibiotiques testés. La taille des zones d'inhibition est mesurée et interprétée selon des standards pour classer la bactérie comme sensible, intermédiaire ou résistante. Ce test est couramment utilisé dans les zones d'endémie pour son coût faible et sa simplicité, mais surestime souvent la résistance de *B. pseudomallei* au triméthoprim-sulfaméthoxazole. Par conséquent, les isolats classés comme sensibles ou intermédiaires doivent être considérés comme sensibles, tandis que les isolats résistants nécessitent une évaluation plus approfondie par des méthodes plus précises (Hoffmaster et al., 2015; Wuthiekanun, Cheng, et al., 2005).

Le test Etest est ainsi recommandé : c'est une méthode quantitative permettant de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'un antibiotique contre une souche bactérienne. Une gélose est ensemencée avec la souche bactérienne, puis une bandelette Etest imprégnée d'un gradient d'antibiotique est déposée sur la gélose. Après incubation, une zone elliptique d'inhibition apparaît. Le point où la croissance bactérienne croise la bandelette indique la CMI (exprimée en µg/mL). Le test Etest est plus précis que le test de diffusion sur disque pour évaluer la sensibilité de *B. pseudomallei*, notamment pour le TMP-SMX. Cependant, son interprétation peut être difficile (Hoffmaster et al., 2015; Wuthiekanun, Cheng, et al., 2005).

Le test de diffusion sur disque reste utile dans les environnements à ressources limitées, mais son interprétation doit être prudente et devra être complétée par un test Etest. De plus ces tests ne permettent pas un gain de temps particulier par rapport au diagnostic par culture microbienne.

Chapitre 2 : Tests à détection rapide

La culture microbienne reste le diagnostic de référence pour la mélioïdose. Cependant, cette méthode nécessite entre 24 à 48 heures avant de fournir des résultats. Dans le cas de la mélioïdose, où un traitement antibiotique précoce est crucial pour améliorer les chances de survie des patients, ce délai peut compromettre les résultats cliniques.

Pour contourner cette contrainte, diverses techniques de laboratoire ont été développées pour fournir des résultats diagnostiques plus rapides. Bien que ces méthodes puissent orienter le diagnostic de manière précoce, la culture reste essentielle pour confirmer la présence de *B. pseudomallei*.

1 Agglutination au latex

Le test d'agglutination au latex est une méthode utilisée pour identifier rapidement des bactéries isolées sur des milieux de culture ou directement dans des échantillons biologiques. Ce test repose sur la réaction antigène-anticorps : l'échantillon contenant l'antigène est mélangé à des anticorps spécifiques fixés sur des particules de latex. Si les antigènes sont présents, une agglutination visible se produit, confirmant ainsi la présence de la bactérie cible.

Ce test est particulièrement utile pour le diagnostic rapide de *B. pseudomallei*, à partir d'isolats cultivés ou de liquides d'hémoculture, permettant ainsi d'identifier rapidement les cas de mélioïdose septicémique.

Un réactif d'agglutination au latex a été développé en Thaïlande, utilisant un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement un exopolysaccharide (EPS) de *B. pseudomallei*. Ce test, a démontré une sensibilité de 95,1 % et une spécificité de 99,7 % dans une étude réalisée en zone endémique à partir d'échantillons de sang incubé (Anuntagool et al., 2000; Samosornsuk et al., 1999).

Divers tests d'agglutination au latex ont été développés avec des anticorps polyclonaux et monoclonaux ciblant : un lipopolysaccharide (LPS), un antigène de 30 kDa et un exopolysaccharide (EPS). Cependant, les performances comparatives de ces tests dans des conditions cliniques de routine n'ont pas été évaluées. Ces tests présentent une bonne sensibilité et spécificité dans l'ensemble, bien que certains tests ne permettent pas de discriminer certaines espèces de *Burkholderia* : par exemple, le test ciblant le LPS réagit avec *B. pseudomallei* et *B. thailandensis* (Wuthiekanun et al., 2002).

Le test d'agglutination au latex répond aux critères d'un test de diagnostic idéal : Il est rapide (30 heures de croissance bactérienne et résultats en moins de 5 minutes), simple d'utilisation, peu coûteux, transportable fiable et reproductible. Il est idéal pour un diagnostic précoce de mélioïdose en cas de septicémie aiguë, ce test sera ensuite complété par une culture bactérienne (Anuntagool et al., 2000; Samosornsuk et al., 1999).

2 Test d'immunofluorescence (IFA)

L'immunofluorescence (IFA) est une technique de diagnostic fondée sur une réaction antigène-anticorps. Elle utilise un anticorps primaire spécifique couplé à un anticorps secondaire, marqué par un fluorochrome, pour produire une fluorescence visible sous microscope.

2.1 Processus

Tous les types d'échantillons cliniques peuvent être utilisés pour l'IFA : expectorations, urine, sang, pus, liquides corporels. Toutefois, pour les échantillons sanguins, une pré-incubation est nécessaire, car la charge bactérienne dans le sang est souvent inférieure au seuil de détection du test IFA (1 UFC/mL dans le sang contre un seuil de détection à 2×10^3 UFC/mL) (Chantratita et al., 2013; Tandhavanant et al., 2013).

Pour détecter *B. pseudomallei*, l'IFA utilise un anticorps monoclonal dirigé contre l'exopolysaccharide spécifique de cette bactérie. Un anticorps secondaire, conjugué à un fluorochrome tel qu'Alexa Fluor 488 (Molecular Probes, Carlsbad, CA), permet la révélation de la fluorescence. Après le mélange de l'échantillon clinique avec les réactifs, une incubation à température ambiante pendant 5 minutes suffit avant l'observation au microscope à fluorescence (grossissement 1 000×). Les bacilles de *B. pseudomallei* apparaissent sous forme de structures individuelles uniformément fluorescentes (Tandhavanant et al., 2013).

Pour les échantillons de sang, une étape supplémentaire de pré-incubation est nécessaire. Les échantillons sont incubés dans un système automatisé (BACTEC) pendant 24 à 48 heures. L'IFA peut ensuite être utilisée pour identifier *B. pseudomallei* en 10 minutes. Cette approche fournit un diagnostic présomptif jusqu'à 24 à 48 heures plus tôt que la culture conventionnelle (Chantratita et al., 2013).

2.2 Sensibilité et spécificité

La sensibilité de l'IFA varie entre 48,4 % et 66 %, tandis que sa spécificité est élevée, entre 99,5 % et 99,8 % (Tandhavanant et al., 2013; Wuthiekanun et al., 2005). Ces performances, bien qu'excellentes en termes de spécificité, nécessitent que le diagnostic soit confirmé par une culture bactérienne, notamment pour éviter les faux négatifs. Ces derniers peuvent être liés à une charge bactérienne faible dans l'échantillon, à une collecte précoce ou à l'administration préalable d'un traitement antibiotique (Tandhavanant et al., 2013).

La sensibilité de l'IFA pourrait être améliorée par l'ajout d'une étape de pré-enrichissement pour augmenter la concentration bactérienne dans les échantillons cliniques, comme cela est pratiqué pour les échantillons sanguins (Tandhavanant et al., 2013).

2.3 Limites et accessibilité

Malgré sa rapidité (résultat en 10 minutes), cette méthode n'est pas commercialisée et n'est disponible que dans des laboratoires spécialisés. Elle nécessite un matériel coûteux (microscope à fluorescence, réactifs spécifiques) et des techniciens hautement qualifiés pour l'interprétation des résultats (Wuthiekanun et al., 2005).

3 Réaction en chaîne par polymérase (PCR)

La réaction en chaîne par polymérase est une méthode de diagnostic qui amplifie spécifiquement une séquence d'ADN. Ce procédé permet d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment cible (amplicon), facilitant ainsi sa détection.

Dans le cas du diagnostic de la mélioïdose, la PCR en temps réel semble plus utilisée que la PCR conventionnelle : cette méthode permet non seulement l'amplification mais aussi la détection et la quantification de l'ADN amplifié en temps réel. La fluorescence émise est proportionnelle à la quantité d'amplicons produits. Parmi les techniques les plus utilisées, les PCR TaqMan exploitent des sondes fluorescentes spécifiques pour une détection précise.

3.1 PCR ciblant le système de sécrétion de type III (TTS1)

Une PCR en temps réel cible le système de sécrétion de type III (TTS1) de *B. pseudomallei*. Elle cible une région de 115 paires de bases dans le gène *orf2*, spécifique de *B. pseudomallei*. Ce test fournit un diagnostic en environ trois heures mais nécessite une confirmation par culture bactérienne (Novak et al., 2006).

Une étude portant sur 107 patients suspectés de mélioïdose a évalué la PCR TTS1 sur divers échantillons cliniques : sang, expectorations, urine, pus, et écouvillons (gorge, nez, plaies, rectum). Les résultats ont montré : Une sensibilité globale à 91 % (30/33 cas confirmés par culture) et une spécificité à 95 %.

La sensibilité est de 100 % pour les expectorations, l'urine, le pus et les écouvillons de plaies contre une sensibilité de 74 % pour le sang chez les patients en choc septique, et de 17 % chez les bactériémiques sans choc septique, principalement en raison d'une faible charge bactérienne dans le sang.

Cette PCR détecte également *B. pseudomallei* dans des échantillons de culture négative, probablement grâce à sa capacité à détecter de l'ADN de bactéries non viables après le début d'une antibiothérapie.

Ainsi, le test PCR en temps réel TTS1 a montré une détection sensible et spécifique de l'ADN de *B. pseudomallei* dans des échantillons provenant de sites d'infection localisés et a le potentiel d'établir un diagnostic rapide chez les patients présentant un choc septique (Meumann et al., 2006).

Pour augmenter la sensibilité de la PCR dans les échantillons de sang, il est suggéré de favoriser une pré-incubation pour enrichir la charge bactérienne ou bien d'augmenter le volume d'échantillon *via* des volumes plus importants de sang ou *via* le plasma (concentration d'ADN bactérien est plus élevée) (Meumann et al., 2006; Richardson et al., 2012).

Le séquençage du gène de l'ARNr 16S de 1,5 kb codant une sous-unité ribosomique a également été développé (Gee et al., 2003).

3.2 Limites de la PCR

Bien que la PCR soit un outil diagnostique rapide (résultats en quelques heures), elle présente des limitations : comme la sensibilité fluctuante selon les types d'échantillons et la charge bactérienne, son coût élevé (infrastructures, réactifs, techniciens spécialisés). La culture reste indispensable pour confirmer le diagnostic mais la PCR peut être particulièrement utile pour les échantillons à forte charge bactérienne (pus, urine, expectorations) (Meumann et al., 2006; Richardson et al., 2012).

4 Immuno-essai à flux latéral (LFI)

Les tests immuno-essais à flux latéral (LFI) reposent sur les mêmes principes de chromatographie d'affinité que les tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays). Ces tests permettent la détection rapide d'agents pathogènes grâce à une réaction antigène-anticorps, avec un résultat visuel.

L'échantillon liquide est appliqué sur une bandelette réactive et migre par capillarité le long d'un tampon. Ce tampon est imprégné de molécules réactives, notamment des anticorps monoclonaux spécifiques ciblant les polysaccharides capsulaires de *B. pseudomallei*. Si l'antigène de *B. pseudomallei* est présent dans l'échantillon, il se lie aux anticorps, entraînant l'apparition d'un signal visuel (bande colorée), indiquant un résultat positif. Ce test ne nécessite aucune culture bactérienne préalable, permettant d'obtenir un résultat en 15 minutes (Houghton et al., 2014).

La sensibilité de ce test est de 98,7 % et la spécificité est de 97,2 %. Le LFI présente un potentiel élevé pour son utilisation comme test de diagnostic rapide : il est rapide, simple d'utilisation et polyvalent (compatible avec diverses matrices d'échantillons). Bien que très prometteur, ce test doit encore être évalué dans différents contextes géographiques et sur des isolats génétiquement diversifiés pour valider son efficacité globale (Hoffmaster et al., 2015; Houghton et al., 2014)

5 Spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS)

La MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) est une méthode d'ionisation douce d'un échantillon analysée par spectrométrie de masse. Elle permet de déterminer rapidement et avec précision la masse moléculaire de composés, notamment des protéines bactériennes, facilitant ainsi l'identification des micro-organismes.

Cette technologie repose sur la comparaison des profils de spectrométrie de masse d'un isolat bactérien avec ceux contenus dans des bases de données de référence. Chaque micro-organisme possède une signature protéique unique. La vaste diversité génétique de *B. pseudomallei* nécessite d'élargir les bases de données avec des isolats provenant de différentes zones géographiques pour améliorer l'identification.

Cette technique est très rapide puisque l'identification dure 30 minutes après une incubation de 24 heures d'échantillons de sang. De plus la sensibilité et la spécificité est élevée (100 %) dans le cas de l'utilisation d'une base de données enrichie. L'utilisation et les manipulations de cette technique ne nécessitent pas de formation particulière. Enfin, malgré un coût initial élevé pour l'équipement, le coût par analyse est faible. Le frein principal à son utilisation est l'élargissement de la base de données (Hoffmaster et al., 2015; Suttisunhakul et al., 2017).

Chapitre 3 : Tests sérologiques

1 Test d'Hémagglutination Indirecte (IHA) ou Test de Coombs Indirect

Le test d'hémagglutination indirecte (IHA) est couramment utilisé pour détecter les anticorps spécifiques dirigés contre *B. pseudomallei* dans le sérum des patients. Ce test repose sur la réaction antigène-anticorps qui conduit à la formation d'amas d'hématies (agglutinats), facilement observables. L'IHA est largement employé dans les zones d'endémie de la mélioïdose en raison de sa simplicité et de son faible coût.

1.1 Processus

La technique IHA repose sur l'agglutination de globules rouges sensibilisés par des antigènes bactériens lorsqu'ils entrent en contact avec des anticorps spécifiques présents dans le sérum du patient.

- Préparation des érythrocytes sensibilisés : Les globules rouges de mouton sont sensibilisés avec un antigène brut préparé à partir de souches cliniques locales de *B. pseudomallei*. Cet antigène est obtenu à partir du surnageant d'une culture bactérienne inactivée, puis il est utilisé pour recouvrir les érythrocytes.
- Réaction antigène-anticorps : Les érythrocytes sensibilisés sont ensuite ajoutés à des dilutions en série du sérum du patient, déposées dans des microplaques.
- Lecture des microplaques : La réaction positive correspond à la formation d'un tapis homogène d'érythrocytes agglutinés couvrant le fond du puits et la réaction négative à la présence d'un bouton rouge compact au fond du puits, indiquant l'absence d'agglutination (Alexander et al., 1970). Le titre IHA correspond ainsi à la dilution la plus élevée du sérum induisant une agglutination visible.

Le test IHA pour *B. pseudomallei* semble refléter une réponse immunitaire de type IgM (Ashdown, 1987).

1.2 Sensibilité du test IHA

La sensibilité globale du test IHA pour la détection de *B. pseudomallei* est estimée à 56 % avec un seuil de positivité fixé à 1:40 en Australie. Il est important de noter que ce seuil varie selon les régions : en Thaïlande, un seuil plus élevé de 1:160 est utilisé, ce qui réduit la sensibilité du test à 41 %. Ces différences de seuils reflètent les variations d'exposition de fond à *B. pseudomallei* dans les populations locales (Cheng, O'Brien, et al., 2006).

Une étude menée sur 275 patients atteints de mélioïdose confirmée par culture entre 1989 et 2002 dans le Queensland, en Australie, a analysé la corrélation entre les résultats de l'IHA et les facteurs cliniques (Cheng, O'Brien, et al., 2006) : cette étude montre une sensibilité de 81 % chez les patients présentant des formes chroniques de la maladie (signes cliniques depuis plus de deux mois) et de 53 % de sensibilité chez les patients atteints de forme aiguës de mélioïdose. Cette différence s'explique probablement par le temps nécessaire au développement d'une réponse immunitaire mesurable par le test IHA (Cheng, O'Brien, et al., 2006).

L'évolution des titres IHA au cours de la maladie met en évidence des changements sérologiques significatifs : 68 % des patients avec un IHA négatif à l'admission ont présenté une séroconversion lors du suivi et 92 % des patients positifs à l'IHA à l'admission sont restés séropositifs durant le suivi. Aucun patient présentant un IHA persistant négatif après traitement n'a connu de rechute clinique. Cependant, des titres très élevés ($> 1:1280$) peuvent être indicatifs d'une rechute potentielle (Cheng, O'Brien, et al., 2006).

L'étude a également identifié plusieurs facteurs cliniques associés à un résultat IHA négatif : le sexe féminin, la présence d'une pneumonie, la forme aiguë de la maladie, les hémocultures positives (bactériémie) et la maladie rénale chronique (Cheng, O'Brien, et al., 2006). Cependant, ces résultats n'ont pas été systématiquement reproduits dans des études ultérieures, à l'exception de la bactériémie, qui restent un facteur significatif associé à des résultats IHA négatifs. Cette observation suggère que les patients bactériémiques développent souvent une réponse anticorps retardée, en raison d'une progression rapide de la maladie et d'une charge bactérienne élevée, ne laissant pas suffisamment de temps pour produire des anticorps détectables. Toutefois, la majorité des patients bactériémiques finissent par séroconvertir au cours du suivi (Harris et al., 2009).

Une autre étude a mis en évidence une association surprenante entre le diabète et une probabilité accrue d'obtenir un test IHA positif. Ce résultat est contre-intuitif, car le diabète est généralement associé à une immunité humorale affaiblie. Les chercheurs suggèrent que l'immunosuppression liée au diabète pourrait prédisposer les patients à des infections par des souches moins virulentes de *B. pseudomallei*. Ce type d'infection moins fulminante offrirait davantage de temps pour le développement d'une réponse immunitaire détectable par l'IHA (Harris et al., 2009).

1.3 Spécificité

Le test IHA présente une spécificité limitée, principalement en raison d'un taux élevé de séropositivité de fond dans les populations saines des zones endémiques de la mélioïdose. En Australie, la séropositivité de fond est de 8,7 % avec un seuil de positivité fixé à 1:40. En Thaïlande, elle atteint 35 à 38 % avec un seuil plus élevé de 1:160 (Chaichana et al., 2018; Cheng, O'Brien, et al., 2006).

Cette séropositivité élevée est probablement liée à une exposition répétée à *B. pseudomallei* dans les environnements endémiques. De plus, des réactions croisées avec des espèces bactériennes étroitement apparentées, telles que *B. mallei*, peuvent diminuer la spécificité du test, rendant difficile la distinction entre les deux infections.

Cependant, la réactivité croisée avec *B. thailandensis* reste faible pour le test IHA, suggérant que cette espèce n'interfère pas significativement avec les résultats de l'IHA (Tiyawisutsri et al., 2005).

1.4 Limites du test IHA

Bien que le test IHA soit simple, rapide, peu coûteux et largement utilisé, il présente plusieurs limites importantes qui restreignent son utilité diagnostique.

- Faible sensibilité et spécificité : La sensibilité de l'IHA est réduite, notamment dans les formes aiguës de la mélioïdose et chez les patients présentant une bactériémie. Or ce sont ces formes où un diagnostic rapide est nécessaire pour assurer une bonne prise en charge médicale et la survie du patient.

Les résultats faussement négatifs peuvent survenir si l'échantillon est prélevé trop tôt, avant la production d'anticorps détectables, ou si la souche de *B. pseudomallei* utilisée pour préparer les antigènes ne correspond pas aux antigènes des souches infectantes. Un résultat positif suggère uniquement une exposition à *B. pseudomallei* et non une infection active.

- Variabilité géographique et absence de standardisation : l'utilisation de souches cliniques locales et de seuils de positivité différents selon les régions pour la préparation des antigènes, rendant les résultats difficilement comparables. Le test n'est pas standardisé, ce qui entraîne des résultats variables d'un laboratoire à l'autre.
- Réponses immunitaires variables : L'IHA reflète principalement la réponse IgM, mais les épitopes antigéniques exacts ciblés restent inconnus et peuvent varier selon les souches utilisées. Les patients souffrant de certaines comorbidités, ou ceux atteints de bactériémie aiguë, présentent souvent des résultats IHA négatifs. 30 % des patients peuvent ne jamais développer de séroconversion, rendant le diagnostic sérologique peu fiable dans certains cas (Cheng, O'Brien, et al., 2006).

En zone endémique, l'IHA n'a pas de valeur diagnostique fiable en raison de la séropositivité de fond élevée. Cependant, il peut être utile pour les voyageurs revenant d'une zone endémique présentant des symptômes évocateurs de la mélioïdose ou les travailleurs de laboratoire et les militaires exposés à des risques d'infection. Ainsi un résultat négatif n'exclut pas la mélioïdose, tandis qu'un résultat positif indique uniquement une exposition à *B. pseudomallei* et pas nécessairement une infection active (Armstrong et al., 2005). Le test IHA ne doit pas être utilisé comme unique outil de diagnostic mais plutôt en complément de la culture bactérienne en zone non endémique pour les cas fébriles (Hoffmaster et al., 2015).

2 Test d'immunoabsorption enzymatique (ELISA)

Le test ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est une méthode immunologique permettant de détecter de manière quantitative ou qualitative des antigènes ou des anticorps dans le sang. Cette technique repose sur l'interaction spécifique antigène-anticorps, révélée par une réaction colorimétrique grâce à une enzyme (phosphatase alcaline ou peroxydase) liée à un anticorps. La production d'un signal coloré est proportionnelle à la quantité d'anticorps ou d'antigènes présents.

2.1 Méthode

Dans le diagnostic de la mélioïdose causée par *B. pseudomallei*, c'est principalement l'ELISA direct qui est utilisé pour mesurer les anticorps (IgG) présents dans le sérum des patients. Il existe 5 types d'antigènes pour détecter les anticorps contre *B. pseudomallei* : un antigène purifié par affinité, une bactérie entière brute, un lipopolysaccharide (LPS), un exopolysaccharide (EPS) et une combinaison LPS et EPS (Chantratita, et al 2007).

2.2 Sensibilité et spécificité

Une première étude a montré que les tests ELISA utilisant des antigènes bruts ou purifiés présentent de meilleures performances diagnostiques que le test d'hémagglutination indirecte.

Des chercheurs ont appliqué des modèles bayésiens pour ajuster les seuils de positivité de l'ELISA, en prenant en compte l'imperfection de la culture bactérienne, considérée comme la méthode de référence malgré sa sensibilité limitée (Limmathurotsakul et al., 2011).

Le test ELISA utilisant le LPS comme antigène présente, une sensibilité de 80,2 % (contre 66,4 % en considérant la culture comme référence parfaite), et une spécificité de 95 % (contre 82,1% en considérant la culture comme référence parfaite). Dans cette même étude, Les ELISA ciblant la bactérie entière brute, le LPS et un antigène purifié par affinité montrent ainsi de meilleures performances diagnostiques que ceux utilisant d'autres antigènes.

Dans cette étude l'ELISA a permis de détecter des cas de mélioïdose chez des patients négatifs en culture, notamment après le début d'une antibiothérapie. Cette capacité renforce son potentiel comme outil complémentaire au diagnostic (Limmathurotsakul et al., 2011).

La spécificité demeure toujours faible à cause de la séropositivité de fond notamment dû à l'exposition fréquente de *B. pseudomallei* et des réactions croisées possibles pour le test ELISA avec *B. thailandensis* en raison de similarités antigéniques, notamment au niveau du LPS (Chantratita, et al., 2007; Tiyawisutsri et al., 2005).

3 Autres tests sérologiques et limites des tests sérologiques

Le diagnostic sérologique de la mélioïdose reste complexe malgré son potentiel pour accélérer la détection de *B. pseudomallei*. De nombreux tests ont été développés pour détecter les anticorps dirigés contre cette bactérie. Toutefois, la majorité de ces tests reposent sur des antigènes mal caractérisés et n'ont jamais été standardisés au niveau international. De plus, ils n'ont pas fait l'objet d'évaluations critiques approfondies qui prendraient en compte les limites du test de référence qu'est la culture bactérienne, dont la sensibilité est imparfaite.

Face aux limites des tests traditionnels, plusieurs études récentes ont proposé des améliorations notables :

- Antigènes ciblés innovants : L'O-polysaccharide (OPS) et la protéine co-régulée par l'hémolysine Hcp1 (Hemolysin co-regulated protein 1) sont identifiés comme des antigènes prometteurs pour le sérodiagnostic. Le test Hcp1-ELISA a démontré de meilleures performances diagnostiques que le test OPS-ELISA, avec une sensibilité et une spécificité accrue pour la détection des anticorps dirigés contre *B. pseudomallei* (Pumpuang et al., 2017).
- Tests d'agglutination sur billes de latex : Une étude suggère que des tests d'agglutination utilisant des particules de latex couplées à des polysaccharides spécifiques (OPS et polysaccharides capsulaires) peuvent être utilisés pour le sérodiagnostic de la mélioïdose. Ces tests sont rapides, simples à mettre en œuvre et adaptés aux environnements à ressources limitées (Suttisunhakul et al., 2015).

- Microarray protéique pour détection multiplex : Cette approche innovante repose sur l'utilisation d'un microarray protéique contenant 20 protéines recombinantes et purifiées de *B. pseudomallei* pour détecter simultanément plusieurs anticorps spécifiques. Cette méthode a montré une excellente capacité de détection des anticorps, augmentant ainsi la sensibilité du diagnostic sérologique (Kohler et al., 2016).

Malgré ces avancées, l'absence de standardisation internationale, les faux positifs en zone endémique, les réactions croisées avec des espèces proches (*B. mallei* ou *B. thailandensis*), la variabilité de la réponse immunitaire encore peu connue et le délai de séroconversion variable rendent les diagnostics sérologiques complexes.

Partie V : Prise en charge

Chapitre 1 : Antibiothérapie

1 Mécanismes de résistance de *B. pseudomallei*

1.1 Inactivation enzymatique

L'inactivation enzymatique est l'un des principaux mécanismes de résistance bactérienne. Elle repose sur la modification chimique (acétylation, adénylation ou phosphorylation) ou le clivage des antibiotiques. Chez *B. pseudomallei*, ce mécanisme est dominé par la dégradation des β -lactamines *via* une β -lactamase de classe A codée par le gène *penA*, situé sur le chromosome 2 (Randall et al., 2015; Rholl et al., 2011).

Le gène *penA* permet la formation d'une lipoprotéine membranaire exportée par le système de transport twin-arginine (TAT), un système responsable de l'export de protéines repliées. Cette enzyme confère une résistance intrinsèque à plusieurs β -lactamines, notamment l'amoxicilline, la carbénicilline et l'ampicilline. Cependant, certaines familles, comme les carbapénèmes (imipénem et méropénem), échappent à son action, car elles ne sont pas hydrolysées efficacement (Randall et al., 2015; Rholl et al., 2011).

La suppression du gène *penA* augmente considérablement la sensibilité aux β -lactamines. À l'inverse, une surexpression du gène *penA*, due à des mutations dans sa région promotrice, augmente la résistance à des antibiotiques comme la ceftazidime (C3G). Ces mutations induisent une transcription accrue du gène *penA* (Rholl et al., 2011; Sarovich, Price, et al., 2014).

Des mutations ponctuelles spécifiques dans le gène *penA* modifient son spectre de résistance : Les mutations mononucléotidiques (SNP) de substitution Cys69Tyr et Pro167Ser, confèrent respectivement une résistance élevée et modérée à la ceftazidime. La mutation Ser72Phe, quant à elle induit une résistance à l'amoxicilline combinée à l'acide clavulanique. Ces mutations émergent souvent après une exposition prolongée à la ceftazidime, révélant une résistance acquise sous pression thérapeutique. Les souches porteuses de ces mutations restent sensibles à d'autres β -lactamines comme l'amoxicilline, offrant ainsi des alternatives thérapeutiques (Rholl et al., 2011; Sarovich et al., 2012).

La singularité du gène *penA* en fait une cible prometteuse pour le développement de nouveaux inhibiteurs thérapeutiques. Ces inhibiteurs pourraient bloquer la synthèse des lipoprotéines ou l'export des protéines par le système TAT, rétablissant ainsi la sensibilité aux β -lactamines (Rholl et al., 2011).

1.2 Suppression de la cible

Une étude menée dans un hôpital en Thaïlande a analysé six cas d'échecs thérapeutiques liés à un traitement à la ceftazidime. Les chercheurs ont découvert que les souches de *B. pseudomallei* responsables présentaient une délétion génomique majeure impliquant au moins 49 gènes.

La délétion inclut notamment, des gènes codant deux protéines de liaison à la pénicilline (PBPs), les cibles principales de la ceftazidime. Leur absence explique la résistance élevée à la ceftazidime. En plus de leur résistance, ces variants montrent une croissance altérée, une apparence filamenteuse au microscope et ne sont détectables que sur milieu Ashdown enrichi en glycérol (Chantratita et al., 2011).

Ces variants émergent après une thérapie prolongée à la ceftazidime, sous l'effet d'une recombinaison génomique aléatoire induite par la pression sélective antibiotique. Bien que la suppression de gènes cibles entraîne des inconvénients pour la bactérie (croissance ralentie et instabilité), ce mécanisme semble relativement fréquent chez *B. pseudomallei* (Chantratita et al., 2011).

Ces variants résistants peuvent échapper à la détection *via* des méthodes de diagnostic standard, ce qui complique la prise en charge, d'où l'importance d'utiliser des milieux adaptés pour détecter ces souches (Chantratita et al., 2011).

1.3 Pompes à efflux

Les pompes à efflux sont des systèmes de résistance permettant aux bactéries d'expulser des substances toxiques, notamment les antibiotiques, de l'intérieur de leur cellule vers l'environnement extérieur. Elles sont constituées de protéines transmembranaires et jouent un rôle crucial dans la résistance antimicrobienne intrinsèque et acquise. Ces pompes sont classées en six grandes familles et la plupart des bactéries possèdent plusieurs membres de chacune de ces familles.

Chez les bactéries Gram négatif, les pompes d'efflux de la famille RND (Resistance-Nodulation-Cell Division) sont particulièrement importantes, car elles traversent toute l'enveloppe cellulaire. Elles sont composées de trois éléments :

- Un transporteur RND situé dans la membrane interne.
- Une protéine de fusion membranaire qui relie les deux membranes.
- Un canal de sortie traversant la membrane externe.

Le fonctionnement des pompes RND repose sur un gradient de protons qui fournit l'énergie nécessaire à l'expulsion active des antibiotiques. Ce mécanisme contribue largement à la multi-résistance des bactéries pathogènes opportunistes. En effet, même si les antibiotiques sont présents en forte concentration à l'extérieur de la cellule, l'afflux passif couplé à l'efflux actif entraîne des concentrations intracellulaires faibles, rendant les traitements inefficaces (Schweizer, 2012).

Trois pompes à efflux ont été particulièrement bien caractérisées chez *B. pseudomallei* :

- Pompes AmrAB-OprA : Responsable de la résistance intrinsèque aux aminosides et aux macrolidess (Moore et al., 1999).

Certaines souches naturelles sensibles aux aminosides ont été découvertes. Cette sensibilité est due à des mutations régulatrices empêchant l'expression des gènes *amrAB-oprA* et a une délétion génomique de l'opéron (Trunck et al., 2009).

La résistance acquise à la céthromycine a récemment été observée et est liée à la surexpression de cette pompe AmrAB-OprA (Mima and Schweizer, 2010)

- Pompe BpeAB-OprB : Elle expulse principalement les macrolides, fluoroquinolones, tétracyclines et le chloramphénicol. Cette pompe est peu ou pas exprimée dans les souches sauvages, elle n'est significativement exprimée que dans des mutants où le gène régulateur BpeR codant une protéine répressive est défectueux.

Aucun isolement clinique surexprimant cette pompe n'a encore été décrit (Chan et al., 2004 ; Mima and Schweizer, 2010).

- Pompe BpeEF-OprC : Elle expulse efficacement le chloramphénicol, le triméthoprim, les fluoroquinolones et les tétracyclines. Considérée comme la pompe d'efflux la plus cliniquement significative chez *B. pseudomallei*, cette pompe est surexprimée seulement dans les mutants naturels du régulateur BpeT. Par exemple, une inversion de 800 kb supprimant des parties du gène bpeT a conduit à la surexpression de BpeEF-OprC, provoquant une résistance accrue au chloramphénicol, à l'ofloxacine et au co-trimoxazole (Hayden et al., 2012; Kumar, Chua and Schweizer, 2006).

Face à la résistance conférée par ces pompes, des inhibiteurs d'efflux peuvent restaurer l'efficacité des antibiotiques : Les phénothiazines (antipsychotiques) et les promazines (antihistaminiques) peuvent inhiber les pompes RND et ainsi améliorer la réponse aux traitements. Cependant, cette stratégie n'est pas efficace avec certains antibiotiques comme la gentamicine, l'amoxicilline et l'ampicilline (Chan, Ong and Chua, 2007).

1.4 Systèmes d'exclusion via la membrane externe

La membrane externe de *B. pseudomallei* présente une perméabilité réduite, contribuant à sa résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques. Cette faible perméabilité résulte des propriétés physico-chimiques des porines et de la composition spécifique du lipopolysaccharide (LPS).

Le LPS joue un rôle clé dans la résistance aux peptides antimicrobiens cationiques, tels que la polymyxine B. Cette résistance est principalement due à des modifications du lipide A, notamment par l'ajout d'un groupement 4-amino-4-désoxy-arabinose (Ara4N) sur les groupes phosphates. Cette modification confère une charge positive, neutralisant les charges négatives du LPS. Ce mécanisme réduit la charge globale négative de l'enveloppe cellulaire, diminuant ainsi l'affinité des antibiotiques et peptides cationiques pour la membrane externe (Raetz et al., 2007; Novem et al., 2009).

Les porines sont des protéines membranaires qui forment des canaux facilitant la diffusion passive de petites molécules hydrophiles à travers la membrane externe. La porine Omp38 de *B. pseudomallei* est un canal de grande taille permettant l'absorption d'une large gamme de nutriments et de petites molécules. Cette porine adopte une structure trimérique, avec une boucle interne (boucle L3) qui s'introduit dans le canal et rétrécit le pore. Cette configuration joue un rôle clé dans la régulation de l'activité de la porine et contrôle le passage des molécules. Omp38 permet ainsi la diffusion de certains antibiotiques, tels que la ceftazidime et le méropénem. La conductance du pore est influencée par la boucle L3, qui régule l'obstruction du canal, ainsi que par les lipopolysaccharides (LPS), qui renforcent la structure des porines. Par conséquent, des mutations au sein de la porine, en particulier au niveau des résidus formant la boucle L3, peuvent modifier la perméabilité d'Omp38. Par exemple, une mutation du résidu Tyr119 (tyrosine) en alanine réduit l'encombrement stérique, élargissant ainsi le canal et facilitant la diffusion de certains antibiotiques.

À l'inverse, le remplacement de la tyrosine par une phénylalanine (plus hydrophobe) obstrue davantage le pore, réduisant ainsi la perméabilité aux antibiotiques.

La perméabilité des porines comme Omp38 aux antibiotiques dépend davantage de leur structure chimique que de leur taille moléculaire. Cela signifie que certains antibiotiques, malgré une taille similaire, peuvent diffuser plus ou moins efficacement selon leur composition chimique et leur capacité à interagir avec la paroi bactérienne (Siripatetawee et al., 2004; Aunkham et al., 2014).

2 Listes des antimicrobiens efficaces et non efficaces contre *B. pseudomallei*

B. pseudomallei présente une résistance naturelle à plusieurs classes d'antibiotiques, notamment :

- Les macrolides
- Les céphalosporines de première et deuxième génération
- La pénicilline et l'ampicilline
- Les polymyxines
- Les aminosides : sauf la gentamicine au Sarawak, où une proportion importante d'isolats de *B. pseudomallei* sont sensibles à la gentamicine *via* une mutation des gènes codant pour la pompe d'efflux Amr-AB-OprA (Podin et al., 2014)
- Les fluoroquinolones (Quinn, 2011)

En revanche, *B. pseudomallei* peut être sensible à certains antibiotiques :

- Les β -lactamines : ceftazidime, méropénem, imipénem, amoxicilline/acide clavulanique
- La doxycycline
- Le chloramphénicol
- Les triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP-SMX ou co-trimoxazole) (Quinn, 2011)

Les recommandations thérapeutiques encouragent l'utilisation de la ceftazidime ou des carbapénèmes (méropénem, imipénem) pour la phase intensive initiale et du TMP-SMX ou l'amoxicilline/acide clavulanique pour la phase d'éradications (Lipsitz et al., 2012).

2.1 Résistances primaires et acquises de la ceftazidime et des carbapénèmes

La résistance primaire à la ceftazidime est très rare (0,05 %) (Wuthiekanun et al., 2011). La résistance acquise (survenant après le début de traitement) à la ceftazidime est possible mais également rare, liée à des mécanismes spécifiques de résistance. En revanche, aucune résistance aux carbapénèmes n'a été documentée. Ces résultats appuient l'utilisation de ces médicaments comme traitement de première et deuxième intention pour les infections de mélioïdose (Crowe et al., 2014; Wuthiekanun et al., 2011).

2.2 Résistance primaire au TMP-SMX ou co-trimoxazole

La résistance primaire au TMP-SMX est variable selon les régions : En Australie, le taux de résistance est de 0,9 % alors qu'en Thaïlande il est autour de 13 % (Crowe et al., 2014; Wuthiekanun et al., 2005).

Une étude menée en Thaïlande a comparé les résultats de deux méthodes de détection de la résistance microbienne sur 1 976 isolats : le test de diffusion sur disque présentant un taux de résistance de 71 % et le test Etest (fondé sur la concentration minimale inhibitrice) présentant un taux de résistance de 13 %.

Cette différence montre que la diffusion sur disque surestime la résistance : en effet sur 1 400 isolats classés comme résistants par diffusion sur disque, seulement 258 (18 %) étaient réellement résistants selon le test Etest. Tous les isolats jugés sensibles ou à résistance intermédiaire par diffusion sur disque étaient confirmés sensibles par le test Etest (Wuthiekanun et al., 2005).

Les chercheurs proposent que le test par diffusion sur disque soit utilisé comme outil de dépistage préliminaire dans les régions à faibles ressources tout en respectant une stratégie diagnostique : les isolats sensibles ou intermédiaires seront considérés comme sensibles et les isolats résistants devront subir une vérification approfondie par le test Etest (Wuthiekanun et al., 2005).

Cette prévalence relativement élevée de résistance observée en Thaïlande semble incorrecte lorsqu'elle est comparée aux faibles taux de résistance rapportés en Australie, ou dans d'autres régions. Plusieurs études confirment que la résistance de *B. pseudomallei* au TMP-SMX est extrêmement rare. Cette variabilité des résultats pourrait être liée aux difficultés d'interprétation des tests de sensibilité, notamment en raison des limites méthodologiques des techniques utilisées (Crowe et al., 2014; Dance et al., 2014).

3 Plan thérapeutique

3.1 Phase intensive initiale par voie intraveineuse

L'objectif principal de la phase intensive est de prévenir la mortalité liée à une septicémie foudroyante causée par *B. pseudomallei*. Les antibiotiques de choix recommandés sont la ceftazidime et le méropénem administrés par voie intraveineuse (Lipsitz et al., 2012).

3.1.1 Traitement de première intention : Ceftazidime

La posologie recommandée est administrée par voie intraveineuse toutes les 6 heures et doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale (Lipsitz et al., 2012).

De nombreuses études ont montré que la ceftazidime réduit significativement la mortalité des formes sévères de mélioïdose. Une étude a démontré une réduction de la mortalité de 74 % à 37 % par rapport aux traitements conventionnels (chloramphénicol, cotrimoxazole, doxycycline) (White et al., 1989).

3.1.2 Traitement de seconde intention : Méropénem

Le traitement en seconde intention est recommandé si l'état du patient se dégrade sous ceftazidime (défaillance d'organe, apparition de nouveaux foyers infectieux, hémocultures positives persistantes). La posologie recommandée est administrée par voie intraveineuse toutes les 8 heures et doit être ajustée en cas d'insuffisance rénale (Lipsitz et al., 2012).

3.1.3 Molécule à éviter : Imipénem

L'imipénem n'est pas recommandé en raison d'une incidence élevée d'effets secondaires neurologiques (confusion, myoclonies, convulsions) (Lipsitz et al., 2012).

3.1.4 Durée du traitement intensif

La durée typique du traitement intensif est de 10 à 14 jours. Cependant pour les formes grave de mélioïdose comme une pneumonie sévère, un choc septique, des abcès profonds, une ostéomyélite, une arthrite septique, ou une mélioïdose neurologique le traitement peut être prolongé à 4 - 6 semaines (Lipsitz et al., 2012; Sullivan et al., 2020).

3.1.5 Importance du suivi clinique

La résolution des symptômes de la mélioïdose est très lente : par exemple, le délai moyen de disparition de la fièvre est de 9 jours. Les cliniciens doivent être alertés qu'une absence d'amélioration dans les 24 heures suivant le traitement n'est pas rare et ne justifie pas un changement immédiat d'antibiothérapie (Lipsitz et al., 2012).

Les patients dont les hémocultures sont positives à l'admission doivent les répéter toutes les semaines jusqu'à leur négativation. Une hémoculture positive après plus de 7 jours de traitement ou une aggravation clinique (sepsis, défaillance d'organes) indique un échec thérapeutique. Dans ce cas, une recherche des abcès non drainés est nécessaire ainsi qu'un passage du traitement de la ceftazidime au méropénem.

Les fonctions rénales doivent être ré-évaluées pendant toute la prise en charge (Lipsitz et al., 2012).

3.1.6 Utilisation du TMP-SMX

L'ajout de TMP-SMX à la ceftazidime n'a pas démontré de réduction de la mortalité (25,1 % pour la ceftazidime seule contre 26,6 % avec TMP-SMX) (Chierakul et al., 2005). L'ajout de cet antibiotique peut être bénéfique selon certains cliniciens pour les infections impliquant des tissus profonds et donc à tropisme neurologique, cutané, osseux, articulaire et prostatique (Lipsitz et al., 2012).

3.1.7 Alternatives thérapeutiques

L'amoxicilline-acide clavulanique peut être une option pour la phase aiguë si les autres molécules ne sont pas disponibles. Cependant une administration toutes les 4 heures est nécessaire et le taux d'échec est plus élevé qu'avec un traitement à la ceftazidime (Suputtamongkol et al., 1994).

D'autres antimicrobiens semblent prometteurs in vitro comme l'ertapénem, le doripénem, l'association ticarcilline-clavulanate et la pipéracilline-tazobactam. Cependant leur efficacité clinique reste à confirmer (Lipsitz et al., 2012).

3.2 Phase d'éradication ultérieure par voie orale

La transition vers la phase d'éradication orale repose sur une amélioration clinique manifeste, notamment la disparition de la fièvre depuis 48 heures et des hémocultures négatives. Cette phase vise à éliminer les bactéries résiduelles et à réduire le risque de récurrence de l'infection.

Le traitement de première intention repose sur l'administration de triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP-SMX). En cas de contre-indication ou d'intolérance, l'amoxicilline-acide clavulanique constitue une alternative de seconde intention. La posologie doit être soigneusement ajustée en fonction de la fonction rénale du patient.

La durée totale de cette phase d'éradication orale est généralement de 3 à 6 mois. La longueur d'une telle phase de prise de médicaments oraux peut entraîner une faible observance et influencer le taux de récurrences (Lipsitz et al., 2012).

3.2.1 Traitement de première intention : TMP-SMX

La posologie recommandée du TMP-SMX en phase d'éradication correspond à des prises orales toutes les 12 heures (Lipsitz et al., 2012).

Historiquement, en Thaïlande, le TMP-SMX était souvent administré en association avec la doxycycline. Une étude comparative a démontré que le TMP-SMX en monothérapie est aussi efficace que l'association TMP-SMX + doxycycline pour le traitement oral de la mélioïdose.

De plus, les patients traités par TMP-SMX seul ont présenté moins d'effets secondaires et ont moins souvent nécessité un passage au traitement de seconde intention (amoxicilline-acide clavulanique). Cette stratégie thérapeutique simplifiée améliore la tolérance et la compliance des patients. En conséquence, le TMP-SMX seul est désormais recommandé comme traitement oral standard de la mélioïdose (Chetchotisakd et al., 2014).

Un traitement prolongé par TMP-SMX peut entraîner des effets secondaires fréquents : tel que des réactions allergiques modérées (éruptions cutanées) et des troubles gastro-intestinaux modérés. D'autres effets secondaires plus rares mais graves sont aussi possibles tel que le syndrome de Stevens-Johnson, la pancytopénie, l'insuffisance rénale et l'atteinte hépatique. Au vu de ces effets secondaires un suivi biologique rigoureux est recommandé : bilan sanguin complet (NFS, fonction rénale, électrolytes) chaque semaine pendant les 2-3 premières semaines, puis toutes les 2 semaines par la suite (Lipsitz et al., 2012).

3.2.2 Traitement en deuxième intention : Amoxicilline-Acide clavulanique

La posologie recommandée de l'amoxicilline-acide clavulanique correspond à des prises par voie orale, toutes les 8 heures.

Ce traitement est indiqué dans les cas d'intolérance au TMP-SMX ou pour les femmes enceintes, pour lesquelles le TMP-SMX est contre-indiqué en raison des risques pour le fœtus.

Bien que ce traitement soit généralement mieux toléré, il est associé à un taux de rechute plus élevé par rapport au TMP-SMX (Lipsitz et al., 2012; Rajchanuvong et al., 1995).

Dans certains cas spécifiques, notamment les abcès cutanés isolés, un traitement oral exclusif a démontré son efficacité en Australie, en Thaïlande et au Cambodge. Toutefois, cette approche nécessite, une exclusion rigoureuse d'éventuels autres foyers infectieux et une adhésion stricte au traitement oral (Pitman et al., 2015).

4 Prise en charge médicale chez les animaux

La prise en charge médicale des animaux atteints de mélioïdose est très peu documentée dans la littérature scientifique. Cette rareté s'explique par la faible fréquence des diagnostics chez les animaux et l'absence fréquente de mise en place de traitements adaptés.

À ce jour, il n'existe aucune directive officielle pour le traitement de la mélioïdose chez les animaux. Dans certains pays, la mélioïdose est une maladie à déclaration obligatoire, ce qui impose des mesures de contrôle strictes. Ainsi, par souci de santé publique, pour limiter les risques de contamination environnementale et préserver l'efficacité des antibiotiques critiques chez l'Homme, l'euthanasie ou l'abattage des animaux infectés sont parfois recommandés.

Un exemple notable concerne un chien importé de Thaïlande vivant aux États-Unis, diagnostiqué avec une infection urinaire à *B. pseudomallei*. Les autorités de santé publique ont recommandé son euthanasie pour prévenir tout risque de contamination (Ryan et al., 2018)

En Europe, notamment en France, certains antibiotiques utilisés dans le traitement de la mélioïdose humaine sont interdits en médecine vétérinaire. Le Règlement d'exécution (UE) 2022/1255 du 19 juillet 2022 interdit la prescription et l'utilisation de molécules telles que la ceftazidime et le méropénem chez les animaux. Cette interdiction, en vigueur depuis le 9 février 2023, vise à réserver ces antibiotiques aux infections humaines graves.

4.1 Protocole thérapeutique

Un cas de mélioïdose canine a été rapporté en Thaïlande impliquant un chien présentant des symptômes graves tel qu'une fièvre persistante (39 °C), des muqueuses pâles et une plaie cervicale sévère avec écoulement séro-purulent, conséquence d'une blessure par des fils barbelés (Khongsee et al., 2019).

Le diagnostic de *B. pseudomallei* a été confirmé par hémoculture. Conformément à la réglementation thaïlandaise sur les maladies à déclaration obligatoire, les autorités sanitaires locales ont été informées. Le chien a été isolé dans une salle stérile avec des précautions strictes. Le protocole de traitement a été inspiré par les directives humaines avec une phase intensive de 14 jours et une phase d'éradication de 20 semaines. Un suivi par hémoculture et des analyse sanguine est réalisé tout au long de la prise en charge (Khongsee et al., 2019) :

- Examens complémentaires : Ces examens mettent en évidence une hémoculture négative après le début du traitement, un test IHA positif, un abcès splénique à l'échographie, les cultures de divers échantillons (plaies, urines, selles) reviennent négatives sur milieu Ashdown et le test de concentration minimale inhibitrice confirme la sensibilité au méropénem et au TMP-SMX (Khongsee et al., 2019).
- Suivi post traitement : hémocultures négatives, normalisation des paramètres sanguins, résorption complète de l'abcès splénique confirmée par échographie (Khongsee et al., 2019).

Ce cas réussi de traitement d'un chien en Thaïlande démontre qu'un protocole inspiré des traitements humains peut être efficace, à condition d'un diagnostic précoce, d'une prise en charge rigoureuse et d'un suivi strict. Cependant des recherches supplémentaires sont nécessaires pour concilier la prise en charge des animaux, la préservation des antibiotiques critiques et le non-contamination de l'environnement.

Chapitre 2 : Thérapies complémentaires à l'antibiothérapie

1 Prise en charge chirurgicale

La prise en charge de la mélioïdose repose principalement sur une antibiothérapie ciblée, mais le drainage des abcès constitue un complément thérapeutique essentiel dans certains cas. Une approche chirurgicale adaptée permet de limiter les complications et d'améliorer le pronostic.

1.1 Drainage des abcès

Le drainage chirurgical est recommandé pour les abcès uniques de grande taille situés dans des organes tels que le foie, les muscles ou la prostate. Ce drainage peut être réalisé de manière percutanée sous contrôle échographique ou par chirurgie ouverte selon la localisation et la taille de l'abcès.

Les abcès prostatiques nécessitent presque toujours un drainage, car ils répondent mal à l'antibiothérapie seule. Le drainage peut être réalisé par différentes techniques selon la situation clinique. Dans certains cas, des drainages répétés peuvent être nécessaires si l'abcès ne se résorbe pas complètement (Morse et al., 2009).

En revanche, le drainage n'est généralement pas nécessaire ou impossible pour les abcès multiples de petite taille localisés dans la rate, le foie ou les reins. Ces lésions internes ont tendance à se résorber avec un traitement médical bien conduit. D'où l'importance d'un suivi régulier par imagerie médicale (échographie, scanner) pour surveiller l'évolution (Morse et al., 2009).

1.2 Arthrite septique et ostéomyélite

La mélioïdose peut entraîner des arthrites septiques et des ostéomyélites, nécessitant souvent une intervention chirurgicale :

- Arthrite septique : Des lavages articulaires vigoureux et répétés sont recommandés. Toutefois, il existe un risque de 27,5 % d'évolution vers une ostéomyélite de l'os adjacent, compliquant la prise en charge et prolongeant l'hospitalisation.
- Ostéomyélite : Un débridement étendu et répété de l'os infecté est souvent nécessaire. Dans certains cas, on utilise du ciment osseux imprégné d'antibiotiques (comme le méropénem) pour renforcer l'action thérapeutique. Les ostéomyélites précoces des os longs sans formation d'abcès et les ostéomyélites vertébrales sans abcès épidual peuvent parfois être traitées sans débridement chirurgical (Morse et al., 2013; Shetty et al., 2015).

1.3 Anévrismes mycotiques

Les anévrismes mycotiques causés par *B. pseudomallei* constituent une urgence chirurgicale vitale. La prise en charge implique l'excision de l'anévrisme infecté et son remplacement par une prothèse vasculaire. Cette intervention présente un taux de complications postopératoires significativement plus élevé que pour les anévrismes causés par d'autres agents pathogènes (65 % contre 24 %). De plus, des rechutes sont possibles.

C'est pourquoi un traitement antibiotique suppressif à vie par TMP-SMX peut être recommandé chez les patients porteurs de prothèses vasculaires après chirurgie pour anévrisme mycotique (Anunnatsiri et al., 2008; Bodilsen et al., 2014).

2 Soins intensifs et adjuvants

Une prise en charge optimale en soins intensifs est cruciale pour réduire la mortalité des patients atteints de mélioïdose compliquée par un sepsis ou un choc septique. Par exemple, au Royal Darwin Hospital, le taux de mortalité des patients atteints de mélioïdose sévère a diminué de 92 % à 26 % grâce à l'amélioration des protocoles de soins intensifs et à une gestion optimisée du sepsis (Cheng et al., 2008; Stephens et al., 2016).

Les soins de soutien des fonctions vitales pour les patients en choc septique comprennent : La réanimation liquidienne par perfusion intraveineuse, le soutien hémodynamique avec l'utilisation de vasopresseurs, l'assistance ventilatoire en cas de défaillance respiratoire et la suppléance rénale en cas d'insuffisance rénale aiguë.

2.1 Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF)

Le G-CSF est un traitement adjuvant utilisé chez les patients atteints de choc septique. Il stimule la production de neutrophiles et améliore leur fonction, qui est souvent déficiente dans les formes sévères de la mélioïdose (Cheng et al., 2007).

Une première étude a montré une réduction significative de la mortalité, passant de 95 % à 10 % après l'introduction du G-CSF (Cheng et al., 2004). Cependant, ces résultats peuvent être biaisés par l'amélioration globale des soins intensifs mise en place parallèlement.

Une seconde étude a alors révélé que : la mortalité était similaire avec ou sans G-CSF, mais la durée de survie était prolongée chez les patients traités par G-CSF (33 heures contre 18,6 heures sans G-CSF) (Cheng et al., 2007).

Le G-CSF ne réduit pas directement la mortalité, mais il prolonge la survie, offrant un temps précieux pour la mise en place de traitements plus spécifiques (correction des anomalies métaboliques et des dysfonctionnements d'organes). Dans les contextes où les soins intensifs sont non limités en ressources, l'impact du G-CSF pourrait être plus important (Cheng et al., 2007).

Chapitre 3 : Qualité de vie

1 Récidives

Le taux de récurrence est d'environ 6 % en Australie (Sarovich et al., 2014) et atteint 9,3 % en Thaïlande (Limmathurotsakul et al., 2006; Pitman et al., 2015). Chaque récurrence nécessite la reprise complète du traitement, débutant par une nouvelle phase intensive.

- La rechute ou recrudescence correspond à la réapparition de l'infection causée par la souche initiale de *B. pseudomallei*. Elle survient généralement lors d'une interruption prématurée du traitement intensif, d'un drainage insuffisant des abcès internes ou d'un mauvais respect du traitement d'éradication orale.
- La réinfection résulte d'une infection par une nouvelle souche de *B. pseudomallei*, confirmée par génotypage. Il est parfois difficile de distinguer une réinfection d'une rechute lorsque la souche infectante est identique.

Une étude menée en Thaïlande a identifié plusieurs facteurs majeurs augmentant le risque de rechute :

- Durée et choix du traitement oral : une thérapie orale appropriée de 12 à 16 semaines réduit de 90 % le risque de rechute par rapport à un traitement de moins de 8 semaines.
- Hémocultures positives à l'admission : indicateur de dissémination bactérienne accrue.
- Infection multifocale : présence de foyers infectieux multiples.

La durée ou le choix du traitement intensif initial n'a pas été identifié comme un facteur de risque (Limmathurotsakul et al., 2006).

89 % des rechutes surviennent dans les 12 mois suivant l'infection primaire, majoritairement dues à une persistance bactérienne. Après 2 ans, les récurrences sont réparties équitablement entre rechutes (53 %) et réinfections (47 %), la proportion de réinfections augmentant avec le temps en raison de nouvelles expositions environnementales (Maharjan et al., 2005).

Les améliorations de protocole de traitement ont permis de réduire les rechutes ces dernières années, notamment en Australie. Il y a 24 rechutes sur 375 patients (6,4 %) avant septembre 2003, alors qu'il n'y en a seulement 5 sur 410 patients (1,2 %) entre octobre 2003 et septembre 2012. Ce déclin observé de la mélioïdose récidivante est très probablement dû à une meilleure utilisation d'antimicrobiens efficaces et notamment à une phase de traitement intraveineuse prolongée. La rechute de mélioïdose dans le nord de l'Australie est en déclin et les récurrences sont désormais principalement dues à une réinfection par une nouvelle souche de *B. pseudomallei* plutôt qu'à une rechute avec la souche d'origine (Sarovich et al., 2014).

La durée de la phase d'éradication est essentielle pour prévenir les récurrences, mais l'observance du traitement est souvent difficile à maintenir. Pour pallier cette difficulté, la stratégie thérapeutique en Australie prévoit un allongement de la phase intensive en fonction de la gravité de l'infection. La durée médiane de la phase intensive allongée de 26 jours entraîne une réduction significative du taux de rechute (0,5 % de rechute alors que 49,8 % des patients n'ont pas terminé la phase d'éradication ou l'ont interrompue prématurément). Ce résultat suggère que l'allongement de la phase intensive compense efficacement la mauvaise observance de la phase orale, limitant ainsi les risques de rechute (Pitman et al., 2015).

2 Séquelles à long terme

Chez les survivants de la mélioïdose, la qualité de vie à long terme est fortement influencée par les facteurs de risque sous-jacents qui ont contribué à l'infection initiale. Ces facteurs incluent principalement le diabète, les maladies rénales chroniques et les affections malignes, qui augmentent non seulement la susceptibilité à l'infection, mais compromettent aussi la récupération post-infection.

L'étude prospective menée sur 30 ans à l'hôpital de Darwin a révélé que 33 % des survivants de la mélioïdose (336 patients sur 1015) sont décédés ultérieurement, principalement en raison de comorbidités associées aux facteurs de risque de la mélioïdose. Ces comorbidités incluent : le diabète de type 2, la maladie rénale chronique et les cancers (Currie et al., 2021)

Les séquelles physiques et fonctionnelles après une infection par *B. pseudomallei* sont encore peu documentées, mais plusieurs complications ont été rapportées :

- Complications neurologiques : les formes neurologiques de la mélioïdose peuvent laisser des séquelles durables comme la quadriparésie (faiblesse des quatre membres) ou la paraparésie flasque (faiblesse des membres inférieurs) (McLeod et al., 2015).
- Complications ostéo-articulaires : les arthrites septiques et ostéomyélites nécessitent fréquemment des interventions chirurgicales répétées. Cela peut entraîner des amputations (en cas d'infection incontrôlée ou chez les patients diabétiques), des déformations osseuses, des raideurs articulaires et parfois une nécrose ischémique des orteils (Shetty et al., 2015).
- Complications respiratoires : après une atteinte pulmonaire, certains patients développent des fibroses pulmonaires ou des nodules calcifiés, pouvant réduire la capacité respiratoire et augmenter le risque d'infections secondaires (Reechaipichitkul, 2004).

Partie VI : Dérèglement climatique et santé

Chapitre 1 : Introduction

1 Le changement climatique

Le changement climatique désigne l'augmentation rapide de la température moyenne terrestre depuis l'ère industrielle, accompagnée de perturbations climatiques à grande échelle.

Cette accélération est principalement due à l'augmentation des gaz à effet de serre (GES) dans l'atmosphère, résultant des activités humaines. Ce phénomène bouleverse les équilibres climatiques mondiaux établis sur le long terme.

En 2023, la température moyenne mondiale a augmenté d'environ $1,45 \pm 0,12$ °C par rapport à l'ère préindustrielle. Chaque année se révèle plus chaude que la précédente, confirmant que le réchauffement climatique s'intensifie. Ce constat en fait une urgence mondiale en raison de ses conséquences profondes et globales (Organisation Météorologique Mondiale).

2 Les gaz à effet de serre (GES)

Les gaz à effets de serre correspondent au dioxyde de carbone (issu de la combustion des énergies fossiles, 81 % des GES), au méthane (produit par l'agriculture et la gestion des déchets, 10 % des GES), au protoxyde d'azote (dérivé des activités agricoles, 5 % des GES) et aux gaz fluorés (utilisés dans les réfrigérants et les aérosols).

Ces gaz sont à l'origine de l'effet de serre, un phénomène naturel permettant la vie sur terre, qui consiste à absorber une partie de l'énergie reçue par le Soleil, le reste étant renvoyé vers l'espace. Cette énergie absorbée par la terre est en partie restituée sous forme de rayonnement infrarouge et donc de chaleur. Elle est ensuite retenue par les GES dans notre atmosphère augmentant la température globale. L'augmentation excessive des GES intensifie cet effet, entraînant une élévation de la température mondiale (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

3 Les puits de carbones

Les puits de carbone absorbent et stockent les GES, en particulier le dioxyde de carbone (CO₂), réduisant ainsi leur concentration atmosphérique. Cependant, leur capacité est limitée face aux émissions actuelles, et ils sont souvent dégradés par les activités humaines. Les principaux puits de carbone sont :

- Les forêts : les végétaux capturent le CO₂ via la photosynthèse, stockant le carbone dans les troncs, les branches, les feuilles et les racines. La déforestation et les incendies libèrent le carbone stocké dans les arbres, diminuant la capacité des forêts à agir comme puits.
- Les océans : les océans absorbent environ un tiers des émissions anthropiques de CO₂. Le gaz dissous est transformé en bicarbonate ou intégré dans des organismes marins.

Toutefois, l'acidification des océans, conséquence de cette absorption trop importante, nuit aux écosystèmes marins et réduit en même temps leur capacité de stockage.

- Les sols : les sols contiennent trois fois plus de carbone que l'atmosphère, sous forme de matière organique. Les zones humides, les prairies et les forêts anciennes sont des réservoirs clés. Les pratiques agricoles intensives, l'érosion et le surpâturage relâchent ce carbone dans l'atmosphère.
- Les glaciers et le permafrost : ces réservoirs contiennent du CO₂ et du méthane gelé. Leur fonte, due au réchauffement, libère ces gaz, amplifiant le réchauffement climatique (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4 Les effets du changement climatique

4.1 Augmentation des températures moyennes mondiales

Les températures minimales et maximales augmentent, avec une intensification des vagues de chaleur et des canicules. Ces phénomènes exacerbent les maladies liées à la chaleur et compliquent le travail en extérieur, particulièrement dans les régions déjà chaudes. Les incendies de forêt deviennent plus fréquents et plus destructeurs, aggravant la perte de biodiversité et contribuant aux émissions de GES (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4.2 Amplification des phénomènes météorologiques extrêmes

- Tempêtes et précipitations : la hausse des températures augmente l'humidité de l'air, intensifiant les typhons, cyclones, ouragans et précipitations extrêmes. Ces catastrophes causent des pertes humaines, des dommages aux infrastructures et des déplacements forcés des populations.
- Sécheresses et stress hydrique : certaines régions deviennent plus arides, notamment la Méditerranée et l'Afrique subsaharienne, où l'accès à l'eau devient critique. Les sécheresses affectent l'agriculture (réduction des rendements et appauvrissement des sols), les écosystèmes (fragilisation de la faune et de la flore), le climat régional (génération de tempêtes de sable et progression des déserts sur les terres agricoles)

Ainsi, le réchauffement climatique creuse les disparités régionales : des zones deviennent plus arides, tandis que d'autres, comme les régions polaires et nordiques, deviennent plus humides (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4.3 Élévation du niveau de la mer

Elle est due à la fonte des glaciers et des calottes glaciaires ainsi qu'à la dilatation thermique des océans sous l'effet de la chaleur.

- Cette élévation a pour conséquences, des risques accrus d'inondations, d'érosion et de submersion dans les zones côtières, les deltas et les îles basses. Ce qui menace directement des millions de personnes vivant à proximité des littoraux.
- L'acidification des océans, causée par l'absorption du CO₂, perturbe les

écosystèmes marins, affectant la faune, la flore et le secteur de la pêche, essentiel pour l'alimentation de nombreuses populations.

- La fonte de la banquise réduit l'albédo (réflexion solaire par la glace), amplifiant ainsi le réchauffement global.
- Les courants océaniques sont perturbés, ce qui affecte les climats régionaux et la régulation thermique planétaire (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4.4 Impact sur les écosystèmes et la biodiversité

- Destruction des habitats : les changements environnementaux rapides causent des extinctions massives de la faune et de la flore, et pour les espèces qui le peuvent une migration, changeant leur répartition et leur densité en faveur des zones du nord.
- Altération des cycles biologiques : perturbation des périodes de floraison, de migration et de reproduction.
- Prolifération d'espèces invasives : certaines espèces s'adaptent mieux que d'autres, ce qui déséquilibre les écosystèmes. Ces changements peuvent avoir des conséquences nuisibles sur : l'agriculture (invasion de ravageurs) et la santé humaine (transmission accrue de maladies) (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4.5 Agriculture et alimentation

- Réduction des rendements agricoles : due aux vagues de chaleur, sécheresses, inondations et dégradation des sols.
- Insécurité alimentaire : accentuation des pénuries alimentaires dans les régions déjà vulnérables, aggravant la malnutrition et les conflits pour l'accès aux ressources (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

4.6 Accroissement des risques sanitaires : Abordé dans le prochain chapitre

4.7 Impact socio-économique

- Migrations climatiques : déplacements forcés de populations affectées par des catastrophes naturelles, l'élévation du niveau de la mer ou la désertification.
- Emploi : le réchauffement climatique impacte directement et indirectement tous les secteurs économiques, ce qui a des conséquences sur le marché du travail.
- Inégalités sociales exacerbées : les populations les plus pauvres, sont les plus durement touchées.
- Coût économique : perte d'infrastructures et coûts élevés des catastrophes naturelles pour les gouvernements et les particuliers (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

Le réchauffement climatique touche tous les aspects de l'environnement et des sociétés humaines. La destruction des puits de carbone et les émissions excessives de GES aggravent la situation. Ces effets renforcent l'urgence d'agir pour réduire les émissions, protéger les puits naturels et s'adapter aux changements inévitables.

5 Adaptation et atténuation

Bien que le réchauffement climatique soit déjà en cours, les actions humaines peuvent en limiter les effets et permettre une adaptation :

5.1 Réduction des émissions de GES

- Mesures structurelles : transition énergétique vers les énergies renouvelables (solaire, éolienne, bioénergie, géothermie, hydraulique) ou l'énergie nucléaire, amélioration de l'efficacité énergétique et réduction des besoins en énergie.
- Réduction des émissions dans l'agriculture : adoption de pratiques agricoles durables, limitation de la déforestation, gestion efficace des déchets organiques (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

5.2 Protection et restauration des puits de carbone

- Préservation des forêts tropicales, des tourbières et des mangroves.
- Reboisement et reforestation pour absorber davantage de CO₂ (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

5.3 Adaptation aux changements inévitables

- Infrastructures résilientes : construction de bâtiments adaptés aux conditions climatiques futures (résistance aux tempêtes, élévation des fondations) et arrêt de construction dans les zones à risque (inondations)
- Gestion des ressources hydriques : amélioration des systèmes d'irrigation, récupération des eaux de pluie, développement de techniques de désalinisation.
- Plans d'évacuation et de gestion des catastrophes : préparation des populations exposées aux risques climatiques (cyclones, inondations).

L'atténuation et l'adaptation au réchauffement climatique nécessite une réponse collective et coordonnée à l'échelle mondiale, avec une combinaison de stratégies de réduction des émissions et d'adaptation. Ces adaptations nécessitent des moyens financiers, techniques et politiques encore difficile à mettre en œuvre aujourd'hui pour la plupart des pays (European Commission; Field and Barros, 2014; Nations Unies).

Chapitre 2 : Impact du réchauffement climatique sur la santé

Selon le Groupe d'experts intergouvernemental sur l'évolution du climat (GIEC), le changement climatique prévu aura principalement pour effet, d'ici le milieu du siècle, d'exacerber les problèmes de santé humaine déjà existants. À plus long terme, tout au long du XXI^{ème} siècle, il est attendu qu'il détériore l'état de santé dans de nombreuses régions, en particulier dans les pays à faibles revenus, par rapport à une situation hypothétique sans changement climatique. Les effets du dérèglement climatique sur la santé ont été discutés pour la première fois lors de la COP 28 en décembre 2023 par une grande partie des pays du monde (Field and Barros, 2014).

1 Maladies non transmissibles

Le changement climatique exerce un impact direct sur la santé humaine à travers divers phénomènes environnementaux :

1.1 Vagues de chaleur plus intenses

Les vagues de chaleur provoquent une hyperthermie, c'est-à-dire une élévation de la température corporelle au-delà des valeurs normales (36,5-37,5°C). Cette condition augmente significativement la mortalité à court terme, notamment chez les personnes vulnérables souffrant de maladies chroniques telles que l'hypertension, les maladies cardio-respiratoires, le diabète, l'obésité et l'asthme. Ces pathologies, combinées à un âge avancé, altèrent les mécanismes de thermorégulation.

Une étude menée en Corée du Sud a révélé une augmentation de 14 % des arrêts cardiaques extra-hospitaliers durant les vagues de chaleur, particulièrement en milieu d'après-midi, au moment des températures les plus élevées. De plus, les personnes de plus de 65 ans sont particulièrement sensibles à ces effets délétères (Gasparrini et al., 2015; Kang et al., 2016).

Le réchauffement climatique entraîne une hausse des décès liés à la chaleur, surtout en Amérique du Nord et en Europe. (Field and Barros, 2014). En 2022, l'Europe a enregistré pas moins de 61 672 décès causés par la chaleur lors de l'été, selon une étude récente (Ballester et al., 2023).

1.2 Réduction des décès liés au froid

Dans les régions tempérées, l'augmentation des températures réduit les décès liés au froid, notamment ceux causés par les infections respiratoires virales et bactériennes et les maladies cardiovasculaires et respiratoires.

Cependant, cet effet positif reste marginal et est largement contrebalancé par les nombreux effets néfastes du réchauffement climatique (Keatinge, 2002; Rossati, 2016).

1.3 Pollution de l'air

Le réchauffement climatique aggrave la pollution atmosphérique en augmentant les concentrations de gaz polluants et de particules fines.

Les polluants gazeux pénètrent profondément dans les alvéoles pulmonaires, facilitant leur diffusion dans les organes et provoquant des inflammations.

Les particules fines se déposent à différents niveaux des voies respiratoires, altérant le parenchyme pulmonaire. Ces événements entraînent une augmentation des cas d'asthme, d'allergies respiratoires, de fibrose pulmonaire et de cancer du poumon, en particulier chez les enfants et les personnes âgées (Falcon-Rodriguez et al., 2016).

1.4 Catastrophes naturelles

Les phénomènes climatiques extrêmes, tels que les tempêtes, inondations, incendies de forêt et ouragans, augmentent les blessures, les décès accidentels et les hospitalisations. De plus, les catastrophes naturelles provoquent un stress psychologique important, souvent négligé : on observe une prévalence élevée de troubles de stress post-traumatique (30 à 40 % chez les sinistrés) et d'autres affections chroniques liées à l'anxiété (Rataj, Kunzweiler and Garthus-Niegel, 2016).

1.5 Sécurités alimentaires

Le réchauffement climatique, en exacerbant les sécheresses et les précipitations extrêmes, impacte gravement l'agriculture, *via* la diminution des récoltes et des stocks de bétail, la dégradation des sols et la perte de biodiversité agricole.

Ainsi, il y a une hausse des cas de malnutrition et de sous-alimentation, en particulier chez les enfants. Un retard de croissance et des troubles du développement sont souvent associés à ces crises alimentaires, notamment dans les régions vulnérables (Battisti and Naylor, 2009).

2 Maladies infectieuses

Le réchauffement climatique modifie profondément la répartition géographique, la saisonnalité et l'intensité des maladies infectieuses. En influençant les agents pathogènes, leurs vecteurs, et les populations humaines, il amplifie les épidémies et étend certaines maladies à de nouveaux territoires. Ces impacts sont particulièrement marqués pour les maladies vectorielles et hydriques, souvent exacerbées par des événements météorologiques extrêmes (Bezirtzoglou, Dekas and Charvalos, 2011).

2.1 Maladies à transmission vectorielle

Les maladies vectorielles, telles que le paludisme, la dengue, l'encéphalite à tique ou la leptospirose, sont particulièrement sensibles aux variations climatiques. Le réchauffement agit à plusieurs niveaux (Field and Barros, 2014).

2.1.1 Modification de l'activité des vecteurs

Le cycle de vie et la dynamique des vecteurs sont influencés par des facteurs climatiques tels que :

- Températures élevées : les vecteurs ectothermes, comme les moustiques *Anopheles*, bénéficient de températures optimales (28-32 °C) qui accélèrent leur cycle de vie et leur taux de reproduction (Bayoh and Lindsay, 2003; Stresman, 2010). Les projections du GIEC indiquent que d'ici 2050, la population mondiale exposée au paludisme pourrait augmenter de 45 % à 60 % (Watson et al., 1998).
- Saisonnalité prolongée : les saisons de pluies plus longues augmentent la survie des vecteurs et la durée de transmission des maladies. Paradoxalement, les sécheresses peuvent créer des eaux stagnantes propices aux moustiques (Githeko and Ndegwa, 2001; Shuman, 2010).

- Humidité et précipitations : Les pluies intenses forment des mares temporaires, augmentant les risques d'épidémies comme la dengue (Stresman, 2010).

2.1.2 Expansion géographique

Le réchauffement permet aux vecteurs d'envahir de nouveaux territoires, exposant des populations non immunisées :

- Climats tempérés et zones d'altitudes : des maladies tropicales, comme la dengue, émergent dans des régions auparavant épargnées, comme l'Europe ou l'Amérique du Nord. Par exemple, des cas autochtones de dengue ont été signalés en France, associés à la colonisation par *Aedes albopictus* et les déplacements d'humain infectés en zone endémiques (La Ruche et al., 2010; Patterson et al., 2025).
- Réduction possible dans certaines zones : certaines régions tropicales pourraient devenir trop chaudes pour la survie des vecteurs.

2.2 Maladies infectieuses hydriques

Les maladies hydriques sont amplifiées par les effets du réchauffement climatique, notamment *via* la dégradation de la qualité et de l'accès à l'eau mais aussi par la mauvaise gestion des eaux usées. Les principales maladies concernées incluent le choléra, la diarrhée, la typhoïde et l'hépatite A.

Dans les pays où la gestion de l'eau n'est pas gérée par les collectivités, ce sont les ménages qui gèrent leur eau potable et assure sa salubrité ainsi que son stockage. Ces interventions seules semblent réduire certaines maladies comme le choléra, mais nécessite une bonne sensibilisation des populations (Gundry, Wright and Conroy, 2004).

2.2.1 Facteurs d'aggravants

- Sécheresses : les pénuries d'eau obligent les populations à partager des points d'eau contaminés, augmentant les risques de transmission de pathogènes (Charnley, Kelman and Murray, 2022).
- Inondations : les fortes précipitations favorisent la contamination des eaux potables. Une étude au Bangladesh montre que l'incidence du choléra augmente après des précipitations excessives (+14 %) ou insuffisantes (+24 %), reflétant des mécanismes différents selon les chercheurs :
 - Précipitations élevées : propagation des pathogènes *via* les inondations.
 - Précipitations faibles : concentration des agents pathogènes dans les points d'eau restants (Hashizume et al., 2008).
- Paramètres de l'eau : les pathogènes comme *Vibrio cholerae* se développent dans des conditions spécifiques (température >30 °C, salinité de 15 %, pH élevé). La hausse des températures ainsi que les inondations favorisent leur prolifération (Chowdhury et al., 2017).
- Facteur humain :
 - La surpopulation et la pauvreté, souvent provoquées par une migration importante de personnes crée des camps surpeuplés où les conditions sanitaires sont précaires et où les infrastructures de santé sont dépassées. Ces conditions réunies favorisent le développement du choléra.

- Les pénuries alimentaires, dues la baisse de productivité agricole, ainsi qu'à la surpopulation. Les personnes en malnutrition et notamment les enfants sont donc plus susceptibles de contracter de maladies infectieuses (Khasnis and Nettleman, 2005).

2.2.2 Maladies émergentes

Les aléas climatiques tels que les précipitations extrêmes, les inondations, les sécheresses, la montée du niveau de la mer et les incendies de forêt rapprochent les populations humaines des espèces sauvages, augmentant ainsi les contacts avec des réservoirs de pathogènes. Ces interactions favorisent l'émergence de nouvelles maladies zoonotiques, vectorielles et hydriques, comme le SARS-CoV-2 ou le virus Zika.

Une revue récente a démontré que 58 % des maladies infectieuses connues (218 sur 375) sont aggravées par les aléas climatiques, incluant non seulement les maladies vectorielles et hydriques, mais aussi celles transmises par l'air, le contact direct et l'alimentation (Mora et al., 2022).

Cette même étude met en évidence la vulnérabilité accrue chez les Hommes envers les maladies infectieuses. Le stress climatique exacerbe la fragilité humaine en réduisant les capacités à résister aux infections, notamment à cause de la malnutrition, de la dégradation de la santé mentale et des infrastructures de santé insuffisantes. Les approvisionnements en eau potable et les systèmes de santé sont souvent endommagés par des événements extrêmes, augmentant ainsi l'exposition aux pathogènes.

Les aléas climatiques facilitent la propagation de maladies émergentes dans de nouvelles régions, notamment dans des zones où les populations ne sont pas immunisées. De plus, ils participent au développement de nouvelles maladies, auparavant confinées aux réservoirs animaux (Mora et al., 2022).

2.3 Incertitudes

Il reste difficile de quantifier avec précision l'impact futur du réchauffement climatique sur les maladies infectieuses en raison de la multiplicité des facteurs à prendre en compte :

- Démographiques : concentration croissante des populations humaines dans les zones urbaines ou vulnérables.
- Environnementaux : qualité et disponibilité de l'eau potable, efficacité des systèmes d'assainissement, et gestion des déchets.
- Sanitaires : capacité des systèmes de santé à répondre aux crises, résistance des vecteurs aux mesures de lutte (insecticides), et accès limité aux traitements ou aux vaccins.
- Socio-économiques : développement des infrastructures, éducation sanitaire, et inégalités d'accès aux ressources.

Ces interactions complexes soulignent la nécessité d'une approche intégrée pour mieux comprendre et anticiper l'impact du réchauffement climatique sur les maladies émergentes (Watson et al., 1998).

2.4 Leviers d'action

Pour atténuer les effets du réchauffement climatique sur les maladies infectieuses, plusieurs stratégies doivent être mises en œuvre :

- Surveillance et contrôle des vecteurs : utilisation d'insecticides, mise en place de barrières physiques et surveillance des populations de moustiques, tiques et rongeurs.
- Renforcement des infrastructures sanitaires : améliorer l'accès à l'eau potable, traitement des eaux usées et développer des systèmes d'alerte pour anticiper les épidémies.
- Renforcement des infrastructures de santé : vaccination, thérapie adaptée et plan en cas de catastrophe naturelle.
- Investissements dans la recherche : développer des vaccins, diagnostics rapides et traitements adaptés aux maladies émergentes.
- Éducation et médecine préventive : informer les populations sur les mesures de prévention et les pratiques sanitaires notamment celles liées à l'eau.
- Préservation des écosystèmes : maintenir la biodiversité pour limiter la prolifération des vecteurs et protéger les forêts tropicales qui régulent les écosystèmes.
- Coopération internationale : favoriser les collaborations entre experts (animaux, humains et végétaux), climatologues et décideurs politiques pour des politiques globales de santé publique (Kurane, 2010).

Chapitre 3 : L'impact du réchauffement climatique sur l'épidémiologie de la mélioïdose

1 État actuel

La mélioïdose est une maladie endémique dans plusieurs régions tropicales, notamment en Asie du Sud-Est et du Sud, en Australie du Nord, en Afrique subsaharienne occidentale, et en Amérique du Sud. Cependant, elle demeure sous-diagnostiquée dans de nombreux pays et même considérée comme absente dans certains, bien que des études aient confirmé sa présence, par exemple en Inde ou au Mexique (Limmathurotsakul et al., 2016).

L'étude de 2015 de Limmathurotsakul a produit une carte prédictive des zones favorables à *B. pseudomallei* et estimé la charge mondiale de la mélioïdose en termes d'incidence et de mortalité.

Les chercheurs ont compilé une base de données de 22 338 enregistrements géolocalisés couvrant les cas humains et animaux de mélioïdose ainsi que la présence environnementale de *B. pseudomallei*. Des facteurs environnementaux influençant la présence de la bactérie ont été identifiés : les précipitations, les températures élevées, l'anthrosol (sol modifié par les activités humaines notamment le brûlage résiduel), l'acrisol (sol riche en argile), la salinité élevée et la forte proportion de gravier favorisent le développement de *B. pseudomallei*. Plusieurs approches de modélisation ont été utilisées pour identifier les relations entre *B. pseudomallei* et ses facteurs environnementaux, ainsi que pour estimer l'incidence et la mortalité de la mélioïdose.

Les résultats mettent en lumière l'ampleur sous-estimée de la mélioïdose et soulignent l'urgence de renforcer les infrastructures diagnostiques et de surveillance dans 45 pays où la maladie est sous-déclarée, ainsi que dans 34 autres où elle est probablement endémique (Figure 5). Le dérèglement climatique est un facteur supplémentaire modifiant l'incidence et la répartition de la mélioïdose dans le monde (Limmathurotsakul et al., 2016).

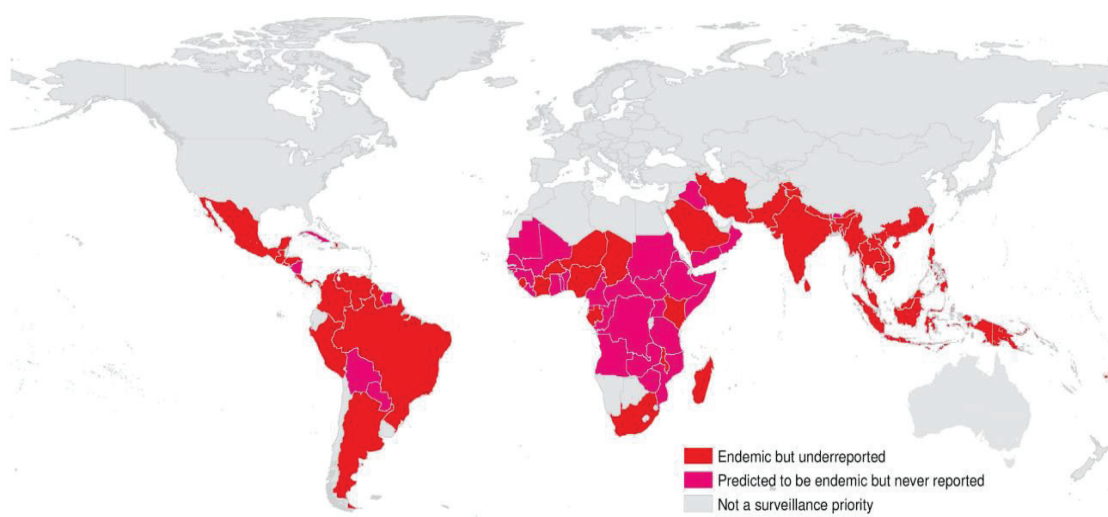


Figure 5: Carte du monde - Les pays où la mélioïdose est considérée comme endémique, mais où elle est sous-déclarée ou jamais signalée, sont indiqués respectivement en rouge et en rose (Limmathurotsakul et al., 2016).

2 Impact du réchauffement climatique

La mélioïdose est une maladie dont l'épidémiologie est fortement influencée par les conditions climatiques. Les augmentations de température, les changements dans les régimes de précipitations et la hausse des événements météorologiques extrêmes (cyclones, typhons, ouragans, inondations) devraient modifier la distribution géographique, l'incidence et la gravité de cette maladie.

2.1 Effets positifs sur *B. pseudomallei*

L'augmentation des températures et des précipitations, conséquences directes du dérèglement climatique, favorisent le développement de *B. pseudomallei*. Cette bactérie, est particulièrement sensible aux variations climatiques, comme l'a démontré une étude menée en Australie dans la région des îles du détroit de Torres (Hall et al., 2021).

L'étude vise à identifier les maladies infectieuses sensibles au climat dans cette région du Queensland, qui inclut les îles du détroit de Torres, et à évaluer les impacts potentiels du changement climatique sur leur occurrence. L'analyse repose sur des revues de littérature et des données collectées entre 2014 et 2019 auprès des hôpitaux de Torres et du Cap.

L'étude recense 33 maladies infectieuses sensibles au climat, classées selon leur mode de transmission. Parmi celles-ci, 16 sont déjà présentes dans la région des îles du détroit de Torres. Encore parmi ces 16 maladies, cinq maladies ont été identifiées comme prioritaires en raison de leur impact significatif : la tuberculose, la dengue, le virus Ross River, l'infection mycobactérienne non tuberculeuse, et la mélioïdose.

B. pseudomallei, est particulièrement favorisée par les sols humides, les températures élevées, et les précipitations abondantes. Les projections climatiques pour la région des îles du détroit de Torres indiquent une intensification des événements météorologiques extrêmes, notamment des cyclones avec des précipitations intenses, et des inondations, ce qui augmente le risque d'épidémies.

Bien que les îles du détroit de Torres représentent seulement 0,52 % de la population du Queensland, elles supportent une part plus élevée de ces maladies infectieuses dans l'État par rapport au nombre de cas prévus : la mélioïdose représente 20,4 % des cas (contre 1 % de cas prévus). Ces données confirment l'impact déjà observable du réchauffement climatique sur la région et ses populations autochtones, qui sont particulièrement vulnérables en raison de leur dépendance aux écosystèmes locaux et de leur exposition accrue aux conditions climatiques extrêmes.

Le changement climatique, favorisant le développement de *B. pseudomallei*, se manifeste déjà par une augmentation des températures et des périodes de chaleur prolongées, une intensification des précipitations et une élévation du niveau de la mer.

Ces phénomènes ont des répercussions directes sur la santé des habitants et leur qualité de vie. Les efforts pour atténuer ces impacts sont jugés insuffisants par les populations et les professionnels de santé locaux (Hall et al., 2021).

2.2 Le rôle des précipitations

De nombreuses études démontrent une forte association entre la mélioïdose et les précipitations, or les précipitations augmentent avec le réchauffement climatique :

L'étude prospective de Currie and Jacups, réalisée en 2003 analyse 318 cas de mélioïdose sur 12 ans dans le territoire Nord de l'Australie. Chaque cas a été corrélé avec les précipitations locales et les facteurs cliniques.

La pluviométrie médiane sur 14 jours était significativement plus élevée chez les patients décédés (211 mm) que chez les survivants (89 mm). Les précipitations étaient aussi un prédicteur indépendant de la gravité, augmentant notamment les cas de pneumonie, de bactériémie, de choc septique et de mortalité (Currie and Jacups, 2003).

Une autre étude réalisée sur 23 ans dans la région de Darwin a révélé que les précipitations, combinées à une augmentation du point de rosée (température de la condensation), de la couverture nuageuse et de la température, augmentaient le risque d'infection. Ainsi, les pluies abondantes en début de saison étaient associées à une incidence accrue de mélioïdose (Kaestli et al., 2016).

Enfin une étude à Singapour montre que les précipitations jouent un rôle important dans les zones urbaines où le contact avec le sol comme source principale d'infection à *B. pseudomallei* est rare. Les chercheurs ont analysé 550 cas de mélioïdose (2003-2012), collectant des données sur les patients, ainsi que les précipitations, l'humidité et la température durant les années d'études. Une augmentation de 100 mm de pluie la semaine précédant l'apparition des symptômes était associée à une hausse de 40 % des cas (RR : 1,40 ; IC : 1,03-1,90). Contrairement aux zones rurales, où le sol est le réservoir principal de *B. pseudomallei*, l'eau contaminée semble jouer un rôle central dans la transmission et la dispersion de la mélioïdose à Singapour (Liu et al., 2015).

2.2.1 Mécanismes liés aux précipitations

- Augmentation de la charge bactérienne environnementale : les fortes pluies ramènent *B. pseudomallei* des couches profondes du sol à la surface, exposant davantage les populations (Baker and Warner, 2016). *B. pseudomallei* semble emportée par l'érosion du sol pendant les périodes de pluies intenses et transportée par les rivières, ce qui peut permettre sa propagation vers de nouvelles zones non endémiques (Zimmermann et al., 2018).
- Contact avec des bactéries plus virulentes : Les conditions météorologiques extrêmes pourraient favoriser les bactéries plus virulentes via la stimulation de leur croissance et la nécessité de s'adapter à des conditions environnementales variées (Currie and Jacups, 2003).

Ces phénomènes augmentent l'incidence, la propagation et la gravité des cas, notamment chez les personnes immunodéprimées ou souffrant de comorbidités.

2.3 Les rôles des événements météorologiques extrêmes

Les cyclones, typhons et autres événements extrêmes semblent influencer également la mélioïdose. Une hypothèse d'une transmission par voie aérienne plus importante via les vents violents est suggérée ainsi que la possibilité de *B. pseudomallei* de se propager par aérosolisation.

Une étude a pour but de comprendre le rôle des aérosols environnementaux contaminés dans la transmission de la mélioïdose dans une région endémique de Taïwan et d'établir un lien entre les contaminations des sols, les aérosols et les cas humains. La zone d'étude est une région endémique avec au nord-ouest des champs cultivés et une zone densément peuplée au sud-est où la majorité des cas sont déclarés. Les facteurs climatiques de la zone sont ainsi analysés.

De plus divers échantillonnages de sol, d'aérosol sont prélevés et analysés pour établir des liens entre ces échantillons et les isolats humains prélevés.

Les aérosols contaminés par *B. pseudomallei* augmentaient pendant la saison des typhons (juin-octobre). Les vents venant du nord-ouest transportaient les aérosols contaminés vers la zone densément peuplée au sud-est. Une corrélation génétique a été établie entre les isolats humains, les sols et les aérosols, confirmant l'inhalation comme mode majeur de transmission pendant les typhons.

Les résultats montrent que des aérosols contaminés peuvent transporter *B. pseudomallei* depuis des champs contaminés jusqu'à des zones urbaines *via* des vents. Cependant cette étude présente des limites, notamment la propagation et la contamination par l'eau de *B. pseudomallei* ne sont pas prises en compte dans l'étude. De plus les populations peuvent se contaminer aux champs *via* les sols et contracter la maladie dans une zone plus éloignée de leur lieu de travail (Chen et al., 2015).

Une autre étude contredit cette hypothèse de déplacement de *B. pseudomallei* par le vent : cette étude a lieu dans le Nord du Queensland en Australie où entre janvier 1997 et décembre 2016, 197 cas de mélioïdose ont été enregistrés. Ces cas ont été croisés avec des données sur 37 cyclones tropicaux ayant touché la région sur cette période. Les chercheurs ont défini les cas associés à des événements météorologiques extrêmes comme ceux survenus dans les 21 jours et dans un rayon de 150 km d'un cyclone.

Seulement 10 cas (5 %) de mélioïdose étaient associés à un cyclone dont 7 incluaient des symptômes pulmonaires. En revanche 78 % des cas ont été signalés pendant la saison des pluies (de décembre à avril), indépendamment des cyclones.

L'absence de corrélation systématique avec les cyclones suggère que des facteurs comme la pluviométrie globale, les caractéristiques physico-chimiques des sols, le point de rosée et les niveaux d'eau souterraine jouent un rôle plus déterminant dans l'incidence de la maladie (Stewart, Smith and Hanson, 2017).

Malgré des cas suspectés d'avoir contracté la mélioïdose par aérosolisation de bactéries lors d'événements climatiques extrêmes, cette hypothèse doit être nuancée par l'étude précédente. Les cyclones et leurs vents violents ne sont pas des prédictors significatifs de l'incidence de la mélioïdose, ce sont plutôt les fortes précipitations associées aux événements météorologiques extrêmes qui favorisent cette incidence.

La principale voie de transmission lors des précipitations semble être transcutanée, *via* des lésions cutanées. L'atteinte des voies respiratoires survient alors par voie hématogène, lorsque la bactérie migre depuis le site d'inoculation jusqu'aux poumons. La transmission aérienne, quant à elle, est plus complexe et implique l'aérosolisation de bactéries. Lors d'événements climatiques extrêmes, cette aérosolisation est probablement plus importante qu'en absence de ces phénomènes et peut donc conduire à l'inhalation de particules bactériennes (Currie and Jacups, 2003; Stewart, Smith and Hanson, 2017).

2.4 Le rôle de la latence dans l'environnement

Les phénomènes météorologiques extrêmes peuvent activer *B. pseudomallei* dans les régions où la bactérie est présente de manière latente dans l'environnement. L'étude de Yip et al. en 2015 illustre ce phénomène : après de fortes pluies et des inondations survenues en 2011 dans le centre de l'Australie, une région habituellement aride, six cas de mélioïdose ont été diagnostiqués.

Ces patients n'avaient pas voyagé dans une zone endémique, mais leur contamination a coïncidé avec les conditions météorologiques extrêmes.

Les isolats bactériens prélevés chez ces six patients ont été soumis à un typage de séquence multilocus (MLST), révélant que chaque isolat appartenait à un nouveau type de séquence unique. Par ailleurs, des échantillonnages de sols dans cette région centrale de l'Australie ont confirmé la présence endémique de *B. pseudomallei* dans plusieurs localités. Ces observations montrent que la bactérie peut survivre dans des environnements difficiles, voire désertiques, au-delà des zones traditionnellement reconnues comme endémiques, généralement associées aux régions tropicales humides.

Ainsi, la mélioïdose devrait être envisagée dans des zones non endémiques, notamment après des épisodes de conditions météorologiques exceptionnelles. Cette étude met en évidence la capacité de latence de *B. pseudomallei*, qui lui permet de persister dans des environnements hostiles une partie de l'année. Les fortes pluies et les inondations agissent comme des déclencheurs, favorisant sa réactivation et augmentant le risque de contamination (Yip et al., 2015).

3 L'expansion de *B. pseudomallei*

L'expansion de la mélioïdose dépend de trois facteurs clés :

- Climat favorable (précipitations et températures élevées) : ces éléments favorisent la croissance, la motilité et la tolérance au stress environnemental (latence possible en cas de conditions défavorables) (Kaestli et al., 2016).

Le GIEC prévoit une diminution probable des précipitations entre 20 et 40 degrés de latitude et une augmentation générale en dehors de cette zone. Cela signifie que les tropiques et les latitudes moyennes humides/déjà humides, recevront probablement plus de pluie aux dépens des zones arides et semi-arides subtropicales des latitudes moyennes. L'Asie du Sud, l'Asie de l'Est, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique de l'Ouest recevront plus de précipitations. Des événements météorologiques extrêmes plus intenses apporteront davantage de pluie dans toutes les zones, augmentant les possibilités d'exposition à *B. pseudomallei*. L'augmentation des précipitations maximales dans les tropiques augmentera encore le risque de mélioïdose tandis que l'augmentation des pluies en dehors des tropiques élargira les régions réceptives à *B. pseudomallei* (Field and Barros, 2014).

- Présence de la bactérie dans l'environnement : la bactérie peut se propager *via* toutes les sécrétions d'un individu ou un animal contaminé (urine, fèces, expectoration, sang). Le déplacement de populations est à prévoir à cause du réchauffement climatique. Le vent ne semble pas participer à la dispersion de *B. pseudomallei*, à l'inverse des cours d'eau (Limmathurotsakul et al., 2016).
- Environnement favorable à *B. pseudomallei* : avec les déplacements de population, de nouvelles zones d'agriculture vont être mises en place avec des sols de types anthrosol ou acrisol et favoriser le développement de *B. pseudomallei* (Limmathurotsakul et al., 2016; Ribolzi et al., 2016).

Les inondations dans les zones côtières seront plus importantes à cause de la montée des eaux et des activités humaines tel que la pêche et l'agriculture, détruisant les récifs coralliens et les mangroves. En plus d'apporter de l'eau ces inondations entraînent une augmentation de la salinité de l'eau favorable à *B. pseudomallei* (Limmathurotsakul et al., 2016).

Partie VII : Prévention et contrôle

Chapitre 1 : Mesures préventives

1 Stratégies de santé publiques

1.1 Prévention de la contamination par le sol et l'eau

Dans les pays où la mélioïdose est endémique, comme l'Australie et la Thaïlande, plusieurs recommandations de santé publique sont mises en place pour réduire le risque de contamination par *B. pseudomallei* :

- Évitement des contacts directs avec le sol et l'eau pendant la saison des pluies : port de chaussures et de gants imperméables, éviter de jardiner, couvrir les coupures et plaies avec des pansements imperméables.
- Prise d'une douche après avoir travaillé dans un endroit boueux.
- Port d'équipement de protection en cas de contact direct avec le sol et l'eau : bottes jusqu'aux genoux et gants en caoutchouc. Le port d'un masque est aussi recommandé lorsqu'on utilise un tuyau à haute pression.
- Consommation d'eau en bouteille ou bouillie (Limmathurotsakul et al., 2013; Queensland Government).

Cependant, la sensibilisation du public à la mélioïdose dans les pays tropicaux en développement reste limitée, et les mesures préventives ne sont pas toujours adoptées. Une étude menée auprès de 76 patients diabétiques en Thaïlande a révélé plusieurs obstacles majeurs à l'adoption des comportements de prévention recommandés.

Le manque de connaissances constitue un frein majeur : 95 % des participants interrogés n'avaient jamais entendu parler de la mélioïdose, alors qu'une étude précédente faisait état de 74 %, cette différence étant attribuée à un niveau d'éducation plus élevé et à un échantillon plus jeune dans l'étude antérieure. De plus, les croyances erronées sur les conséquences de la maladie sont répandues : la majorité des participants ne perçoit pas le risque lié à l'absence de mesures de protection, comme le port de bottes ou la consommation d'eau non traitée. Les contraintes de temps et le manque de volonté sont également des freins à l'adoption des comportements de prévention, reflétant un manque d'intention et d'objectifs clairs chez les patients. Par ailleurs, le contexte environnemental et les ressources disponibles influencent les comportements : le port de bottes est souvent jugé inconfortable en raison de la chaleur et de la difficulté de déplacement dans les rizières boueuses. Enfin, l'influence sociale joue un rôle important, les participants adoptent généralement les comportements de leur entourage, où le port d'équipements de protection est rare.

Pour surmonter ces obstacles, huit leviers d'action ont été proposés par les chercheurs :

- Éducation : sensibiliser *via* les professionnels de santé et les médias afin d'informer sur la gravité de la mélioïdose et l'importance des mesures de prévention.
- Persuasion : mettre en avant les bénéfices des comportements protecteurs.
- Incitation : encourager les populations grâce à des récompenses et des campagnes communautaires.

- Coercition : imposer certaines mesures préventives par des réglementations locales.
- Modélisation : utiliser des figures d'autorité et des témoignages pour promouvoir les bonnes pratiques.
- Réorganisation de l'environnement : proposer des équipements adaptés, comme des bottes plus confortables, et améliorer leur accessibilité.
- Formation : enseigner aux travailleurs agricoles l'utilisation correcte des équipements de protection.
- Facilitation : aider à la mise en œuvre des mesures par la distribution de matériel approprié.

Pour améliorer la prévention de la mélioïdose, une approche intégrée et multifactorielle est nécessaire, impliquant des actions conjointes des autorités sanitaires, des professionnels de santé et des communautés locales (Suntornsut et al., 2016).

1.2 Décontamination de l'eau

1.2.1 Bouillir l'eau et boire de l'eau en bouteille

Une minute d'ébullition à 100 °C est suffisante pour rendre l'eau potable en détruisant tous les micro-organismes, y compris *B. pseudomallei* (Institut Pasteur). Cette méthode de décontamination de l'eau est la plus accessible surtout dans les pays à faibles revenus.

1.2.2 Chloration de l'eau

B. pseudomallei est fréquemment retrouvée dans les sources d'approvisionnement en eau domestique non chlorée, en particulier dans les zones rurales du Territoire du Nord, en Australie. Une étude a révélé que 33 % des puits de forage (18 sur 55 échantillonnés) étaient positifs pour *B. pseudomallei* par culture. L'analyse de séquençage multilocus (MLST) a permis d'associer certains isolats cliniques aux bactéries retrouvées dans ces puits, soulignant ainsi le risque de contamination hydrique pour la population (Mayo et al., 2011).

L'ajout de produits chlorés, comme l'hypochlorite de sodium, permet de détruire les bactéries en endommageant leur membrane cellulaire et en perturbant leur métabolisme. En Australie, la chloration vise une concentration résiduelle de chlore de 1 ppm avec un temps de contact d'au moins 30 minutes.

Une étude a démontré que ce traitement réduit la charge bactérienne de *B. pseudomallei* de 2 à 3 log₁₀ et exerce un effet bactériostatique sur les cellules restantes. La majorité des bactéries sont détruites en 10 à 20 minutes, mais certaines cellules peuvent s'adapter ou survivre sous forme viable mais non cultivable (Howard and Inglis, 2003).

La chloration est efficace pour limiter la prolifération de *B. pseudomallei*, mais elle ne permet pas une éradication complète (99,99 %), notamment en présence de biofilms, de matière organique ou de protozoaires (Howard and Inglis, 2005).

1.2.3 Désinfection à la Monochloramine

La monochloramine est une alternative au chlore avec une meilleure pénétration dans les biofilms bactériens. À une concentration de 0,5 mg/L, elle peut réduire de 99,9999 % la charge bactérienne après 7 jours pour une population de 10⁶ UFC/mL de bactéries. Cependant, son efficacité est réduite en présence d'amibes, nécessitant alors des concentrations 100 fois supérieures pour assurer une désinfection adéquate (Howard and Inglis, 2005).

1.2.4 Irradiation aux UV

L'irradiation UV détruit l'ADN bactérien et empêche la réplication de *B. pseudomallei*. Ce traitement est une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas utiliser de chlore en raison de préoccupations liées au goût, aux sous-produits de chloration ou aux coûts d'entretien.

Une étude a évalué l'efficacité d'un système de stérilisation UV (365 nm, 230 V, 50 Hz, 5 L/min) installé dans un réseau domestique contaminé lié à deux cas cliniques de mélioïdose. Après installation du système, tous les échantillons d'eau prélevés en aval étaient négatifs en culture, indiquant une décontamination efficace (McRobb et al., 2013).

Cependant, l'irradiation UV est moins efficace que la chloration ou la monochloramine, en particulier pour les souches mucoïdes et en cas de forte charge bactérienne (Howard and Inglis, 2005).

L'association de plusieurs méthodes de désinfection (par exemple, chloration + UV ou monochloramine) est recommandée pour une élimination plus efficace de *B. pseudomallei* dans les systèmes d'approvisionnement en eau potable.

1.3 Prévention des facteurs de risques

Les facteurs de risque tels que le diabète, la consommation excessive d'alcool, les maladies pulmonaires chroniques et les maladies rénales chroniques augmentent considérablement le risque d'infection par *B. pseudomallei* et influencent la gravité de la mélioïdose. Il est donc essentiel d'informer de manière renforcée les personnes présentant ces facteurs de risque sur la maladie et les moyens de prévention disponibles.

Dans la région de Katherine, située dans le nord de l'Australie, la population indigène est particulièrement vulnérable en raison de la forte prévalence de maladies chroniques, des inégalités socio-économiques marquées et de l'éloignement géographique des services de santé. L'impact de la mélioïdose y est disproportionné, en particulier lors d'événements météorologiques extrêmes. Dans cette région, près de 75 % des cas de mélioïdose concernent les populations indigènes, dont plus de la moitié vivent dans des zones très isolées. Le diabète et la consommation excessive d'alcool sont des facteurs de risque majeurs dans cette population. En Australie, un faible statut socio-économique est directement associé à un risque accru de mélioïdose (Hodgetts et al., 2022).

Pour réduire l'incidence de la maladie, plusieurs stratégies de santé publique peuvent être mises en œuvre :

- Une meilleure prise en charge des maladies chroniques, en particulier le diabète, *via* un suivi médical régulier et un accès facilité aux soins.
- Des interventions ciblées pour lutter contre la consommation d'alcool, incluant des programmes de sensibilisation et de soutien mais aussi une réglementation renforcée.
- Des campagnes de sensibilisation adaptées aux communautés indigènes, notamment *via* des émissions de radio diffusées dans les langues locales avant chaque saison des pluies, afin d'informer sur les mesures préventives essentielles : comme le port de chaussures en extérieur et rester à l'intérieur en cas de précipitations.

Cependant, l'adoption de certaines recommandations, telles que le port de chaussures à l'extérieur ou le fait de rester à l'intérieur lors des précipitations, reste un défi en raison du manque de ressources et de la sensibilisation des individus.

Une approche intégrée et multifactorielle est donc nécessaire, impliquant une collaboration étroite entre les autorités sanitaires, les professionnels de santé et les communautés locales, afin de surmonter ces obstacles et d'améliorer la prévention de la mélioïdose (Suntornsut et al., 2016; Hodgetts et al., 2022).

1.4 Décontamination du sol

B. pseudomallei est une bactérie environnementale capable de persister et de survivre longtemps dans le sol, notamment dans les rizières et d'autres environnements tropicaux humides. La décontamination du sol est donc une mesure essentielle pour limiter la propagation de la mélioïdose et prévenir les infections humaines et animales.

1.4.1 Désinfection à l'oxyde de calcium (chaux vive)

L'oxyde de calcium, lorsqu'il est mélangé à l'eau, se transforme en hydroxyde de calcium, une base forte aux propriétés bactéricides. Lorsque sa concentration dépasse 10 %, il exerce une activité létale contre *B. pseudomallei* pendant 35 jours. De plus, une concentration de 40 % inhibe la croissance bactérienne pendant au moins six semaines. Pour garantir l'efficacité de cette méthode, il est essentiel de bien mélanger la chaux vive au sol, plutôt que de simplement la répandre en surface (Na-ngam et al., 2004).

Un cas concret d'application a été observé dans un parc zoologique en Thaïlande, où un chimpanzé a été diagnostiqué positif à la mélioïdose par histopathologie et culture bactérienne. L'environnement de l'animal s'est révélé contaminé par *B. pseudomallei*, nécessitant une décontamination pour prévenir la propagation de l'infection aux autres chimpanzés. Les animaux ont été temporairement déplacés de l'enclos contaminé pour permettre l'intervention.

La décontamination a consisté en l'application locale d'oxyde de calcium à 40 %, mélangé au sol jusqu'à une profondeur de 30 cm, puis laissé en place pendant un an. Les cultures de sol réalisées après 12 mois se sont révélées négatives, permettant la réintroduction des animaux sans apparition de signes cliniques compatibles avec la mélioïdose. Un suivi microbiologique du sol pendant un an après la réintroduction a confirmé l'absence de *B. pseudomallei*, indiquant une décontamination réussie. Toutefois, l'oxyde de calcium présente des inconvénients, notamment le durcissement du sol qui peut le rendre similaire à du béton, limitant son utilisation future pour l'agriculture. De plus, le risque de recontamination persiste, nécessitant une surveillance microbiologique régulière (Sommanustweechai et al., 2013).

1.4.2 Décontamination par le chitosane

Le chitosane est un biopolymère naturel dérivé de la chitine. Il possède une activité antimicrobienne à large spectre contre de nombreux micro-organismes. Son action repose sur l'endommagement de la membrane cellulaire bactérienne, entraînant une fuite de protéines, d'acides nucléiques et d'autres composants intracellulaires, conduisant ainsi à la destruction des cellules bactériennes.

Une étude a démontré que le chitosane à une concentration de 5 mg/mL est capable d'éliminer complètement *B. pseudomallei* en 24 heures, tandis qu'à une concentration de 2 mg/mL, il inhibe la croissance bactérienne d'environ 20 % sur la même période. Ces résultats suggèrent que le chitosane pourrait représenter une alternative (Kamjumhol, Chareonsudjai and Chareonsudjai, 2018).

1.5 Potentiel outil de bioterrorisme

B. pseudomallei est classée par le CDC comme agent biologique de catégorie B en raison de plusieurs caractéristiques préoccupantes, notamment sa létalité élevée, les difficultés liées au diagnostic et au traitement, en particulier dans les zones à faibles ressources. Cette bactérie présente également un potentiel important d'utilisation à des fins bioterroristes en raison de sa large disponibilité dans l'environnement naturel, de sa résistance intrinsèque à plusieurs classes d'antibiotiques, de l'absence de vaccin efficace, et de sa capacité à persister dans des conditions extrêmes. Par exemple, elle est capable de survivre jusqu'à 16 ans dans de l'eau distillée en entrant dans un état de cellule viable mais non cultivable.

Il est supposé que l'inhalation d'une forte concentration de *B. pseudomallei* pourrait entraîner une période d'incubation inférieure à sept jours, ce qui alimente les inquiétudes quant à une utilisation possible sous forme d'arme aérosolisée, ou par la contamination d'un réseau d'approvisionnement en eau. Néanmoins, *B. mallei*, l'agent responsable de la morve, une maladie mortelle chez les équidés et transmissible à l'Homme, est historiquement considérée comme plus efficace pour une utilisation par voie aérosol, et a fait l'objet de recherches plus poussées dans ce contexte (Dance, 2005; Gassie, Armstrong and Norton., 2020; Pumpuang et al., 2011).

2 Prévention en laboratoire :

2.1 Mesures de biosécurité

La manipulation de *B. pseudomallei* nécessite des mesures de biosécurité de niveau 3 (BSL-3), qui incluent :

- L'utilisation d'enceintes de sécurité biologique pour toutes les manipulations.
- Le port d'équipements de protection individuelle, incluant gants, blouse, et protection respiratoire.
- La formation spécifique et continue du personnel pour garantir la maîtrise des procédures de sécurité.
- L'utilisation de dispositifs hermétiques pour les centrifugeuses afin d'éviter la dispersion d'aérosols (Peacock et al., 2008).

2.2 Gestions des expositions accidentelles

En cas d'exposition accidentelle, une prise en charge immédiate est essentielle pour limiter les risques d'infection. La première étape consiste à laver abondamment la zone exposée avec de l'eau et un désinfectant cutané approprié. Il est impératif de signaler immédiatement l'incident au responsable de la biosécurité et de documenter les circonstances de l'exposition. Une évaluation des risques est ensuite réalisée pour déterminer si l'incident représente un risque faible ou élevé. L'évaluation prend en compte des facteurs tels que les antécédents médicaux de l'individu exposé, notamment les facteurs de risques.

Les expositions à risque élevées comprennent les blessures par objet tranchant contaminé, les morsures ou griffures d'animaux de laboratoire infectés, les éclaboussures ayant entraîné une contamination des muqueuses et l'exposition à un aérosol hors de l'enceinte de sécurité biologique. Dans de telles situations, la mise en place immédiate d'une prophylaxie post-exposition (PEP) est recommandée.

La PEP repose sur l'administration de TMP-SMX pendant 21 jours. En cas d'intolérance, des alternatives telles que la doxycycline ou l'amoxicilline-acide clavulanique peuvent être envisagées. La surveillance post-exposition inclut un suivi biquotidien de la température corporelle pendant la durée du traitement et la réalisation de prélèvements sérologiques aux semaines 1, 2, 4 et 6 afin de détecter une éventuelle séroconversion. Toute apparition de symptômes évocateurs doit conduire à des investigations cliniques approfondies et à une adaptation du traitement.

En revanche, certaines expositions accidentelles sont considérées comme à faible risque et ne nécessitent pas nécessairement une PEP. Parmi ces situations figurent l'ouverture accidentelle d'une boîte de Petri contenant *B. pseudomallei* en dehors d'une enceinte de sécurité, le fait de sentir une boîte de culture sans contact direct, ou encore la contamination de la peau intacte avec la bactérie. De même, les éclaboussures sur des gants ou des vêtements de protection, ainsi que le déversement de petits volumes de culture liquide à l'intérieur d'une enceinte de sécurité biologique sont considérés comme des incidents à faible risque. Pour ces situations, une simple surveillance post-exposition est souvent suffisante, sauf en présence de facteurs de risque individuels connus.

Si une séroconversion est détectée en l'absence de symptômes, un traitement antibiotique prolongé de 12 semaines est recommandé afin de prévenir toute progression de la maladie. Pour les cas confirmés d'infection, un protocole intensif intraveineux est requis (ceftazidime ou méropénem), suivie d'une phase d'éradication orale (TMP-SMX) (Peacock et al., 2008).

Une étude sur des modèles murins montre que la PEP peut retarder l'apparition de la maladie, mais ne garantit pas son éradication complète. La PEP permet de prévenir la mélioïdose aiguë, mais des rechutes ou des infections latentes peuvent survenir ultérieurement (Barnes et al., 2013).

Bien que *B. pseudomallei* soit classé comme agent pathogène de catégorie 3, les cas de mélioïdose acquise en laboratoire sont rares et généralement associés à des lacunes majeures dans les protocoles de sécurité. De plus certains laboratoires manipulent *B. pseudomallei* sans autant de mesures de biosécurité et les cas d'infection acquise sont rares. Le risque réel d'infection à *B. pseudomallei* semble relativement faible et permet de réévaluer les risques et la PEP qui peut elle-même engendrer des effets secondaires non négligeables (Dance, Limmathurotsakul and Currie, 2017)

3 Prévention chez les animaux

À ce jour, il n'existe aucune recommandation officielle spécifique pour la prévention de la mélioïdose chez les animaux. La principale mesure repose sur l'éloignement des animaux des sources potentielles de contamination, notamment les sols et les eaux contaminées.

L'hygiène de l'eau est une mesure essentielle, similaire à celles adoptées pour les humains. Toutefois, la chloration de l'eau destinée aux abreuvoirs peut être moins efficace en raison de la charge élevée en matières organiques, qui réduit l'efficacité du désinfectant. Il est donc crucial de veiller à la qualité de l'eau consommée par les animaux en utilisant des méthodes de traitement adaptées aux environnements agricoles (Choy et al., 2000; Sim et al., 2018; Sprague and Neubauer, 2004).

Le contrôle de l'accès au sol constitue également un levier important de prévention. Les animaux peuvent être élevés sans contact direct avec le sol en utilisant des installations surélevées, telles que des lattes de bois, des sols en béton ou pavés (Choy et al., 2000; Sim et al., 2018; Sprague and Neubauer, 2004).

Ces environnements permettent un nettoyage et une désinfection réguliers, réduisant ainsi les risques d'exposition à *B. pseudomallei*. L'élevage hors-sol en milieu confiné s'avère plus efficace pour limiter la propagation de la bactérie, contrairement aux systèmes pastoraux nomades qui dépendent des pâturages et exposent davantage les animaux au risque d'infection (Choy et al., 2000; Sim et al., 2018; Sprague and Neubauer, 2004).

Le contrôle sanitaire des produits d'origine animale joue un rôle crucial dans la prévention de la transmission de *B. pseudomallei* à l'Homme. Le lait de chèvre et de vache est systématiquement pasteurisé pour éliminer les agents pathogènes comme *B. pseudomallei*. De plus, les carcasses animales suspectées d'infection sont identifiées lors des inspections sanitaires à l'abattoir *via* la présence d'abcès. De plus les techniciens de contrôle réalisent régulièrement des cultures microbiologiques afin de détecter la présence de pathogènes. Ces mesures de contrôle strictes permettent de réduire considérablement le risque de transmission de la bactérie par la consommation de viande contaminée (Choy et al., 2000; Sim et al., 2018; Sprague and Neubauer, 2004).

En raison du risque de contamination de l'environnement et de transmission à l'Homme, le traitement de la mélioïdose chez les animaux n'est généralement pas recommandé. De plus, cette décision vise à préserver l'efficacité des antibiotiques destinés à un usage humain et à limiter le développement de résistances antimicrobiennes.

Enfin, la prévention de la transmission à l'Homme repose sur le respect des règles d'hygiène de base par les professionnels en contact avec les animaux, tels que les vétérinaires, les éleveurs, le personnel des abattoirs et les soigneurs animaliers.

Chapitre 2 : Perspectives

1 Réduction de la mortalité et amélioration du diagnostic

La réduction de la mortalité liée à la mélioïdose repose principalement sur un diagnostic précoce et une prise en charge médicale adaptée, incluant des soins intensifs de haute qualité. L'expérience de l'hôpital de Darwin en Australie illustre cette amélioration, où le taux de mortalité est passé de 30 % à 6 % au cours des 30 années d'une étude rétrospective (Currie et al., 2021). L'amélioration des infrastructures hospitalières et des capacités de prise en charge pourrait considérablement réduire la mortalité dans les régions endémiques, notamment en Thaïlande, où le taux de mortalité reste encore élevé.

L'accès au diagnostic de laboratoire constitue un défi majeur, entraînant des retards dans le traitement et contribuant à une sous-estimation de la charge mondiale de la mélioïdose. À ce jour, la mise en œuvre de tests de diagnostic rapides, en complément de la culture microbiologique, devrait être intégrée systématiquement dans les protocoles de diagnostic de routine pour garantir une détection précoce et un traitement efficace.

2 Développement d'un vaccin

Le développement d'un vaccin contre la mélioïdose est motivé par des enjeux de santé publique pour protéger les populations vivant en zone endémique, en particulier les personnes présentant des facteurs de risque, ainsi que par des préoccupations liées à la menace biologique que représente *B. pseudomallei*. À ce jour, aucun candidat vaccin n'a dépassé le stade des essais précliniques sur des modèles animaux.

2.1 Rapport coût-efficacité de la vaccination contre la mélioïdose

Une étude a évalué l'impact potentiel, la rentabilité et la taille du marché des vaccins contre la mélioïdose en utilisant des modèles décisionnels stratifiés par âge et des données spécifiques à chaque pays. Ces modèles ont estimé les coûts nets et les bénéfices sanitaires de la vaccination en années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY). Quatre groupes cibles ont été identifiés en fonction des facteurs de risque : personnes de plus de 45 ans atteintes d'une maladie rénale chronique (MRC), personnes de plus de 45 ans atteintes de diabète, personnes de plus de 45 ans atteintes de diabète et/ou de MRC et toutes les personnes de plus de 45 ans.

Le modèle a supposé une efficacité vaccinale de 80 %, une durée de protection de 5 ans et un coût du vaccin compris entre 10,20 \$ et 338,20 \$ par dose.

Les résultats indiquent que la vaccination serait rentable dans 61 des 83 pays endémiques, en se basant sur un seuil de coût-efficacité inférieur au PIB par habitant. La vaccination pourrait permettre de prévenir environ 8 300 cas et 4 400 décès par cohorte d'âge vaccinée, d'éviter la perte de 68 000 QALY, pour un coût total estimé à 59,6 millions de dollars.

La stratégie la plus rentable est celle ciblant les diabétiques de plus de 45 ans, représentant un marché potentiel de 268 millions de dollars par an, au prix seuil rentable dans chaque pays. Cependant, des défis subsistent, notamment le manque de données épidémiologiques précises, les coûts de production et les disparités dans les politiques de santé publique (Luangasanatip et al., 2019).

2.2 Les vaccins candidats

2.2.1 Vaccins atténués

Les vaccins atténués contiennent des souches bactériennes modifiées pour induire une réponse immunitaire efficace sans provoquer de maladie grave. Ces vaccins offrent généralement une protection durable, mais leur utilisation chez les immunodéprimés est limitée.

Pour *B. pseudomallei*, plusieurs mutants atténués ont été développés. Cependant, l'efficacité de la protection semble dépendre de la voie d'administration, qui doit correspondre à celle de l'infection.

Le principal défi de ces vaccins est le risque de réversion à la virulence, bien que ce risque puisse être réduit en introduisant plusieurs mutations génétiques. De plus, les mutants atténués pourraient établir des infections latentes, rendant leur utilisation risquée, notamment chez les personnes immunodéprimées. Leur mise sur le marché nécessiterait des preuves solides de leur innocuité (Peacock et al., 2012; Titball et al., 2017).

2.2.2 Vaccin à cellules entières inactivées

Ces vaccins contiennent des bactéries entières tuées, offrant une large gamme d'antigènes au système immunitaire. Ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants atténués et nécessitent généralement plusieurs doses.

Certains inconvénients incluent : la perte de certaines protéines clés lors de la culture in vitro, réduisant l'efficacité du vaccin et les effets secondaires potentiels, notamment une réponse inflammatoire due à la présence de LPS. Cependant, le LPS de *B. pseudomallei* est moins pyrogène que celui d'autres bactéries.

Une approche améliorée consiste à utiliser les vésicules de membrane externe (appelées OMVs), qui contiennent des lipides, polysaccharides et protéines membranaires, induisant une protection significative contre l'infection par aérosol chez les souris, et s'étant révélées sûres et immunogènes chez les primates non humains (Peacock et al., 2012; Titball et al., 2017).

2.2.3 Vaccin à sous unités

Les vaccins sous-unitaires contiennent des fragments purifiés de la bactérie, tels que des protéines ou des polysaccharides, déclenchant une réponse immunitaire sans exposer l'organisme à l'agent pathogène entier. Ils offrent une meilleure sécurité et reproductibilité, mais leur efficacité peut varier selon les antigènes sélectionnés : le LPS, le polysaccharide capsulaire et des protéines membranaires (Omp85, Hcp2).

Toutefois, plusieurs défis demeurent notamment l'absence d'antigène unique conférant une protection complète et l'ajout d'adjuvant presque obligatoire pour renforcer la réponse immunitaire.

Les vaccins glycoconjugués, combinant plusieurs antigènes comme des polysaccharides et des protéines, ont montré une amélioration de la réponse immunitaire dans des modèles murins et de lapins (Peacock et al., 2012; Titball et al., 2017).

2.2.4 Vaccins à ADN nu et à cellules dendritiques

Les vaccins à ADN utilisent des plasmides codant pour des antigènes spécifiques de *B. pseudomallei*, tels que la protéine flagellaire (fliC). Ces vaccins ont montré des niveaux de protection modestes chez la souris, mais leur efficacité chez l'Homme reste limitée.

Les vaccins à cellules dendritiques est principalement utilisé pour lutter contre les cellules cancéreuses. Les cellules dendritiques sont stimulées par des cellules de *B. pseudomallei* tuées par la chaleur et stimulent ensuite le système immunitaire.

2.3 Critères de choix d'un vaccin

Un vaccin contre la mélioïdose doit répondre à plusieurs critères essentiels, notamment :

- Fournir une protection stérilisante à long terme (avant toute infection, le système immunitaire élimine l'agent infectieux) : jusqu'à présent, aucun vaccin n'a réussi à induire une immunité stérilisante, mais une réduction de la gravité de la maladie pourrait déjà représenter un progrès significatif. En effet une réponse immunitaire complète implique à la fois la réponse à médiation cellulaire et humorale (induction de cellule T cytotoxique et anticorps)
- Être efficace contre diverses souches et voies d'exposition.
- Ne pas induire d'infections latentes.
- Être accessible et abordable pour les pays endémiques.

Les vaccins conçus pour la défense biologique pourraient être utilisés dans les zones endémiques, mais ils ciblent principalement les individus en bonne santé exposés par inhalation, alors que la transmission naturelle concerne majoritairement les populations vulnérables présentant des facteurs de risques contaminées par voie transcutanée, orale ou respiratoire.

Actuellement, il existe un manque important de standardisation concernant les souches bactériennes utilisées, les doses testées, les modèles animaux, les voies d'inoculation et la durée du suivi, ce qui complique la comparaison de l'efficacité des vaccins candidats. Des recherches supplémentaires sont nécessaires, notamment une évaluation comparative rigoureuse des différents vaccins dans des modèles murins bien caractérisés. Le Steering Group on Melioidosis Vaccine Development (SGMVD) a proposé la mise en place de protocoles standardisés afin d'identifier les vaccins les plus prometteurs et sûrs parmi ceux développés sur des modèles animaux (murins), en passant par des essais sur des primates non humains, pour ensuite progresser vers les essais cliniques chez l'Homme.

À ce jour, la prévention demeure la stratégie essentielle pour lutter contre la mélioïdose, en raison de l'absence d'un vaccin approuvé et disponible à grande échelle (Peacock et al., 2012; Titball et al., 2017).

3 Approche One Health

L'approche One Health prend en compte les liens étroits et complexes entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement, dans une vision globale et intégrée des enjeux sanitaires. Elle repose sur une collaboration interdisciplinaire visant à améliorer la santé des personnes, des animaux et des écosystèmes.

La mélioïdose illustre parfaitement ce concept, car *B. pseudomallei*, présente dans le sol et l'eau, peut contaminer aussi bien l'Homme que les animaux par différentes voies. Cette maladie est souvent sous-estimée dans de nombreuses zones endémiques et le réchauffement climatique pourrait favoriser son expansion vers de nouvelles régions.

Pour améliorer la prévention et la prise en charge de la mélioïdose, une collaboration étroite entre experts de divers domaines est essentielle : professionnels de santé humaine et vétérinaire, écologistes, chercheurs, décideurs politiques, forces de l'ordre et communautés locales.

Une coordination efficace de leurs actions permettrait de réduire la morbidité et la mortalité liées à cette infection dans le monde.

3.1 Déclaration obligatoire et surveillance

Dans certains pays, la mélioïdose est une maladie à déclaration obligatoire, ce qui permet d'évaluer son incidence, de détecter rapidement les épidémies et d'identifier les populations à risque. La mise en place de cette réglementation dépend des décideurs politiques et des professionnels de santé qui doivent signaler les cas.

La surveillance de *B. pseudomallei* à travers les abattoirs est une méthode précieuse pour estimer l'incidence de la mélioïdose et identifier les zones à risque. Certains pays considèrent le bétail comme des sentinelles de la maladie.

Par exemple, en Iran, une étude menée dans six abattoirs a analysé 97 échantillons d'abcès hépatiques et pulmonaires prélevés sur des ruminants. Les échantillons ont été examinés par PCR (gène de l'ARN 23S ribosomal) et PCR en temps réel (TTS1), ainsi que par des cultures microbiologiques et des tests biochimiques. Les résultats ont montré que 15 % des échantillons étaient positifs par PCR 23S, mais aucun isolat de *B. pseudomallei* n'a été identifié de manière concluante, suggérant une absence potentielle de la maladie dans la région ou une prévalence très faible de celle-ci (Mosavari et al., 2024).

À Singapour, les services de sécurité alimentaire effectuent des inspections post-mortem sur les porcs importés à l'abattoir, comprenant des contrôles visuels, des palpations et des incisions si nécessaire. Les carcasses présentant des abcès sont soumises à des analyses microbiologiques, incluant la recherche de *B. pseudomallei*. Entre 2008 et 2016, 20 % des échantillons analysés (341 sur 1 696) se sont révélés positifs. Bien que le risque de transmission à l'Homme soit minime grâce à la saisie des carcasses contaminées, cette méthode de surveillance permet de suivre la présence de la bactérie dans la chaîne alimentaire (Sim et al., 2018).

L'utilisation des abattoirs comme outil de surveillance offre l'avantage de détecter d'éventuelles infections sans nécessiter d'échantillonnages à grande échelle, permettant ainsi un suivi régulier de la situation sanitaire.

La surveillance environnementale repose sur des prélèvements d'échantillons de sol et d'eau afin de détecter la présence de *B. pseudomallei*. Toutefois, cette approche est principalement utilisée dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques pour retracer la source d'une infection chez un individu ou un animal, plutôt que comme un système de prévention systématique. L'isolement de la bactérie à partir de l'environnement reste un processus complexe en raison de sa capacité à survivre dans diverses conditions et à se trouver en faible concentration, rendant sa détection difficile (Sim et al., 2018).

Pour garantir une surveillance efficace, il est indispensable que les professionnels de santé humaine et vétérinaire, ainsi que les techniciens de laboratoire, soient correctement formés et sensibilisés à l'identification de *B. pseudomallei* et aux protocoles de diagnostic appropriés. Par ailleurs, le rôle des autorités sanitaires est crucial pour établir des obligations réglementaires, accorder les autorisations nécessaires et mobiliser les ressources financières indispensables à la mise en œuvre de programmes de surveillance durables et efficaces.

3.2 Gestion des antibiotiques

L'approche *One Health* s'applique également à la gestion des antibiotiques. Afin de limiter l'émergence de résistances, leur utilisation peut être restreinte en médecine vétérinaire pour privilégier leur accès à la médecine humaine. Cette politique vise à préserver l'efficacité des traitements disponibles contre la mélioïdose et à éviter une propagation accrue de souches résistantes.

4 Une maladie tropicale négligée (MTN)

La mélioïdose n'est pas officiellement reconnue comme une maladie tropicale négligée (MTN), bien qu'elle soit largement sous-estimée dans les pays à revenus faibles et intermédiaires, en raison d'un manque de connaissances et de sensibilisation parmi les médecins et les personnels de laboratoire. Cette maladie, qui présente un taux de mortalité élevé, touche principalement les populations présentant des facteurs de risque tels que le diabète ou les maladies chroniques, des affections également très répandues dans ces pays (Savelkoel et al., 2022).

Malgré l'absence de reconnaissance officielle par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la mélioïdose est classée comme une menace biologique de catégorie B par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en raison de son potentiel d'utilisation à des fins bioterroristes. De plus, elle est soumise à déclaration obligatoire dans certains pays.

De nombreux scientifiques plaident en faveur de la reconnaissance de la mélioïdose par l'OMS en tant que MTN. Cette reconnaissance permettrait aux États membres et aux organisations non gouvernementales (ONG) de mettre en place des programmes ciblés dans les pays endémiques afin de mieux prévenir et contrôler cette maladie.

En 2016, les investissements mondiaux dans la recherche et le développement sur la mélioïdose, hors cadre de la biodéfense, ont été estimés à moins de 4 millions de dollars US. À titre de comparaison, des maladies présentant une charge de morbidité similaire ou même inférieure ont bénéficié d'investissements nettement plus importants, avec 788 millions de dollars pour la dengue et 283 millions pour les infections par les nématodes intestinaux. Le classement de *B. pseudomallei* en tant que menace biologique potentielle aux États-Unis a cependant permis un investissement supplémentaire dans la recherche sur la mélioïdose, contribuant ainsi à des avancées significatives, bien que principalement dans les pays à revenus élevés.

Si la mélioïdose était reconnue comme une MTN, elle bénéficierait de financements accrus pour la recherche, d'une sensibilisation renforcée et d'un meilleur accès aux mesures de prévention et de prise en charge, en particulier pour les populations à risque. Cette classification permettrait également d'intégrer plus efficacement la lutte contre la mélioïdose dans les stratégies de santé publique mondiales, réduisant ainsi son impact socio-économique et sanitaire à long terme.

Bien que l'OMS n'ait pas encore pris de mesures officielles, plusieurs pays se mobilisent de manière indépendante en organisant des ateliers et des congrès dédiés à la mélioïdose. Le réseau international sur la mélioïdose, réunissant des scientifiques du monde entier, joue un rôle crucial dans la sensibilisation en organisant des événements nationaux et internationaux et en encourageant les collaborations de recherche pour mieux comprendre et combattre la maladie (Savelkoel et al., 2022).

Conclusion

Burkholderia pseudomallei est une bactérie environnementale particulièrement résistante, capable de survivre dans des conditions extrêmes. Le réchauffement climatique, en favorisant l'élévation des températures et l'augmentation des précipitations, crée des conditions idéales pour son expansion et sa prolifération vers de nouvelles zones géographiques. Cela rend probable une augmentation des cas de mélioïdose dans des régions jusqu'alors non endémiques.

La mélioïdose est une maladie infectieuse grave, en particulier chez les personnes présentant des facteurs de risque tels que le diabète, l'alcoolisme ou les maladies chroniques. Elle est encore souvent sous-diagnostiquée, du fait de la méconnaissance des populations en zone endémiques et des difficultés à trouver des outils diagnostiques rapides et fiables. Cette difficulté de détection retarde la prise en charge et contribue à une mortalité élevée, notamment dans les régions où l'accès aux soins est limité.

Un diagnostic précoce est donc essentiel pour améliorer le pronostic. Si la culture bactérienne reste la méthode de référence, le développement de tests rapides fiables représente une avancée importante.

À ce jour, la prévention constitue le principal levier d'action face à la propagation de *B. pseudomallei*. Une approche intégrée de type "One Health" apparaît indispensable : elle implique une collaboration étroite entre professionnels de santé humaine, vétérinaires, chercheurs, acteurs politiques et environnementaux, afin de surveiller l'évolution épidémiologique du pathogène, protéger les populations les plus exposées et favoriser le développement d'un vaccin adapté.

Ce travail de thèse vétérinaire contribue à une meilleure compréhension des enjeux liés à la mélioïdose et à la menace émergente que représente *B. pseudomallei*.

Bibliographie

- Achana, V., Silpapojakul, K., Thininta, W., & Kalnaowakul, S. (1985). Acute *Pseudomonas pseudomallei* pneumonia and septicemia following aspiration of contaminated water : A case report. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 16(3), 500-504.
- Alexander, A. D., Huxsoll, D. L., Warner, A. R., Shepler, V., & Dorsey, A. (1970). Serological diagnosis of human melioidosis with indirect hemagglutination and complement fixation tests. *Applied Microbiology*, 20(5), 825-833. <https://doi.org/10.1128/am.20.5.825-833.1970>
- Anunnatsiri, S., Chetchotisakd, P., & Kularbkaew, C. (2008). Mycotic aneurysm in Northeast Thailand : The importance of *Burkholderia pseudomallei* as a causative pathogen. *Clinical Infectious Diseases: Clinical Infectious Diseases*, 47(11), 1436-1439. <https://doi.org/10.1086/592975>
- Anuntagool, N., Naigowit, P., Petkanchanapong, V., Aramsri, P., Panichakul, T., & Sirisinha, S. (2000). Monoclonal antibody-based rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* in blood culture fluid from patients with community-acquired septicaemia. *Journal of Medical Microbiology*, 49(12), 1075-1078. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-12-1075>
- Armstrong, P. K., Anstey, N. M., Kelly, P. M., Currie, B. J., Martins, N., Dasari, P., & Krause, V. (2005). Seroprevalence of *Burkholderia pseudomallei* in East Timorese refugees : Implications for healthcare in East Timor. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 36(6), 1496-1502.
- Ashdown, L. R. (1979). An improved screening technique for isolation of *Pseudomonas pseudomallei* from clinical specimens. *Pathology*, 11(2), 293-297. <https://doi.org/10.3109/00313027909061954>
- Ashdown, L. R. (1987). Indirect haemagglutination test for melioidosis. *Medical Journal of Australia*, 147(7), 364-365. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1987.tb133542.x>
- Aunkham, A., Schulte, A., Winterhalter, M., & Suginta, W. (2014). Porin Involvement in Cephalosporin and Carbapenem Resistance of *Burkholderia pseudomallei*. *PLoS ONE*, 9(5), e95918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095918>
- Baker, A. L., & Warner, J. M. (2016). *Burkholderia pseudomallei* is frequently detected in groundwater that discharges to major watercourses in northern Australia. *Folia Microbiologica*, 61(4), 301-305. <https://doi.org/10.1007/s12223-015-0438-3>
- Ballester, J., Quijal-Zamorano, M., Méndez Turrubiates, R. F., Pegenaute, F., Herrmann, F. R., Robine, J. M., Basagaña, X., Tonne, C., Antó, J. M., & Achebak, H. (2023). Heat-related mortality in Europe during the summer of 2022. *Nature Medicine*, 29(7), 1857-1866. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02419-z>
- Barnes, K. B., Steward, J., Thwaite, J. E., Lever, M. S., Davies, C. H., Armstrong, S. J., Laws, T. R., Roughley, N., Harding, S. V., Atkins, T. P., Simpson, A. J. H., & Atkins, H. S. (2013). Trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) prophylaxis is effective against acute murine inhalational melioidosis and glanders. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 41(6), 552-557. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.02.007>

Battisti, D. S., & Naylor, R. L. (2009). Historical warnings of future food insecurity with unprecedented seasonal heat. *Science* (New York, N.Y.), 323(5911), 240-244. <https://doi.org/10.1126/science.1164363>

Bayoh, M. N., & Lindsay, S. W. (2003). Effect of temperature on the development of the aquatic stages of *Anopheles gambiae sensu stricto* (Diptera : Culicidae). *Bulletin of Entomological Research*, 93(5), 375-381. <https://doi.org/10.1079/ber2003259>

Bezirtzoglou, C., Dekas, K., & Charvalos, E. (2011). Climate changes, environment and infection: Facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe*, 17(6), 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.016>

Birnie, E., Biemond, J. J., & Wiersinga, W. J. (2022). Drivers of melioidosis endemicity : Epidemiological transition, zoonosis, and climate change. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 35(3), 196-204. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000827>

Birnie, E., Savelkoel, J., Reubsaet, F., Roelofs, J. J. T. H., Soetekouw, R., Kolkman, S., Cremers, A. L., Grobusch, M. P., Notermans, D. W., Wiersinga, W. J., & Dutch Melioidosis Study Group. (2019). Melioidosis in travelers : An analysis of Dutch melioidosis registry data 1985-2018. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 32, 101461. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.017>

Birnie, E., Virk, H. S., Savelkoel, J., Spijker, R., Bertherat, E., Dance, D. A. B., Limmathurotsakul, D., Devleeschauwer, B., Haagsma, J. A., & Wiersinga, W. J. (2019). Global burden of melioidosis, 2015 : A systematic review and data synthesis. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(8), 892-902. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30157-4)

Bodilsen, J., Vammen, S., Fuursted, K., & Hjort, U. (2014). Mycotic aneurysm caused by *Burkholderia pseudomallei* in a previously healthy returning traveller. *BMJ Case Reports*, 2014, bcr2013202824. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202824>

Burivong, W., Soodchuen, S., Maroongroge, P., Upapan, P., & Leelasithorn, V. (2017). Radiographic Manifestations of Melioidosis : A Multi-organ Review. *Medical Research Archives*, 5(3). <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/1098>

Burivong, W., Wu, X., Saenkote, W., & Stern, E. J. (2012). Thoracic Radiologic Manifestations of Melioidosis. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 41(6), 199-209. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2012.01.001>

Bzdyl, N. M., Moran, C. L., Bendo, J., & Sarkar-Tyson, M. (2022). Pathogenicity and virulence of *Burkholderia pseudomallei*. *Virulence*, 13(1), 1945-1965. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2139063>

Chaichana, P., Jenjaroen, K., Amornchai, P., Chumseng, S., Langla, S., Rongkard, P., Sumonwiriya, M., Jeeyapant, A., Chantratita, N., Teparrukkul, P., Limmathurotsakul, D., Day, N. P. J., Wuthiekanun, V., & Dunachie, S. J. (2018). Antibodies in Melioidosis : The Role of the Indirect Hemagglutination Assay in Evaluating Patients and Exposed Populations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(6), 1378-1385. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0998>

Chan, Y. Y., Ong, Y. M., & Chua, K. L. (2007). Synergistic Interaction between Phenothiazines and Antimicrobial Agents against *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(2), 623-630. <https://doi.org/10.1128/AAC.01033-06>

Chan, Y. Y., Tan, T. M. C., Ong, Y. M., & Chua, K. L. (2004). BpeAB-OprB, a multidrug efflux pump in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(4), 1128-1135. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.4.1128-1135.2004>

Chantratita, N., Rholl, D. A., Sim, B., Wuthiekanun, V., Limmathurotsakul, D., Amornchai, P., Thanwisai, A., Chua, H. H., Ooi, W. F., Holden, M. T. G., Day, N. P., Tan, P., Schweizer, H. P., & Peacock, S. J. (2011). Antimicrobial resistance to ceftazidime involving loss of penicillin-binding protein 3 in *Burkholderia pseudomallei*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(41), 17165-17170. <https://doi.org/10.1073/pnas.1111020108>

Chantratita, N., Tandhavanant, S., Wongsuvan, G., Wuthiekanun, V., Teerawattanasook, N., Day, N. P. J., Limmathurotsakul, D., & Peacock, S. J. (2013). Rapid detection of *Burkholderia pseudomallei* in blood cultures using a monoclonal antibody-based immunofluorescent assay. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5), 971-972. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0212>

Chantratita, N., Wuthiekanun, V., Boonbumrung, K., TiyaWisutsri, R., Vesaratchavest, M., Limmathurotsakul, D., Chierakul, W., Wongratanacheewin, S., Pukritiyakamee, S., White, N. J., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2007). Biological Relevance of Colony Morphology and Phenotypic Switching by *Burkholderia pseudomallei*. *Journal of Bacteriology*, 189(3), 807-817. <https://doi.org/10.1128/jb.01258-06>

Chantratita, N., Wuthiekanun, V., Thanwisai, A., Limmathurotsakul, D., Cheng, A. C., Chierakul, W., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2007). Accuracy of enzyme-linked immunosorbent assay using crude and purified antigens for serodiagnosis of melioidosis. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, 14(1), 110-113. <https://doi.org/10.1128/CVI.00289-06>

Charnley, G. E. C., Kelman, I., & Murray, K. A. (2022). Drought-related cholera outbreaks in Africa and the implications for climate change: A narrative review. *Pathogens and Global Health*, 116(1), 3-12. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1981716>

Chen, P.-S., Chen, Y.-S., Lin, H.-H., Liu, P.-J., Ni, W.-F., Hsueh, P.-T., Liang, S.-H., Chen, C., & Chen, Y.-L. (2015). Airborne Transmission of Melioidosis to Humans from Environmental Aerosols Contaminated with *B. pseudomallei*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(6), e0003834. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003834>

Cheng, A. C., & Currie, B. J. (2005). Melioidosis : Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(2), 383-416. <https://doi.org/10.1128/cmr.18.2.383-416.2005>

Cheng, A. C., Limmathurotsakul, D., Chierakul, W., Getchalarat, N., Wuthiekanun, V., Stephens, D. P., Day, N. P. J., White, N. J., Chaowagul, W., Currie, B. J., & Peacock, S. J. (2007). A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(3), 308-314. <https://doi.org/10.1086/519261>

Cheng, A. C., O'Brien, M., Freeman, K., Lum, G., & Currie, B. J. (2006). Indirect hemagglutination assay in patients with melioidosis in northern. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(2), 330-334. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.74.330>

Cheng, A. C., Stephens, D. P., Anstey, N. M., & Currie, B. J. (2004). Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 38(1), 32-37. <https://doi.org/10.1086/380456>

Cheng, A. C., West, T. E., Limmathurotsakul, D., & Peacock, S. J. (2008). Strategies to reduce mortality from bacterial sepsis in adults in developing countries. *PLoS Medicine*, 5(8), e175. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050175>

Cheng, A. C., Wuthiekanun, V., Limmathurotsakul, D., Wongsuvan, G., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2006). Role of Selective and Nonselective Media for Isolation of *Burkholderia pseudomallei* from Throat Swabs of Patients with Melioidosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(6), 2316-2316. <https://doi.org/10.1128/jcm.00231-06>

Chetchotisakd, P., Chierakul, W., Chaowagul, W., Anunnatsiri, S., Phimda, K., Mootsikapun, P., Chaisuksant, S., Pilaikul, J., Thinkhamrop, B., Phiphitaporn, S., Sussaengrat, W., Toondee, C., Wongrattanacheewin, S., Wuthiekanun, V., Chantratita, N., Thaipadungpanit, J., Day, N. P., Limmathurotsakul, D., & Peacock, S. J. (2014). Trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-sulfamethoxazole plus doxycycline as oral eradication treatment for melioidosis (MERTH): A multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 383(9919), 807-814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61951-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61951-0)

Chewapreecha, C., Holden, M. T. G., Vehkala, M., Välimäki, N., Yang, Z., Harris, S. R., Mather, A. E., Tuanyok, A., De Smet, B., Le Hello, S., Bizet, C., Mayo, M., Wuthiekanun, V., Limmathurotsakul, D., Phetsouvanh, R., Spratt, B. G., Corander, J., Keim, P., Dougan, G., ... Peacock, S. J. (2017). Global and regional dissemination and evolution of *Burkholderia pseudomallei*. *Nature Microbiology*, 2(4), 1-8. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.263>

Chierakul, W., Anunnatsiri, S., Short, J. M., Maharjan, B., Mootsikapun, P., Simpson, A. J. H., Limmathurotsakul, D., Cheng, A. C., Stepniewska, K., Newton, P. N., Chaowagul, W., White, N. J., Peacock, S. J., Day, N. P., & Chetchotisakd, P. (2005). Two randomized controlled trials of ceftazidime alone versus ceftazidime in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of severe melioidosis. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(8), 1105-1113. <https://doi.org/10.1086/444456>

Chierakul, W., Winothai, W., Wattanawaitunechai, C., Wuthiekanun, V., Rugtaengan, T., Rattanalertnavee, J., Jitpratoom, P., Chaowagul, W., Singhasivanon, P., White, N. J., Day, N. P., & Peacock, S. J. (2005). Melioidosis in 6 Tsunami Survivors in Southern Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, 41(7), 982-990. <https://doi.org/10.1086/432942>

Chowdhury, F. R., Nur, Z., Hassan, N., von Seidlein, L., & Dunachie, S. (2017). Pandemics, pathogenicity and changing molecular epidemiology of cholera in the era of global warming. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0185-1>

Choy, J. L., Mayo, M., Janmaat, A., & Currie, B. J. (2000). Animal melioidosis in Australia. *Acta Tropica*, 74(2), 153-158. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(99\)00065-0](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(99)00065-0)

Clayton, A. J., Lisella, R. S., & Martin, D. G. (1973). Melioidosis : A serological survey in military personnel. *Military Medicine*, 138(1), 24-26. <https://doi.org/10.1093/milmed/138.1.24>

Crowe, A., McMahon, N., Currie, B. J., & Baird, R. W. (2014). Current antimicrobial susceptibility of first-episode melioidosis *Burkholderia pseudomallei* isolates from the Northern Territory, Australia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(2), 160-162. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.04.012>

Currie, B. J. (2015). Melioidosis : Evolving Concepts in Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(1), 111-125. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398389>

Currie, B. J., Dance, D. A. B., & Cheng, A. C. (2008). The global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis : An update. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102(Supplement_1), S1-S4. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(08\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(08)70002-6)

Currie, B. J., Fisher, D. A., Anstey, N. M., & Jacups, S. P. (2000). Melioidosis : Acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(3), 301-304. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(00\)90333-x](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(00)90333-x)

Currie, B. J., Fisher, D. A., Howard, D. M., & Burrow, J. N. (2000). Neurological melioidosis. *Acta Tropica*, 74(2-3), 145-151. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(99\)00064-9](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(99)00064-9)

Currie, B. J., Fisher, D. A., Howard, D. M., Burrow, J. N., Selvanayagam, S., Snelling, P. L., Anstey, N. M., & Mayo, M. J. (2000). The epidemiology of melioidosis in Australia and Papua New Guinea. *Acta Tropica*, 74(2-3), 121-127. [https://doi.org/10.1016/s0001-706x\(99\)00060-1](https://doi.org/10.1016/s0001-706x(99)00060-1)

Currie, B. J., & Jacups, S. P. (2003). Intensity of Rainfall and Severity of Melioidosis, Australia—Volume 9, Number 12—December 2003—Emerging Infectious Diseases journal—CDC. <https://doi.org/10.3201/eid0912.020750>

Currie, B. J., Jacups, S. P., Cheng, A. C., Fisher, D. A., Anstey, N. M., Huffam, S. E., & Krause, V. L. (2004). Melioidosis epidemiology and risk factors from a prospective whole-population study in northern Australia. *Tropical Medicine & International Health*, 9(11), 1167-1174. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2004.01328.x>

Currie, B. J., Mayo, M., Ward, L. M., Kaestli, M., Meumann, E. M., Webb, J. R., Woerle, C., Baird, R. W., Price, R. N., Marshall, C. S., Ralph, A. P., Spencer, E., Davies, J., Huffam, S. E., Janson, S., Lynar, S., Markey, P., Krause, V. L., & Anstey, N. M. (2021a). The Darwin Prospective Melioidosis Study: A 30-year prospective, observational investigation. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(12), 1737-1746. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00022-0)

Dadwal, P., Bonner, B., Fraser, D., Loveridge, J., Withey, G., Puri, A., Smith, S., & Hanson, J. (2024). Bone and joint infections due to melioidosis; diagnostic and management strategies to optimise outcomes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(7), e0012317. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012317>

Dance, D. (2005). Melioidosis and Glanders as Possible Biological Weapons (p. 99-145). https://doi.org/10.1007/0-387-23685-6_4

Dance, D. A. (1991). Melioidosis: The tip of the iceberg ? *Clinical Microbiology Reviews*, 4(1), 52-60. <https://doi.org/10.1128/CMR.4.1.52>

Dance, D. A. B. (2000). Ecology of *Burkholderia pseudomallei* and the interactions between environmental *Burkholderia* spp. And human-animal hosts. *Acta Tropica*, 74(2), 159-168. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(99\)00066-2](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(99)00066-2)

Dance, D. A. B., Davong, V., Soeng, S., Phetsouvanh, R., Newton, P. N., & Turner, P. (2014). Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(4), 368-369. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.003>

Dance, D. A. B., Limmathurotsakul, D., & Currie, B. J. (2017). *Burkholderia pseudomallei*: Challenges for the Clinical Microbiology Laboratory—a Response from the Front Line. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(3), 980-982. <https://doi.org/10.1128/JCM.02378-16>

Dawson, P., Duwell, M. M., Elrod, M. G., Thompson, R. J., Crum, D. A., Jacobs, R. M., Gee, J. E., Kolton, C. B., Liu, L., Blaney, D. D., Thomas, L. G., Sockwell, D., Weiner, Z., Bower, W. A., Hoffmaster, A. R., & Salzer, J. S. (2021). Human Melioidosis Caused by Novel Transmission of *Burkholderia pseudomallei* from Freshwater Home Aquarium, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 27(12), 3030. <https://doi.org/10.3201/eid2712.211756>

Deuble, M., Aquilina, C., & Norton, R. (2013). Neurologic melioidosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(3), 535-539. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0559>

Duangurai, T., Indrawattana, N., & Pumirat, P. (2018). *Burkholderia pseudomallei* Adaptation for Survival in Stressful Conditions. *BioMed Research International*, 2018(1), 3039106. <https://doi.org/10.1155/2018/3039106>

European Commission. European Commission. Consulté 13 décembre 2024, à l'adresse https://commission.europa.eu/index_en

Falcon-Rodriguez, C. I., Osornio-Vargas, A. R., Sada-Ovalle, I., & Segura-Medina, P. (2016). Aeroparticles, Composition, and Lung Diseases. *Frontiers in Immunology*, 7, 3. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00003>

Fédération Internationale du Diabète. Diabète Faits et chiffres. Consulté le 11 juillet 2025, à l'adresse <https://idf.org/fr/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>

Field, C. B., & Barros, V. R. Intergovernmental Panel on Climate Change. (2014). Climate change 2014: Impacts, adaptation, and vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415379>.

Galyov, E. E., Brett, P. J., & DeShazer, D. (2010). Molecular Insights into *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* Pathogenesis. Annual Review of Microbiology, 64(Volume 64, 2010), 495-517. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134030>

Gasparrini, A., Guo, Y., Hashizume, M., Lavigne, E., Zanobetti, A., Schwartz, J., Tobias, A., Tong, S., Rocklöv, J., Forsberg, B., Leone, M., Sario, M. D., Bell, M. L., Guo, Y.-L. L., Wu, C., Kan, H., Yi, S.-M., Coelho, M. de S. Z. S., Saldiva, P. H. N., ... Armstrong, B. (2015). Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: A multicountry observational study. The Lancet, 386(9991), 369-375. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62114-0)

Gassiep, I., Armstrong, M., & Norton, R. (2020). Human Melioidosis. Clinical Microbiology Reviews, 33(2), e00006-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-19>

Gee, J. E., Bower, W. A., Kunkel, A., Petras, J., Gettings, J., Bye, M., Firestone, M., Elrod, M. G., Liu, L., Blaney, D. D., Zaldivar, A., Raybern, C., Ahmed, F. S., Honza, H., Stonecipher, S., O'Sullivan, B. J., Lynfield, R., Hunter, M., Brennan, S., ... Hoffmaster, A. R. (2022). Multistate Outbreak of Melioidosis Associated with Imported Aromatherapy Spray. The New England Journal of Medicine, 386(9), 861-868. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116130>

Gee, J. E., Sacchi, C. T., Glass, M. B., De, B. K., Weyant, R. S., Levett, P. N., Whitney, A. M., Hoffmaster, A. R., & Popovic, T. (2003). Use of 16S rRNA gene sequencing for rapid identification and differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. Journal of Clinical Microbiology, 41(10), 4647-4654. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.10.4647-4654.2003>

Githeko, A. K., & Ndegwa, W. (2001). Predicting Malaria Epidemics in the Kenyan Highlands Using Climate Data : A Tool for Decision Makers. Global Change and Human Health, 2(1), 54-63. <https://doi.org/10.1023/A:1011943131643>

Glass, M. B., Beesley, C. A., Wilkins, P. P., & Hoffmaster, A. R. (2009). Comparison of four selective media for the isolation of *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 80(6), 1023-1028.

Glass, M. B., & Popovic, T. (2005). Preliminary Evaluation of the API 20NE and RapID NF Plus Systems for Rapid Identification of *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*. Journal of Clinical Microbiology, 43(1), 479-483. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.479-483.2005>

Godoy, D., Randle, G., Simpson, A. J., Aantente, D. M., Pitt, T. L., Kinoshita, R., & Spratt, B. G. (2003). Multilocus Sequence Typing and Evolutionary Relationships among the Causative Agents of Melioidosis and Glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. Journal of Clinical Microbiology, 41(5), 2068-2079. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.5.2068-2079.2003>

Goodyear, A., Strange, L., Rholl, D. A., Silisouk, J., Dance, D. A. B., Schweizer, H. P., & Dow, S. (2013). An Improved Selective Culture Medium Enhances the Isolation of *Burkholderia pseudomallei* from Contaminated Specimens. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5), 973-982. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0119>

Gulati, U., Nanduri, A. C., Juneja, P., Kaufman, D., Elrod, M. G., Kolton, C. B., Gee, J. E., Garafalo, K., & Blaney, D. D. (2022). Case Report: A Fatal Case of Latent Melioidosis Activated by COVID-19. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(4), 1170-1172. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0689>

Gundry, S., Wright, J., & Conroy, R. (2004). A systematic review of the health outcomes related to household water quality in developing countries. *Journal of Water and Health*, 2(1), 1-13.

Hall, N. L., Barnes, S., Canuto, C., Nona, F., & Redmond, A. M. (2021). Climate change and infectious diseases in Australia's Torres Strait Islands. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 45(2), 122-128. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.13073>

Hamad, M. A., Austin, C. R., Stewart, A. L., Higgins, M., Vázquez-Torres, A., & Voskuil, M. I. (2011). Adaptation and Antibiotic Tolerance of Anaerobic *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(7), 3313-3323. <https://doi.org/10.1128/AAC.00953-10>

Hantrakun, V., Rongkard, P., Oyuchua, M., Amornchai, P., Lim, C., Wuthiekanun, V., Day, N. P. J., Peacock, S. J., & Limmathurotsakul, D. (2016). Soil Nutrient Depletion Is Associated with the Presence of *Burkholderia pseudomallei*. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(24), 7086-7092. <https://doi.org/10.1128/AEM.02538-16>

Harris, P. N. A., Ketheesan, N., Owens, L., & Norton, R. E. (2009). Clinical Features That Affect Indirect-Hemagglutination-Assay Responses to *Burkholderia pseudomallei*. *Clinical and Vaccine Immunology* : CVI, 16(6), 924-930. <https://doi.org/10.1128/10.1128/CVI.00026-09>

Hashizume, M., Armstrong, B., Hajat, S., Wagatsuma, Y., Faruque, A. S. G., Hayashi, T., & Sack, D. A. (2008). The effect of rainfall on the incidence of cholera in Bangladesh. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 19(1), 103-110. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31815c09ea>

Hayden, H. S., Lim, R., Brittnacher, M. J., Sims, E. H., Ramage, E. R., Fong, C., Wu, Z., Crist, E., Chang, J., Zhou, Y., Radey, M., Rohmer, L., Haugen, E., Gillett, W., Wuthiekanun, V., Peacock, S. J., Kaul, R., Miller, S. I., Manoil, C., & Jacobs, M. A. (2012). Evolution of *Burkholderia pseudomallei* in Recurrent Melioidosis. *PLoS ONE*, 7(5), e36507. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036507>

Hinjoy, S., Hantrakun, V., Kongyu, S., Kaewrakmuk, J., Wangrangsimakul, T., Jitsuronk, S., Saengchun, W., Bhengsri, S., Akarachotpong, T., Thamthitiwat, S., Sangwichian, O., Anunnatsiri, S., Sermswan, R. W., Lertmemongkolchai, G., Sitthidet Tharinjaroen, C., Preechasuth, K., Udpaun, R., Chuensombut, P., Waranyasirikul, N., Limmathurotsakul, D. (2018). Melioidosis in Thailand : Present and Future. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020038>

Hodgetts, K., Kleinecke, M., Woerle, C., Kaestli, M., Budd, R., Webb, J. R., Ward, L., Mayo, M., Currie, B. J., & Meumann, E. M. (2022). Melioidosis in the remote Katherine region of northern Australia. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 16(6), e0010486. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010486>

Hoffmaster, A. R., AuCoin, D., Baccam, P., Baggett, H. C., Baird, R., Bhengsri, S., Blaney, D. D., Brett, P. J., Brooks, T. J. G., Brown, K. A., Chantratita, N., Cheng, A. C., Dance, D. A. B., Decuypere, S., Defenbaugh, D., Gee, J. E., Houghton, R., Jorakate, P., Lertmemongkolchai, G., ... Walke, H. T. (2015). Melioidosis Diagnostic Workshop, 20131. *Emerging Infectious Diseases*, 21(2), e141045. <https://doi.org/10.3201/eid2102.141045>

Holden, M. T. G., Titball, R. W., Peacock, S. J., Cerdeño-Tárraga, A. M., Atkins, T., Crossman, L. C., Pitt, T., Churcher, C., Mungall, K., Bentley, S. D., Sebahia, M., Thomson, N. R., Bason, N., Beacham, I. R., Brooks, K., Brown, K. A., Brown, N. F., Challis, G. L., Cherevach, I., ... Parkhill, J. (2004). Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(39), 14240-14245. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403302101>

Houghton, R. L., Reed, D. E., Hubbard, M. A., Dillon, M. J., Chen, H., Currie, B. J., Mayo, M., Sarovich, D. S., Theobald, V., Limmathurotsakul, D., Wongsuvan, G., Chantratita, N., Peacock, S. J., Hoffmaster, A. R., Duval, B., Brett, P. J., Burtneck, M. N., & AuCoin, D. P. (2014). Development of a Prototype Lateral Flow Immunoassay (LFI) for the Rapid Diagnosis of Melioidosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(3), e2727. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002727>

Howard, K., & Inglis, T. J. J. (2003). Novel Selective Medium for Isolation of *Burkholderia pseudomallei*. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7), 3312-3316. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.7.3312-3316.2003>

Howard, K., & Inglis, T. J. J. (2003). The effect of free chlorine on *Burkholderia pseudomallei* in potable water. *Water Research*, 37(18), 4425-4432. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(03\)00440-8](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00440-8)

Howard, K., & Inglis, T. J. J. (2005). Disinfection of *Burkholderia pseudomallei* in potable water. *Water Research*, 39(6), 1085-1092. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.12.028>

Huis in 't Veld, D., Wuthiekanun, V., Cheng, A. C., Chierakul, W., Chaowagul, W., Brouwer, A. E., White, N. J., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2005). The role and significance of sputum cultures in the diagnosis of melioidosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(4), 657-661. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.657>

Inglis, T. J. J., Mee, B. J., & Chang, B. J. (2001). The environmental microbiology of melioidosis. *Reviews and Research in Medical Microbiology*, 12(1), 13-20. <https://doi.org/10.1097/00013542-200101000-00002>

Inglis, T. J. J., & Sagripanti, J.-L. (2006). Environmental Factors That Affect the Survival and Persistence of *Burkholderia pseudomallei*. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(11), 6865-6875. <https://doi.org/10.1128/AEM.01036-06>

Institut Pasteur. Pour la recherche, pour la santé, pour demain. (s. d.). Consulté le 28 mai 2025, à l'adresse <https://www.pasteur.fr/fr>.

Jangiam, W., Loprasert, S., & Tungpradabkul, S. (2008). Role of *Burkholderia pseudomallei* RpoS in regulation of catalase activities under hydrogen peroxide induction. *ScienceAsia*, 34(1), 23–29. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2008.34.023>.

Kaestli, M., Grist, E. P. M., Ward, L., Hill, A., Mayo, M., & Currie, B. J. (2016). The association of melioidosis with climatic factors in Darwin, Australia: A 23-year time-series analysis. *Journal of Infection*, 72(6), 687–697. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.015>

Kamjumphol, W., Chareonsudjai, P., & Chareonsudjai, S. (2018). Antibacterial activity of chitosan against *Burkholderia pseudomallei*. *MicrobiologyOpen*, 7(1), e00534. <https://doi.org/10.1002/mbo3.534>

Kandasamy, Y., & Norton, R. (2008). Paediatric melioidosis in North Queensland, Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 44(12), 706–708. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01410.x>

Kang, S.-H., Oh, I.-Y., Heo, J., Lee, H., Kim, J., Lim, W.-H., Cho, Y., Choi, E.-K., Yi, S.-M., Sang, D. S., Kim, H., Youn, T.-J., Chae, I.-H., & Oh, S. (2016). Heat, heat waves, and out-of-hospital cardiac arrest. *International Journal of Cardiology*, 221, 232–237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.071>

Keatinge, W. R. (2002). Winter mortality and its causes. *International Journal of Circumpolar Health*, 61(4), 292–299. <https://doi.org/10.3402/ijch.v61i4.17477>

Ketterer, P. J., Webster, W. R., Shield, J., Arthur, R. J., Blackall, P. J., & Thomas, A. D. (1986). Melioidosis in intensive piggeries in south eastern Queensland. *Australian Veterinary Journal*, 63(5), 146–149. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1986.tb02953.x>

Khasnis, A. A., & Nettleman, M. D. (2005). Global Warming and Infectious Disease. *Archives of Medical Research*, 36(6), 689–696. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.03.041>

Khrongsee, P., Lueangthuwapranit, C., Ingkasri, T., Sretrirutchai, S., Kaewrakmuk, J., Saechan, V., & Tuanyok, A. (2019). Successful Treatments and Management of A Case of Canine Melioidosis. *Veterinary Sciences*, 6(4), 76. <https://doi.org/10.3390/vetsci6040076>

Koh, G. C. K. W., Maude, R. R., Schreiber, M. F., Limmathurotsakul, D., Wiersinga, W. J., Wuthiekanun, V., Lee, S. J., Mahavanakul, W., Chaowagul, W., Chierakul, W., White, N. J., van der Poll, T., Day, N. P. J., Dougan, G., & Peacock, S. J. (2011). Glyburide Is Anti-inflammatory and Associated with Reduced Mortality in Melioidosis. *Clinical Infectious Diseases*, 52(6), 717–725. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq192>

Koh, G. C. K. W., Peacock, S. J., van der Poll, T., & Wiersinga, W. J. (2012). The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 31(4), 379–388. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1337-4>

Kohler, C., Dunachie, S. J., Müller, E., Kohler, A., Jenjaroen, K., Teparrukkul, P., Baier, V., Ehricht, R., & Steinmetz, I. (2016). Rapid and Sensitive Multiplex Detection of *Burkholderia pseudomallei*-Specific Antibodies in Melioidosis Patients Based on a Protein Microarray Approach. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(7), e0004847. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004847>

Koponen, M. A., Zlock, D., Palmer, D. L., & Merlin, T. L. (1991). Melioidosis : Forgotten, but Not Gone! *Archives of Internal Medicine*, 151(3), 605-608. <https://doi.org/10.1001/archinte.1991.00400030135027>

Koszyca, B., Currie, B. J., & Blumbergs, P. C. (2004). The neuropathology of melioidosis : Two cases and a review of the literature. *Clinical Neuropathology*, 23(5), 195-203.

Kumar, A., Chua, K.-L., & Schweizer, H. P. (2006). Method for Regulated Expression of Single-Copy Efflux Pump Genes in a Surrogate *Pseudomonas aeruginosa* Strain : Identification of the BpeEF-OprC Chloramphenicol and Trimethoprim Efflux Pump of *Burkholderia pseudomallei* 1026b. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(10), 3460-3463. <https://doi.org/10.1128/AAC.00440-06>

Kurane, I. (2010). The Effect of Global Warming on Infectious Diseases. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 1(1), 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2010.12.004>

La Ruche, G., Souarès, Y., Armengaud, A., Peloux-Petiot, F., Delaunay, P., Desprès, P., Lenglet, A., Jourdain, F., Leparç-Goffart, I., Charlet, F., Ollier, L., Mantey, K., Mollet, T., Fournier, J. P., Torrents, R., Leitmeyer, K., Hilairat, P., Zeller, H., Van Bortel, W., Gastellu-Etchegorry, M. (2010). First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill*, 15(39), 19676. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.15.39.19676-en>

Lau, S. K., Sridhar, S., Ho, C.-C., Chow, W.-N., Lee, K.-C., Lam, C.-W., Yuen, K.-Y., & Woo, P. C. (2015). Laboratory diagnosis of melioidosis : Past, present and future. *Experimental Biology and Medicine*, 240(6), 742-751. <https://doi.org/10.1177/1535370215583801>

Laws, L., & Hall, W. T. K. (1963). Melioidosis in animals in north Queensland. 1. Incidence and pathology, with special reference to central nervous system lesions. *Queensland Journal of Agricultural Science*, 20(4), 499-513.

Lazar Adler, N. R., Govan, B., Cullinane, M., Harper, M., Adler, B., & Boyce, J. D. (2009). The molecular and cellular basis of pathogenesis in melioidosis: How does *Burkholderia pseudomallei* cause disease ? *FEMS Microbiology Reviews*, 33(6), 1079-1099. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00189.x>

Lee, N., Wu, J. L., Lee, C. H., & Tsai, W. C. (1985). *Pseudomonas pseudomallei* infection from drowning: The first reported case in Taiwan. *Journal of Clinical Microbiology*, 22(3), 352-354. <https://doi.org/10.1128/jcm.22.3.352-354.1985>

Limmathurotsakul, D., Chantratita, N., Teerawattanasook, N., Piriyaagitpaiboon, K., Thanwisai, A., Wuthiekanun, V., Day, N. P. J., Cooper, B., & Peacock, S. J. (2011). Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Diagnosis of Melioidosis : Better Than We Thought. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52(8), 1024-1028. <https://doi.org/10.1093/cid/cir080>

Limmathurotsakul, D., Chaowagul, W., Chierakul, W., Stepniewska, K., Maharjan, B., Wuthiekanun, V., White, N. J., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2006). Risk Factors for Recurrent Melioidosis in Northeast Thailand. *Clinical Infectious Diseases*, 43(8), 979-986. <https://doi.org/10.1086/507632>

Limmathurotsakul, D., Golding, N., Dance, D. A. B., Messina, J. P., Pigott, D. M., Moyes, C. L., Rolim, D. B., Bertherat, E., Day, N. P. J., Peacock, S. J., & Hay, S. I. (2016). Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nature Microbiology*, 1(1), 1-5. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2015.8>

Limmathurotsakul, D., Jansen, K., Arayawichanont, A., Simpson, J. A., White, L. J., Lee, S. J., Wuthiekanun, V., Chantratita, N., Cheng, A., Day, N. P. J., Verzilli, C., & Peacock, S. J. (2010). Defining the true sensitivity of culture for the diagnosis of melioidosis using Bayesian latent class models. *PloS One*, 5(8), e12485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012485>

Limmathurotsakul, D., Kanoksil, M., Wuthiekanun, V., Kitphati, R., deStavola, B., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2013). Activities of Daily Living Associated with Acquisition of Melioidosis in Northeast Thailand : A Matched Case-Control Study. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7(2), e2072. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002072>

Limmathurotsakul, D., Wongratanacheewin, S., Teerawattanasook, N., Wongsuvan, G., Chaisuksant, S., Chetchotisakd, P., Chaowagul, W., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2010). Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(6), 1113-1117. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0038>

Limmathurotsakul, D., Wuthiekanun, V., Chierakul, W., Cheng, A. C., Maharjan, B., Chaowagul, W., White, N. J., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2005). Role and Significance of Quantitative Urine Cultures in Diagnosis of Melioidosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(5), 2274-2276. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2274-2276.2005>

Lipsitz, R., Garges, S., Aurigemma, R., Baccam, P., Blaney, D. D., Cheng, A. C., Currie, B. J., Dance, D., Gee, J. E., Larsen, J., Limmathurotsakul, D., Morrow, M. G., Norton, R., O'Mara, E., Peacock, S. J., Pesik, N., Rogers, L. P., Schweizer, H. P., Steinmetz, I., ... Smith, T. L. (2012). Workshop on Treatment of and Postexposure Prophylaxis for *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei* Infection, 2010. *Emerging Infectious Diseases*, 18(12), e2. <https://doi.org/10.3201/eid1812.120638>

Liu, X., Pang, L., Sim, S. H., Goh, K. T., Ravikumar, S., Win, M. S., Tan, G., Cook, A. R., Fisher, D., & Chai, L. Y. A. (2015). Association of Melioidosis Incidence with Rainfall and Humidity, Singapore, 2003-2012—Volume 21, Number 1—January 2015—*Emerging Infectious Diseases journal—CDC*. <https://doi.org/10.3201/eid2101.140042>

Lowe, P., Engler, C., & Norton, R. (2002). Comparison of automated and nonautomated systems for identification of *Burkholderia pseudomallei*. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(12), 4625-4627. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.12.4625-4627.2002>

Luangasanatip, N., Flasche, S., Dance, D. A. B., Limmathurotsakul, D., Currie, B. J., Mukhopadhyay, C., Atkins, T., Titball, R., & Jit, M. (2019). The global impact and cost-effectiveness of a melioidosis vaccine. *BMC Medicine*, 17(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1358-x>

Maharjan, B., Chantratita, N., Vesaratchavest, M., Cheng, A., Wuthiekanun, V., Chierakul, W., Chaowagul, W., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2005). Recurrent melioidosis in patients in northeast Thailand is frequently due to reinfection rather than relapse. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(12), 6032-6034. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.12.6032-6034.2005>

Mayo, M., Kaestli, M., Harrington, G., Cheng, A. C., Ward, L., Karp, D., Jolly, P., Godoy, D., Spratt, B. G., & Currie, B. J. (2011). *Burkholderia pseudomallei* in Unchlorinated Domestic Bore Water, Tropical Northern Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 17(7), 1283-1285. <https://doi.org/10.3201/eid1707.100614>

Mays, E. E., & Ricketts, E. A. (1975). Melioidosis : Recrudescence associated with bronchogenic carcinoma twenty-six years following initial geographic exposure. *Chest*, 68(2), 261-263. <https://doi.org/10.1378/chest.68.2.261>

McCORMICK, J. B. (1975). Human-to-Human Transmission of *Pseudomonas pseudomallei*. *Annals of Internal Medicine*, 83(4), 512. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-83-4-512>

McLeod, C., Morris, P. S., Bauert, P. A., Kilburn, C. J., Ward, L. M., Baird, R. W., & Currie, B. J. (2015). Clinical presentation and medical management of melioidosis in children : A 24-year prospective study in the Northern Territory of Australia and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(1), 21-26. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu733>

McRobb, E., Kaestli, M., Mayo, M., Price, E. P., Sarovich, D. S., Godoy, D., Spratt, B. G., & Currie, B. J. (2013). Melioidosis from Contaminated Bore Water and Successful UV Sterilization. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(2), 367-368. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0101>

Merck Veterinary Manual. Melioidosis in Animals-Generalized Conditions. Consulté le 10 juillet 2025, à l'adresse <https://www.merckvetmanual.com/generalized-conditions/melioidosis/melioidosis-in-animals>

Meumann, E. M., Limmathurotsakul, D., Dunachie, S. J., Wiersinga, W. J., & Currie, B. J. (2024). *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis. *Nature Reviews. Microbiology*, 22(3), 155-169. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00972-5>

Meumann, E. M., Novak, R. T., Gal, D., Kaestli, M. E., Mayo, M., Hanson, J. P., Spencer, E., Glass, M. B., Gee, J. E., Wilkins, P. P., & Currie, B. J. (2006). Clinical evaluation of a type III secretion system real-time PCR assay for diagnosing melioidosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(8), 3028-3030. <https://doi.org/10.1128/jcm.00913-06>

Microbiology Department at Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU) & Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. Melioidosis-Map [Information et report de cas de mélioidoses]. [melioidosis.info](https://www.melioidosis.info). Consulté le 11 juillet 2025, à l'adresse <https://www.melioidosis.info/map.aspx>

Mima, T., & Schweizer, H. P. (2010). The BpeAB-OprB Efflux Pump of *Burkholderia pseudomallei* 1026b Does Not Play a Role in Quorum Sensing, Virulence Factor Production, or Extrusion of Aminoglycosides but Is a Broad-Spectrum Drug Efflux System. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(8), 3113-3120. <https://doi.org/10.1128/AAC.01803-09>

- Moore, R. A., DeShazer, D., Reckseidler, S., Weissman, A., & Woods, D. E. (1999). Efflux-Mediated Aminoglycoside and Macrolide Resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(3), 465-470. <https://doi.org/10.1128/aac.43.3.465>
- Mora, C., McKenzie, T., Gaw, I. M., Dean, J. M., von Hammerstein, H., Knudson, T. A., Setter, R. O., Smith, C. Z., Webster, K. M., Patz, J. A., & Franklin, E. C. (2022). Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nature Climate Change*, 12(9), 869-875. <https://doi.org/10.1038/s41558-022-01426-1>
- Morse, L. P., Moller, C.-C. B., Harvey, E., Ward, L., Cheng, A. C., Carson, P. J., & Currie, B. J. (2009). Prostatic abscess due to *Burkholderia pseudomallei* : 81 cases from a 19-year prospective melioidosis study. *The Journal of Urology*, 182(2), 542-547; discussion 547. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.04.010>
- Morse, L. P., Smith, J., Mehta, J., Ward, L., Cheng, A. C., & Currie, B. J. (2013). Osteomyelitis and septic arthritis from infection with *Burkholderia pseudomallei* : A 20-year prospective melioidosis study from northern Australia. *Journal of Orthopaedics*, 10(2), 86-91. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2013.04.001>
- Mosavari, N., Bashashati, M., Dehghanpour, M., Abdolvand, M., Heshmatinia, F., Sabouri, F., Dashtipour, S., Hosseini, S. M., Najafpour, R., & Baradaran-Seyed, Z. (2024). Tracking melioidosis in Iran : Utilizing abattoir-based surveillance as a One Health approach. *Veterinary Medicine and Science*, 10(4), e1503. <https://doi.org/10.1002/vms3.1503>
- Na-ngam, N., Angkititakul, S., Noimay, P., & Thamlikitkul, V. (2004). The effect of quicklime (calcium oxide) as an inhibitor of *Burkholderia pseudomallei*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 98(6), 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.10.003>
- Narayanan, S. (2022). *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*. In *Veterinary Microbiology*. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN : 978-1-119-65083-6 <https://doi.org/10.1002/9781119650836.ch15>, pp.162-167
- Nations Unies. Principales constatations. Consulté le 18 septembre 2025 à l'adresse, <https://www.un.org/fr/climatechange/science/key-findings>
- Norman, F. F., Blair, B. M., Chamorro-Tojeiro, S., Gonzalez-Sanz, M., & Chen, L. H. (2024). The Evolving Global Epidemiology of Human Melioidosis. *Pathogens*, 13(11),926. <https://doi.org/10.3390/pathogens13110926>
- Novak, R. T., Glass, M. B., Gee, J. E., Gal, D., Mayo, M. J., Currie, B. J., & Wilkins, P. P. (2006). Development and evaluation of a real-time PCR assay targeting the type III secretion system of *Burkholderia pseudomallei*. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(1), 85-90. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.1.85-90.2006>
- Novem, V., Shui, G., Wang, D., Bendt, A. K., Sim, S. H., Liu, Y., Thong, T. W., Sivalingam, S. P., Ooi, E. E., Wenk, M. R., & Tan, G. (2009). Structural and Biological Diversity of Lipopolysaccharides from *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. *Clinical and Vaccine Immunology*, 16(10), 1420-1428. <https://doi.org/10.1128/CVI.00472-08>

Organisation météorologique mondiale. Organisation météorologique mondiale. Consulté le 16 décembre 2024, à l'adresse <https://wmo.int/fr>.

Parameswaran, U., Baird, R. W., Ward, L. M., & Currie, B. J. (2012). Melioidosis at Royal Darwin Hospital in the big 2009-2010 wet season: Comparison with the preceding 20 years. *Medical Journal of Australia*, 196(5), 345-348. <https://doi.org/10.5694/mja11.11170>

Patterson, C., Donnelly, O., Rafferty, H., Lake, A., Borel, A., & Killingley, B. (2025). Dengue in the south of France : An emerging health threat due to climate change? *Clinical Infection in Practice*, 100483. <https://doi.org/10.1016/j.clinpr.2025.100483>

Peacock, S. J., Chieng, G., Cheng, A. C., Dance, D. A. B., Amornchai, P., Wongsuvan, G., Teerawattanasook, N., Chierakul, W., Day, N. P. J., & Wuthiekanun, V. (2005). Comparison of Ashdown's Medium, Burkholderia cepacia Medium, and Burkholderia pseudomallei Selective Agar for Clinical Isolation of Burkholderia pseudomallei. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(10), 5359-5361. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.10.5359-5361.2005>

Peacock, S. J., Limmathurotsakul, D., Lubell, Y., Koh, G. C. K. W., White, L. J., Day, N. P. J., & Titball, R. W. (2012). Melioidosis vaccines : A systematic review and appraisal of the potential to exploit biodefense vaccines for public health purposes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1), e1488. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001488>

Peacock, S. J., Schweizer, H. P., Dance, D. A. B., Smith, T. L., Gee, J. E., Wuthiekanun, V., DeShazer, D., Steinmetz, I., Tan, P., & Currie, B. J. (2008). Management of Accidental Laboratory Exposure to Burkholderia pseudomallei and B. mallei. *Emerging Infectious Diseases*, 14(7), e2. <https://doi.org/10.3201/eid1407.071501>

Peacock, S. J., Schweizer, H. P., Dance, D. A. B., Smith, T. L., Gee, J. E., Wuthiekanun, V., DeShazer, D., Steinmetz, I., Tan, P., & Currie, B. J. (2008). Management of accidental laboratory exposure to Burkholderia pseudomallei and B. mallei. *Emerging Infectious Diseases*, 14(7), e2. <https://doi.org/10.3201/eid1407.071501>

Pearson, T., Giffard, P., Beckstrom-Sternberg, S., Auerbach, R., Hornstra, H., Tuanyok, A., Price, E. P., Glass, M. B., Leadem, B., Beckstrom-Sternberg, J. S., Allan, G. J., Foster, J. T., Wagner, D. M., Okinaka, R. T., Sim, S. H., Pearson, O., Wu, Z., Chang, J., Kaul, R., ... Keim, P. (2009). Phylogeographic reconstruction of a bacterial species with high levels of lateral gene transfer. *BMC Biology*, 7(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-7-78>

Pitman, M. C., Luck, T., Marshall, C. S., Anstey, N. M., Ward, L., & Currie, B. J. (2015). Intravenous Therapy Duration and Outcomes in Melioidosis : A New Treatment Paradigm. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(3), e0003586. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003586>

Podin, Y., Sarovich, D. S., Price, E. P., Kaestli, M., Mayo, M., Hii, K., Ngian, H., Wong, S., Wong, I., Wong, J., Mohan, A., Ooi, M., Fam, T., Wong, J., Tuanyok, A., Keim, P., Giffard, P. M., & Currie, B. J. (2014). Burkholderia pseudomallei Isolates from Sarawak, Malaysian Borneo, Are Predominantly Susceptible to Aminoglycosides and Macrolides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 162-166. <https://doi.org/10.1128/aac.01842-13>

Pumirat, P., Cuccui, J., Stabler, R. A., Stevens, J. M., Muangsombut, V., Singsuksawat, E., Stevens, M. P., Wren, B. W., & Korbsrisate, S. (2010). Global transcriptional profiling of *Burkholderia pseudomallei* under salt stress reveals differential effects on the Bsa type III secretion system. *BMC Microbiology*, 10(1), 171. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-171>

Pumpuang, A., Chantratita, N., Wikraiphat, C., Saiprom, N., Day, N. P. J., Peacock, S. J., & Wuthiekanun, V. (2011). Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105(10), 598-600. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2011.06.004>

Pumpuang, A., Dunachie, S. J., Phokrai, P., Jenjaroen, K., Sintiprungrat, K., Boonsilp, S., Brett, P. J., Burtnick, M. N., & Chantratita, N. (2017). Comparison of O-polysaccharide and hemolysin co-regulated protein as target antigens for serodiagnosis of melioidosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(3), e0005499. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005499>

Queensland Government. Melioidose. Consulté le 20 janvier 2025, à l'adresse <https://www.qld.gov.au/health/condition/infections-and-parasites/bacterial-infections/melioidosis>

Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Hartigan, P., Fanning, S., & Fitzpatrick, E. S. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Incorporated. ISBN : 978-1-4051-5823-7 978-1-118-25116-4, 928p

Raetz, C. R. H., Reynolds, C. M., Trent, M. S., & Bishop, R. E. (2007). Lipid a modification systems in gram-negative bacteria. *Annual review of biochemistry*, 76, 295-329. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.010307.145803>

Rajchanuvong, A., Chaowagul, W., Suputtamongkol, Y., Smith, M. D., Dance, D. A., & White, N. J. (1995). A prospective comparison of co-amoxiclav and the combination of chloramphenicol, doxycycline, and co-trimoxazole for the oral maintenance treatment of melioidosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(5), 546-549. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(95\)90104-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(95)90104-3)

Ralph, A., McBride, J., & Currie, B. J. (2004). Transmission Of *Burkholderia Pseudomallei* Via Breast Milk In Northern Australia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(12), 1169. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000145548.79395.da>

Randall, L. B., Dobos, K., Papp-Wallace, K. M., Bonomo, R. A., & Schweizer, H. P. (2015). Membrane-Bound PenA β -Lactamase of *Burkholderia pseudomallei*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(3), 1509-1514. <https://doi.org/10.1128/AAC.02444-15>

Rataj, E., Kunzweiler, K., & Garthus-Niegel, S. (2016). Extreme weather events in developing countries and related injuries and mental health disorders—A systematic review. *BMC Public Health*, 16(1), 1020. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3692-7>

Reechaipichitkul, W. (2004). Clinical manifestation of pulmonary melioidosis in adults. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 35(3), 664-669.

Rholl, D. A., Papp-Wallace, K. M., Tomaras, A. P., Vasil, M. L., Bonomo, R. A., & Schweizer, H. P. (2011). Molecular Investigations of PenA-mediated β -lactam Resistance in *Burkholderia pseudomallei*. *Frontiers in Microbiology*, 2, 139. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00139>

Ribolzi, O., Rochelle-Newall, E., Dittrich, S., Auda, Y., Newton, P. N., Rattanavong, S., Knappik, M., Soulléuth, B., Sengtaheuanghoung, O., Dance, D. A. B., & Pierret, A. (2016). Land use and soil type determine the presence of the pathogen *Burkholderia pseudomallei* in tropical rivers. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(8), 7828-7839. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5943-z>

Richardson, L. J., Kaestli, M., Mayo, M., Bowers, J. R., Tuanyok, A., Schupp, J., Engelthaler, D., Wagner, D. M., Keim, P. S., & Currie, B. J. (2012). Towards a rapid molecular diagnostic for melioidosis: Comparison of DNA extraction methods from clinical specimens. *Journal of Microbiological Methods*, 88(1), 179-181. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2011.10.023>

Rolim, D. B., Lima, R. X. R., Ribeiro, A. K. C., Colares, R. M., Lima, L. D. Q., Rodríguez-Morales, A. J., Montúfar, F. E., & Dance, D. A. B. (2018). Melioidosis in South America. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020060>

Rossati, A. (2016). Global Warming and Its Health Impact. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 8(1), 7-20. <https://doi.org/10.15171/ijoem.2017.963>

Ryan, C. W., Bishop, K., Blaney, D. D., Britton, S. J., Cantone, F., Egan, C., Elrod, M. G., Frye, C. W., Maxted, A. M., & Perkins, G. (2018). Public health response to an imported case of canine melioidosis. *Zoonoses and Public Health*, 65(4), 420-424. <https://doi.org/10.1111/zph.12450>

Samosornsuk, N., Lulitanond, A., Saenla, N., Anuntagool, N., Wongratanacheewin, S., & Sirisinha, S. (1999). Short report: Evaluation of a monoclonal antibody-based latex agglutination test for rapid diagnosis of septicemic melioidosis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(5), 735-737. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.735>

Sarovich, D. S., Garin, B., De Smet, B., Kaestli, M., Mayo, M., Vandamme, P., Jacobs, J., Lompo, P., Tahita, M. C., Tinto, H., Djaomalaza, I., Currie, B. J., & Price, E. P. (2016). Phylogenomic Analysis Reveals an Asian Origin for African *Burkholderia pseudomallei* and Further Supports Melioidosis Endemicity in Africa. *mSphere*, 1(2), 10.1128/msphere.00089-15. <https://doi.org/10.1128/msphere.00089-15>

Sarovich, D. S., Price, E. P., Von Schulze, A. T., Cook, J. M., Mayo, M., Watson, L. M., Richardson, L., Seymour, M. L., Tuanyok, A., Engelthaler, D. M., Pearson, T., Peacock, S. J., Currie, B. J., Keim, P., & Wagner, D. M. (2012). Characterization of ceftazidime resistance mechanisms in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei* from Australia. *PloS One*, 7(2), e30789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030789>

Sarovich, D. S., Price, E. P., Webb, J. R., Ward, L. M., Voutsinos, M. Y., Tuanyok, A., Mayo, M., Kaestli, M., & Currie, B. J. (2014). Variable Virulence Factors in *Burkholderia pseudomallei* (Melioidosis) Associated with Human Disease. *PLOS ONE*, 9(3), e91682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091682>

Sarovich, D. S., Ward, L., Price, E. P., Mayo, M., Pitman, M. C., Baird, R. W., & Currie, B. J. (2014). Recurrent melioidosis in the Darwin Prospective Melioidosis Study : Improving therapies mean that relapse cases are now rare. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(2), 650-653. <https://doi.org/10.1128/JCM.02239-13>

Savelkoel, J., Dance, D. A. B., Currie, B. J., Limmathurotsakul, D., & Wiersinga, W. J. (2022). A call to action : Time to recognise melioidosis as a neglected tropical disease. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(6), e176-e182. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00394-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00394-7)

Schweizer, H. P. (2012). When it comes to drug discovery not all Gram-negative bacterial biodefence pathogens are created equal : *Burkholderia pseudomallei* is different. *Microbial biotechnology*, 5(5), 581-583. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2012.00334.x>

Shetty, R. P., Mathew, M., Smith, J., Morse, L. P., Mehta, J. A., & Currie, B. J. (2015). Management of melioidosis osteomyelitis and septic arthritis. *The Bone & Joint Journal*, 97-B(2), 277-282. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B2.34799>

Shukla, T., Smith, S., Johnstone, K., Donald, P., & Hanson, J. (2024). The characteristics and clinical course of patients with melioidosis and cancer. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 18(10), e0012631. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012631>

Shuman, E. K. (2010). Global Climate Change and Infectious Diseases. *New England Journal of Medicine*, 362(12), 1061-1063. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0912931>

Sim, S. H., Ong, C. E. L., Gan, Y. H., Wang, D., Koh, V. W. H., Tan, Y. K., Wong, M. S. Y., Chew, J. S. W., Ling, S. F., Tan, B. Z. Y., Ye, A. Z., Bay, P. C. K., Wong, W. K., Fernandez, C. J., Xie, S., Jayarajah, P., Tahar, T., Oh, P. Y., Luz, S., Tan, G. G. Y. (2018). Melioidosis in Singapore : Clinical, Veterinary, and Environmental Perspectives. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3010031>

Siritapetawee, J., Prinz, H., Samosornsuk, W., Ashley, R. H., & Suginta, W. (2004). Functional reconstitution, gene isolation and topology modelling of porins from *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. *Biochemical Journal*, 377(Pt 3), 579-587. <https://doi.org/10.1042/BJ20031118>

Smith, S., Hanson, J., & Currie, B. J. (2018). Melioidosis : An Australian Perspective. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3010027>

Sommanustweechai, A., Kasantikul, T., Somsa, W., Wongratanacheewin, S., Sermswan, R. W., Kongmakee, P., Thomas, W., Kamolnorranath, S., Siriaronrat, B., Bush, M., & Banlunara, W. (2013). Environmental management procedures following fatal melioidosis in a captive chimpanzee (*Pan troglodytes*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 44(2), 475-479. <https://doi.org/10.1638/2012-0025R5.1>

Sprague, L. D. Melioidosis in Animals—Infectious Diseases. *MSD Veterinary Manual*. Consulté le 18 septembre 2025, à l'adresse <https://www.msdvetmanual.com/infectious-diseases/melioidosis/melioidosis-in-animals>

Sprague, L. D., & Neubauer, H. (2004). Melioidosis in Animals : A Review on Epizootiology, Diagnosis and Clinical Presentation. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 51(7), 305-320. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00797.x>

Steinmetz, I., Wagner, G. E., Kanyala, E., Sawadogo, M., Soumeiya, H., Teferi, M., Andargie, E., Yeshitela, B., Yaba Atsé-Achi, L., Sanogo, M., Bonfoh, B., Rakotozandrindrainy, R., Pongombo Shongo, C., Shongoya Pongombo, M., Kasamba Ilunga, E., Lichtenegger, S., Assig, K., May, J., Bertherat, E., ... Adu-Sarkodie, Y. (2018). Melioidosis in Africa : Time to Uncover the True Disease Load. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020062>

Stephens, D. P., Thomas, J. H., Ward, L. M., & Currie, B. J. (2016). Melioidosis Causing Critical Illness : A Review of 24 Years of Experience From the Royal Darwin Hospital ICU. *Critical Care Medicine*, 44(8), 1500-1505. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001668>

Stewart, J. D., Smith, S., & Hanson, J. (2017). Melioidosis in Far North Queensland is not correlated with severe weather events. *Medical Journal of Australia*, 207(9), 394-394. <https://doi.org/10.5694/mja16.01332>

Stresman, G. H. (2010). Beyond temperature and precipitation : Ecological risk factors that modify malaria transmission. *Acta Tropica*, 116(3), 167-172. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.08.005>

Sullivan, R. P., Marshall, C. S., Anstey, N. M., Ward, L., & Currie, B. J. (2020). 2020 Review and revision of the 2015 Darwin melioidosis treatment guideline; paradigm drift not shift. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 14(9), e0008659. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008659>

Suntornsut, P., Wongsuwan, N., Malasit, M., Kitphati, R., Michie, S., Peacock, S. J., & Limmathurotsakul, D. (2016). Barriers and Recommended Interventions to Prevent Melioidosis in Northeast Thailand : A Focus Group Study Using the Behaviour Change Wheel. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(7), e0004823. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004823>

Suputtamongkol, Y., Rajchanuwong, A., Chaowagul, W., Dance, D. A. B., Smith, M. D., Wuthiekanun, V., Walsh, A. L., Pukrittayakamee, S., & White, N. J. (1994). Ceftazidime vs. Amoxicillin/Clavulanate in the Treatment of Severe Melioidosis. *Clinical Infectious Diseases*, 19(5), 846-853. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.846>

Suttisunhakul, V., Chantratita, N., Wikraiphat, C., Wuthiekanun, V., Douglas, Z., Day, N. P. J., Limmathurotsakul, D., Brett, P. J., & Burnnick, M. N. (2015). Evaluation of Polysaccharide-Based Latex Agglutination Assays for the Rapid Detection of Antibodies to *Burkholderia pseudomallei*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 93(3), 542-546. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0114>

Suttisunhakul, V., Pumpuang, A., Ekchariyawat, P., Wuthiekanun, V., Elrod, M. G., Turner, P., Currie, B. J., Phetsouvanh, R., Dance, D. A. B., Limmathurotsakul, D., Peacock, S. J., & Chantratita, N. (2017). Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of *Burkholderia pseudomallei* from Asia and Australia and differentiation between *Burkholderia* species, *PloS One*, 12(4), e0175294. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175294>

Tandhavanant, S., Wongsuvan, G., Wuthiekanun, V., Teerawattanasook, N., Day, N. P. J., Limmathurotsakul, D., Peacock, S. J., & Chantratita, N. (2013). Monoclonal antibody-based immunofluorescence microscopy for the rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* in clinical specimens. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(1), 165-168. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0066>

Titball, R. W., Burnick, M. N., Bancroft, G. J., & Brett, P. (2017). *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* vaccines : Are we close to clinical trials? *Vaccine*, 35(44), 5981-5989. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.022>

Tiyawisutsri, R., Peacock, S. J., Langa, S., Limmathurotsakul, D., Cheng, A. C., Chierakul, W., Chaowagul, W., Day, N. P. J., & Wuthiekanun, V. (2005). Antibodies from Patients with Melioidosis Recognize *Burkholderia mallei* but Not *Burkholderia thailandensis* Antigens in the Indirect Hemagglutination Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(9), 4872-4874. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4872-4874.2005>

Trunck, L. A., Propst, K. L., Wuthiekanun, V., Tuanyok, A., Beckstrom-Sternberg, S. M., Beckstrom-Sternberg, J. S., Peacock, S. J., Keim, P., Dow, S. W., & Schweizer, H. P. (2009). Molecular Basis of Rare Aminoglycoside Susceptibility and Pathogenesis of *Burkholderia pseudomallei* Clinical Isolates from Thailand, *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 3(9), e519. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000519>

Turner, P., Klopogge, S., Miliya, T., Soeng, S., Tan, P., Sar, P., Yos, P., Moore, C. E., Wuthiekanun, V., Limmathurotsakul, D., Turner, C., Day, N. P. J., & Dance, D. A. B. (2016). A retrospective analysis of melioidosis in Cambodian children, 2009-2013. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 688. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2034-9>

Vandamme, P., & Eberl, L. (2018). *Burkholderia*. In : *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN : 978-1-118-96060-8, pp.1-45

Vatcharapreechasakul, T., Suputtamongkol, Y., Dance, D. A., Chaowagul, W., & White, N. J. (1992). *Pseudomonas pseudomallei* liver abscesses : A clinical, laboratory, and ultrasonographic study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14(2), 412-417. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.2.412>

Walsh, A. L., Smith, M. D., Wuthiekanun, V., Suputtamongkol, Y., Chaowagul, W., Dance, D. A., Angus, B., & White, N. J. (1995). Prognostic significance of quantitative bacteremia in septicemic melioidosis. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 21(6), 1498-1500. <https://doi.org/10.1093/clinids/21.6.1498>

Watson, R. T., Zinyowera, M. C., Moss, R. H., & Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) (Eds.). (1998). *The regional impacts of climate change: An assessment of vulnerability ; a special report of IPCC Working Group II*. Cambridge University Press.

White, N. J., Dance, D. A., Chaowagul, W., Wattanagoon, Y., Wuthiekanun, V., & Pitakwatchara, N. (1989). Halving of mortality of severe melioidosis by ceftazidime. *Lancet (London, England)*, 2(8665), 697-701. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90768-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90768-x)

Wiersinga, W. J., Virk, H. S., Torres, A. G., Currie, B. J., Peacock, S. J., Dance, D. A. B., & Limmathurotsakul, D. (2018). Melioidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-22. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.107>

Wikraiphat, C., Saiprom, N., Tandhavanant, S., Heiss, C., Azadi, P., Wongsuvan, G., Tuanyok, A., Holden, M. T. G., Burtnick, M. N., Brett, P. J., Peacock, S. J., & Chantratita, N. (2015). Colony Morphology Variation of *Burkholderia pseudomallei* Is Associated with Antigenic Variation and O-Polysaccharide Modification. *Infection and Immunity*, 83(5), 2127-2138. <https://doi.org/10.1128/iai.02785-14>

Wuthiekanun, V., Amornchai, P., Saiprom, N., Chantratita, N., Chierakul, W., Koh, G. C. K. W., Chaowagul, W., Day, N. P. J., Limmathurotsakul, D., & Peacock, S. J. (2011). Survey of Antimicrobial Resistance in Clinical *Burkholderia pseudomallei* Isolates over Two Decades in Northeast Thailand. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11), 5388-5391. <https://doi.org/10.1128/AAC.05517-11>

Wuthiekanun, V., Anuntagool, N., White, N. J., & Sirisinha, S. (2002). Short report : A rapid method for the differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia thailandensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66(6), 759-761. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.66.759>

Wuthiekanun, V., Cheng, A. C., Chierakul, W., Amornchai, P., Limmathurotsakul, D., Chaowagul, W., Simpson, A. J. H., Short, J. M., Wongsuvan, G., Maharjan, B., White, N. J., & Peacock, S. J. (2005). Trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in clinical isolates of *Burkholderia pseudomallei*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 1029-1031. <https://doi.org/10.1093/jac/dki151>

Wuthiekanun, V., Dance, D. A. B., Wattanagoon, Y., Suputtamongkol, Y., Chaowagul, W., & White, N. J. (1990). The use of selective media for the isolation of *Pseudomonas pseudomallei* in clinical practice. *Journal of Medical Microbiology*, 33(2), 121-126. <https://doi.org/10.1099/00222615-33-2-121>

Wuthiekanun, V., Desakorn, V., Wongsuvan, G., Amornchai, P., Cheng, A. C., Maharjan, B., Limmathurotsakul, D., Chierakul, W., White, N. J., Day, N. P. J., & Peacock, S. J. (2005). Rapid immunofluorescence microscopy for diagnosis of melioidosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12(4), 555-556. <https://doi.org/10.1128/CDLI.12.4.555-556.2005>

Wuthiekanun, V., Suputtamongkol, Y., Simpson, A. J. H., Kanaphun, P., & White, N. J. (2001). Value of Throat Swab in Diagnosis of Melioidosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(10), 3801-3802. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3801-3802.2001>

Yip, T.-W., Hewagama, S., Mayo, M., Price, E. P., Sarovich, D. S., Bastian, I., Baird, R. W., Spratt, B. G., & Currie, B. J. (2015). Endemic Melioidosis in Residents of Desert Region after Atypically Intense Rainfall in Central Australia, 2011. *Emerging Infectious Diseases*, 21(6), 1038-1040. <https://doi.org/10.3201/eid2106.141908>

Zimmermann, R. E., Ribolzi, O., Pierret, A., Rattanavong, S., Robinson, M. T., Newton, P. N., Davong, V., Auda, Y., Zopfi, J., & Dance, D. A. B. (2018). Rivers as carriers and potential sentinels for *Burkholderia pseudomallei* in Laos. *Scientific Reports*, 8(1), 8674. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26684-y>

LA MELIOIDOSE : ACTUALITE ET IMPACT DU RECHAUFFEMENT CLIMATIQUE SUR LA MALADIE

Auteure

SAVY Violette

Résumé

La mélioïdose est une maladie infectieuse causée par *Burkholderia pseudomallei*, bacille environnemental ubiquitaire des sols et eaux stagnantes des zones tropicales. Endémique en Asie du Sud-Est et en Australie du Nord, elle demeure largement sous-diagnostiquée dans de nombreuses régions en raison de moyens diagnostiques limités et d'une méconnaissance persistante. Potentiellement mortelle, elle affecte l'Homme comme l'animal, avec une incidence accrue chez les individus présentant des facteurs de risques.

Ce travail propose une synthèse actualisée des connaissances relatives à la bactérie et à la maladie, en abordant ses caractéristiques microbiologiques, son écologie, son épidémiologie ainsi que ses aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. Une attention particulière est portée à l'influence du réchauffement climatique sur l'évolution de la mélioïdose. Les hausses de température, et l'intensification des précipitations favorisent *B. pseudomallei*. Ces modifications environnementales pourraient accroître l'incidence de la maladie et contribuer à son expansion vers de nouvelles zones géographiques jusqu'alors non endémiques.

Enfin, cette thèse souligne l'importance d'une approche intégrée de type *One Health*, associant surveillance épidémiologique, amélioration du diagnostic, stratégies préventives et perspectives vaccinales, grâce à une collaboration étroite entre acteurs de la santé humaine, vétérinaire, environnementale et décideurs politiques.

Mots-clés

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI - MELIOÏDOSE - ZOONOSE - MALADIE BACTERIENNE – CHANGEMENT CLIMATIQUE

Jury

Président du jury : **Professeure JARRAUD SOPHIE**

Directeur de thèse : **Professeure LAABERKI Maria-Halima**

2ème assesseur : **Professeure DJELOUADJI Zorée**