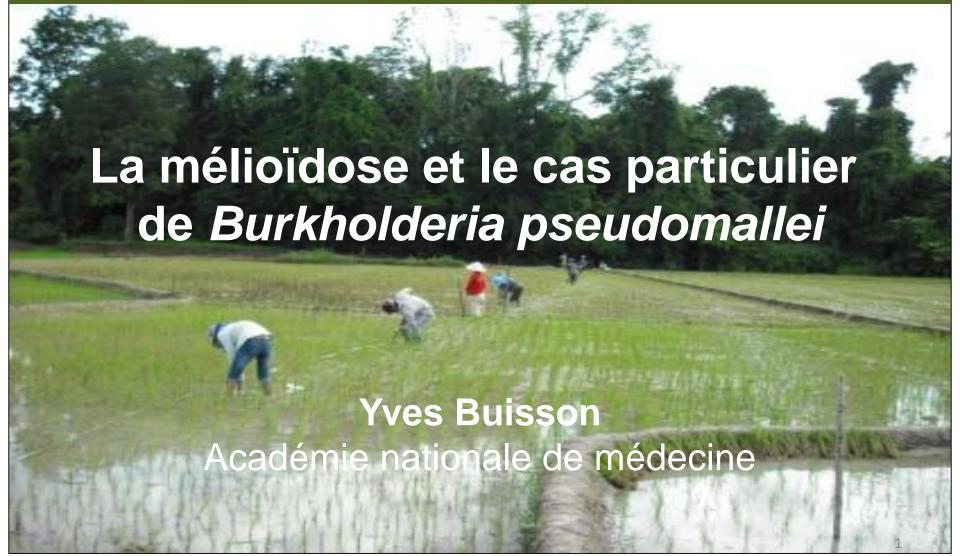
Colloque hepta-académique « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage » 15 juin 2022

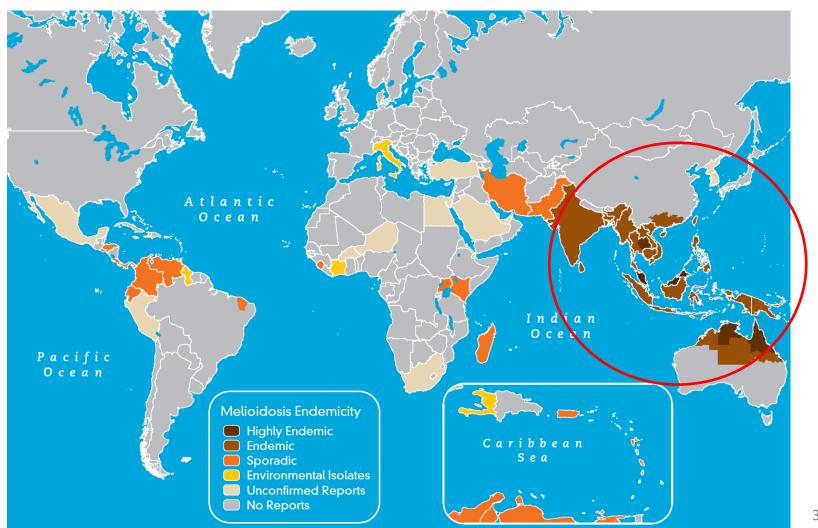


La mélioïdose... en résumé

- > Maladie tropicale émergente et négligée
- Due à une bactérie de l'environnement Burkholderia pseudomallei
- > Infection opportuniste
 - sévère, souvent mortelle
 - diagnostic difficile
 - traitement spécifique et prolongé
- Arme "B" potentielle (catégorie B)

Une maladie tropicale

- Entre 20° Nord et 20° Sud, épicentre : NE Thaïlande et Nord Australie
- 1ère cause de septicémie communautaire à Khon Kaen et à Darwin

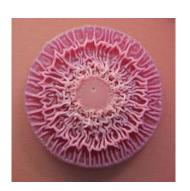


Émergente... depuis plus d'un siècle

▶ 1911, Rangoon (Birmanie): isolement d'une nouvelle bactérie à partir de cadavres d'opiomanes par le Médecin capitaine Alfred Whitmore et son assistant C.S. Krishnaswami



- ▶ bacille proche de l'agent de la morve successivement appelé :
 - bacille de Whitmore
 - Bacillus pseudomallei 1913
 - Malleomyces pseudomallei 1939
 - Loefflerella pseudomallei 1951
 - Pseudomonas pseudomallei 1957
 - Burkholderia pseudomallei 1992



Les expériences militaires

1948-1954, guerre d'Indochine

près de 100 cas rapportés parmi les 400 000 soldats français engagés

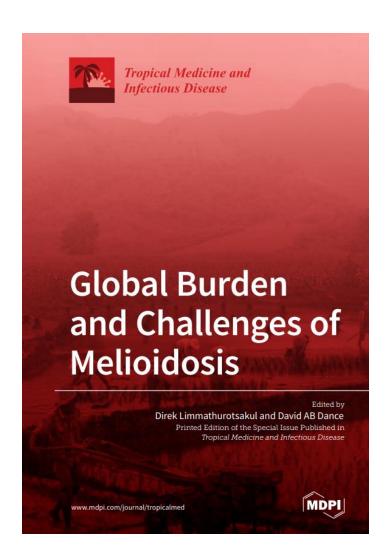


1973, guerre du Vietnam

343 cas, dont 36 décès,
 parmi les soldats US
 + cas latents > 20 ans
 (Vietnamese time bomb)



Une maladie en expansion



Fardeau mondial de la mélioïdose

(estimation 2016)

- > Incidence globale = 165 000 cas par an
- ➤ Mortalité = 89 000 décès (54 %)
 - comparable à la rougeole,
 - supérieure à la leptospirose et à la dengue

Une maladie tropicale négligée ... car méconnue

Melioidosis? Never heard of it...

Deadly tropical infections that kill within 48 hours don't usually go unnoticed. But one killer has been largely ignored for decades. Now, thanks to worries about bioterror, it is being taken more seriously. Peter Aldhous reports.

NATURE VOL 434 7 APRIL 2005 www.nature.com/nature

Burkholderia pseudomallei une bactérie de l'environnement

B. pseudomallei est une bactérie de la rhizosphère qui a besoin de chaleur et d'humidité

- > sols argileux et eaux stagnantes
- distribution hétérogène (pluies, matières organiques)
- > sensible aux UV : conc. maxi à 25-120 cm de profondeur
- température 24 32°C (isotherme mini = 11°C)
- > pH 5,0 à 6,0 ; humidité > 10%

Elle peut infecter: mammifères, reptiles, oiseaux, nématodes, insectes, champignons, protozoaires, plantes

Transmission à l'Homme

Inoculation transcutanée :

- plaies, abrasions
- contacts sol ou eau

Respiratoire par inhalation:

- poussières contaminées
- aérosols ou eau douce

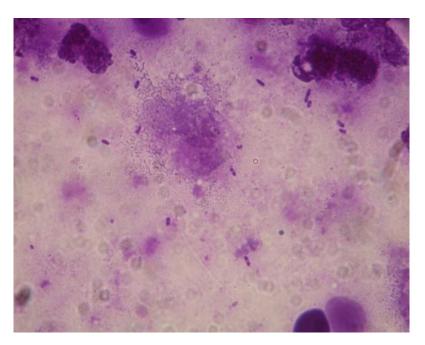


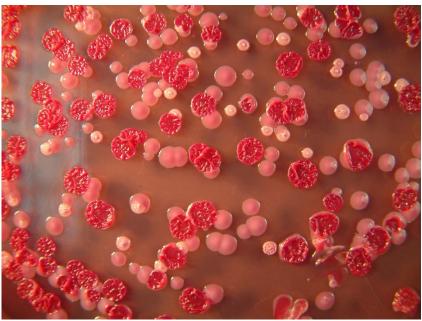
Digestive : ingestion d'eau ou d'aliments contaminés

Autres voies (mère-enfant, sexuelles, nosocomiales ou accidentelles au laboratoire) : exceptionnelles

La mélioïdose n'est pas une maladie contagieuse

Une bactérie « pas comme les autres »

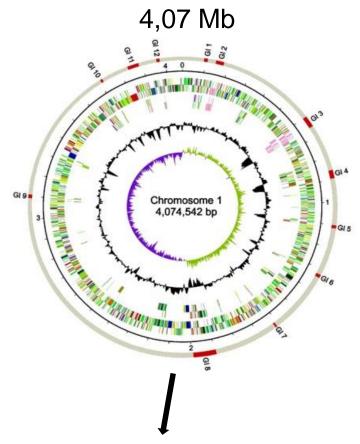




- bacille à Gram négatif, mobile, aérobie
- non sporulé mais pouvant survivre dans l'environnement
- grand génome de 7,25 Mb, deux chromosomes (14% variables)
- îlots génomiques provenant de l'ADN d'autres bactéries
- résistance naturelle à plusieurs familles d'antibiotiques :
 pénicillines, C1G, C2G, aminosides, macrolides, rifampicine,
 polymyxines...

Un des génomes les plus complexes du monde bactérien

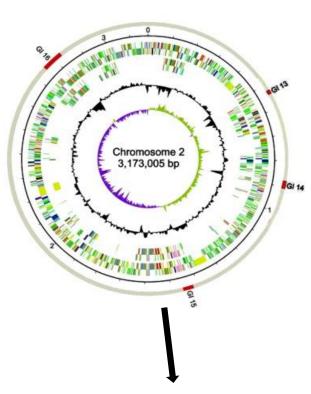
2 chromosomes circulaires



Chromosome 1: fonctions 1^{aires}

- biosynthèses, métabolisme
- chimiotactisme, mobilité
- déterminants de virulence

3,17 Mb



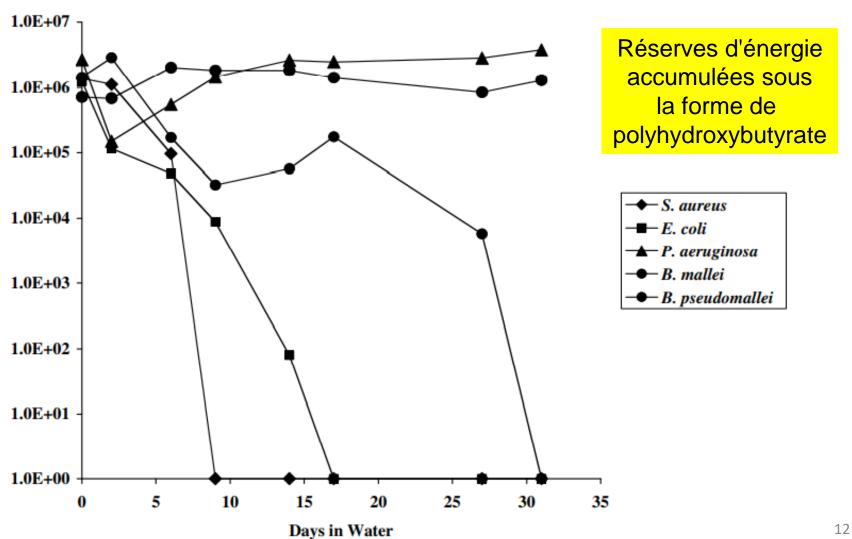
Chromosome 2 : fonctions d'adaptation

- aux différents environnements
- aux conditions de stress

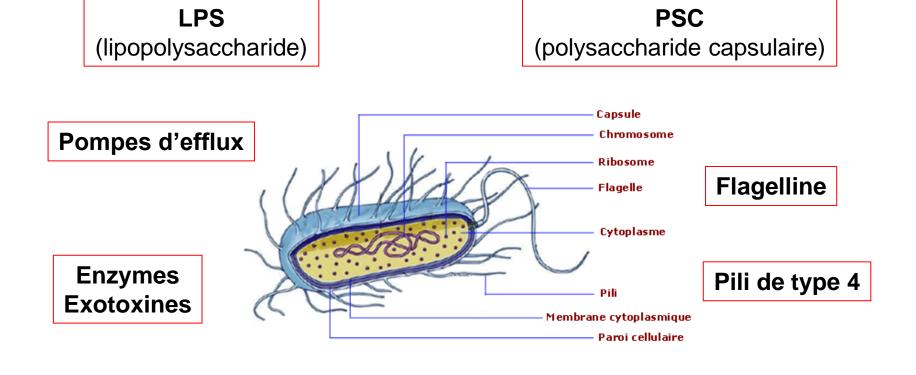
Survie de *B. pseudomallei* en conditions extrêmes

▶ 16 ans en eau distillée sans nutriments

Pumpuang A. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2011

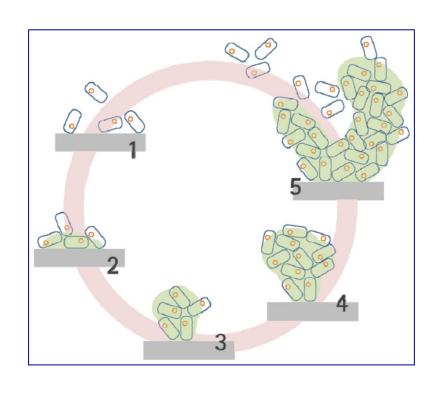


Déterminants de virulence de B. pseudomallei



Quorum sensing (mécanisme de communicarion intercellulaire) SST3 / SST6
Système de sécrétion de types 3 et 6

Formation de biofilm



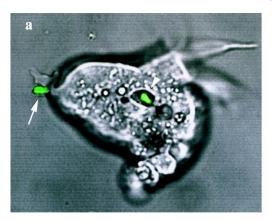
adhésion (interface liquide – solide)

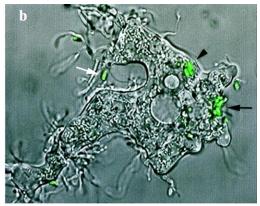
2 – 5. production de polysaccharide extra-cellulaire
+ croissance ralentie
contrôlée par le quorum-sensing
(AHL : acyl homosérine lactones)

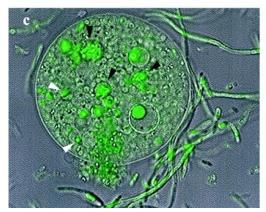
- ⇒ agrégation en micro-colonies
- ⇒ survie dans l'environnement
- ⇒ résistance aux désinfectants et aux antibiotiques

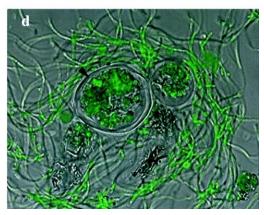
Survie intra-amibienne

- a adhésion de *B. pseudomallei* à l'amibe *Acanthamoeba astronyxis*
- b pseudopode et inclusion dans une vacuole
- c bacilles libres dans le trophozoïte
- d bacilles dans le kyste amibien









« Depuis plusieurs millions d'années, les facteurs de virulence de *B. pseudomallei* ont probablement évolué pour échapper à la destruction par les protozoaires unicellulaires et pour les exploiter comme des niches réplicatives »

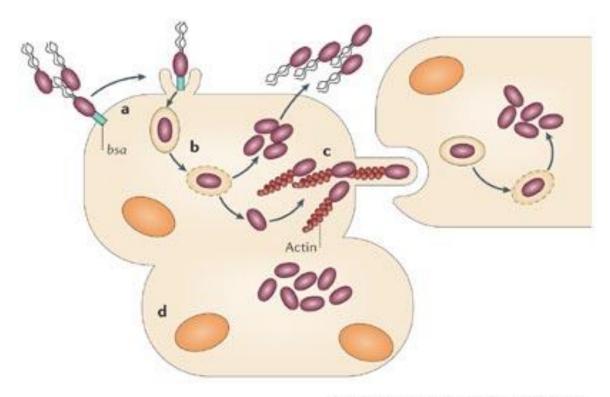
d'après French CT et al. Curr Opin Microbiol. 2020

Inglis TJJ, Infect Immun 2000

Mécanismes d'infection intracellulaire

médiés par les système de sécrétion spécialisés (SST de types 3 et 6)

- a invasion de cellules phagocytaires et non phagocytaires
- b échappement de l'endosome et multiplication intracytoplasmique
- c propagation de cellule à cellule
- d formation de cellules géantes multinucléées par fusion membranaire



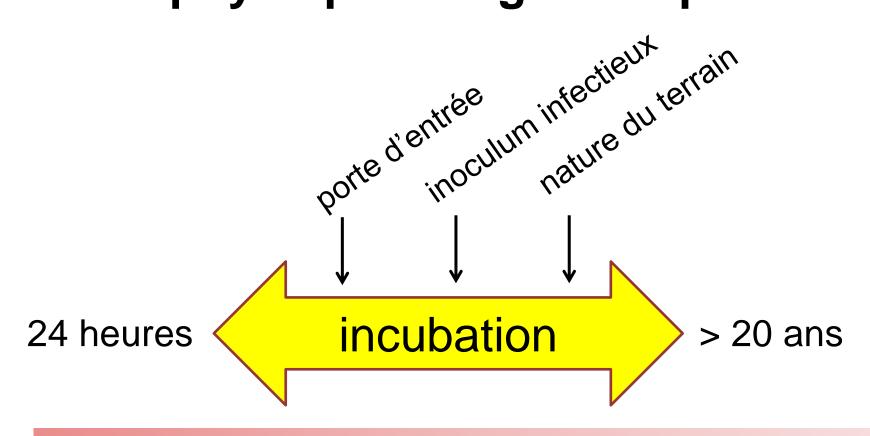
Mélioïdose : maladie opportuniste

Série australienne de 364 cas observés entre 1989 et 2003 (Currie BJ, *Trop Med Int Health* 2004).

Facteurs prédisposants	Risque relatif ajusté
Diabète de type 2	13,1
Pneumopathie chronique*	4,3
Age > 45 ans	4,0
Néphropathie chronique	3,2
Ethnie aborigène	3,0
Sexe masculin	2,4
Alcoolisme	2,1

^{*} enfants: mucoviscidose

Une physiopathologie complexe



infections invasives

suraiguës (sepsis)

subaiguës

chroniques

infections latentes

Présentation clinique

Aspects cliniques	Australie 1989-99 (331 cas)	Thaïlande 1978-85 (686 cas)	
Bactériémie	46 %	58 %	
Pneumonie, pleurésie	58 %	45 %	
Infection génito-urinaire	19 %	7 %	
Infection de la peau ou des tissus mous	17 %	13 %	
Infection neuro-méningée ou abcès du cerveau	4 %	3 %	
Abcès de la rate	4 %	2 %	
Abcès du foie	2 %	7 %	
Autres localisations intra- abdominales	3 %	5 %	
Abcès de la prostate	18 % des cas adultes masculins	0,3 %	
Abcès de la parotide		30% des cas pédiatriques	
Infection osseuse ou articulaire	4 %	5 %	
Péricardite	1 %	3 %	
Létalité	19 %	38-61 %	

Mélioïdose pulmonaire

Poumon = 1er organe cible (~ 50 % des cas)

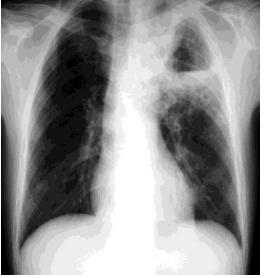
- bronchopneumonies aiguës sévères ± SDRA
- abcès uniques ou multiples, empyèmes

Rx : infiltrats bilatéraux non systématisés → images d'excavation évoquant la TB



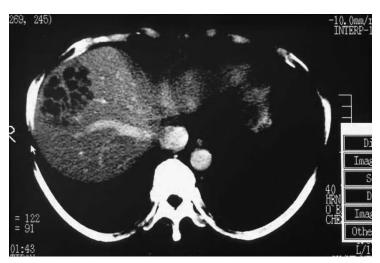
femme de 45 ans pneumonie aiguë mélioïdose septicémique



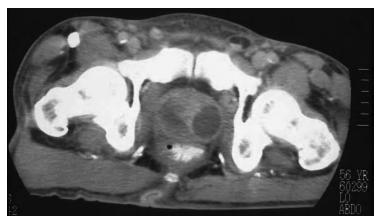


admission J+8 Évolution d'un abcès pulmonaire chez un adulte

Abcès viscéraux et des tissus mous



Abcès hépatiques multiples



Abcès prostatique



Abcès avant-bras avant tt



après 2 semaines de tt



après 20 semaines de tt

Abcès de la parotide









Très rare en Australie

~ 40%
des cas
pédiatriques en
Asie du Sud-Est

Un diagnostic urgent, mais difficile

- Clinique: mélioïdose = grande simulatrice (TB)

 Cas suspect = tout patient atteint de sepsis, de pneumonie ou d'abcès acquis en milieu communautaire dans une région endémique de mélioïdose
- > Signes biologiques d'orientation : décevants
- ➤ Bactériologie ⇒ certitude mais il faut penser à chercher
 B. pseudomallei
- > Sérologie : peu fiable en zone endémique
- > Tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs) :
 - → IHA, ELISA, IFI, latex, ICT, PCR

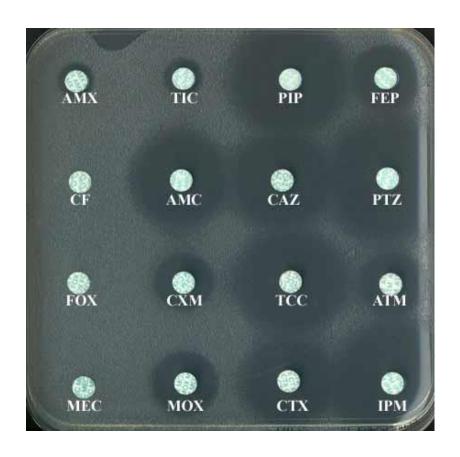
Diagnostic de certitude : bactériologie

- ▶ isolement par culture de Burkholderia pseudomallei à partir de pus, crachats, urines, sang
- ▶ 3 inconvénients : → sécurité LSB3
 - → milieux spéciaux (Ashdown)
 - → identification > 48-72 h



Antibiogramme indispensable

- **▶ confirmer l'identification :** R → amoxicilline, céfalotine, aminosides, colistine
- ▶ détecter des R acquises : amoxi-clav, tétracycline, chloramphénicol...





Traitement spécifique et prolongé

- 1. Phase d'attaque par voie IV → 15 jours minimum
 - ceftazidime 100-200 mg/kg/j

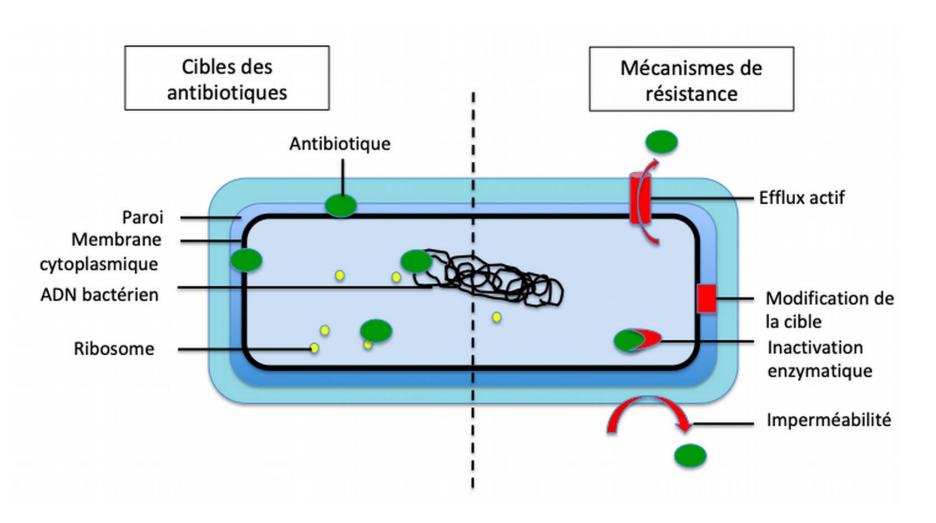
ou

- imipénème / méropénème 50-75 mg/kg/j
 ± cotrimoxazole : 10/50 mg/kg/j + acide folique 5 mg/j
- 2. Phase d'éradication per os → 12 à 20 semaines
 - cotrimoxazole 10/50 mg/kg/j + doxycycline 4 mg/kg/j ou
 - amoxicilline acide clavulanique 60/15 mg/kg/j

Rechutes: 6 % dans la 1ère année

13 % dans les 10 ans

Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques

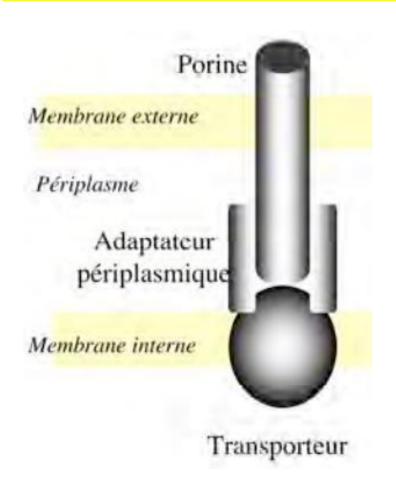


Mécanismes de résistance aux antibiotiques de *Burkholderia pseudomallei*

Antibiotiques	Imperméabilité	Inactivation enzymatique	Modification de la cible	Efflux actif
β-lactamines		X	X	
Acide clavulanique			X	
Polymyxine B	X			
Aminoglycosides	X			X
Fluoroquinolones			X	X
Macrolides				X
Tétracyclines				X
Triméthoprime				X
Triméthoprime –				
sulfaméthoxazole				X

Pompes d'efflux

Systèmes de transport transmembranaire ⇒ rejet de substrats toxiques Famille RND (*Resistance-Nodulation-cell-Division*) : spécifique des BGN = principal mécanisme de multirésistance aux ATB chez *B. pseudomallei*



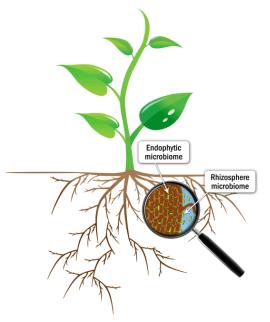
> 3 pompes d'efflux de type RND :

- AmrAB-OprA
- BpeAB-OprB
- BpeEF-OprC

support chromosomique 7 pompes codées par chromosome 1 3 pompes codées par chromosome 2

- résistance intrinsèque : niveau basal d'expression faible
- résistance acquise : mutations dans les gènes régulateurs ou promoteurs ⇒ surexpression

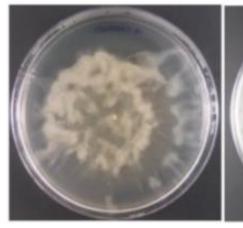
Compétition dans la rhizosphère

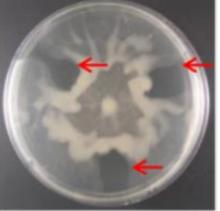


- ► entre *B. pseudomallei* et
- les plantes : composés toxiques végétaux
- les prédateurs : protozoaires, nématodes
- les autres bactéries telluriques
- les pompes d'efflux sont impliquées dans la modulation des facteurs de virulence avec la formation de biofilms et le quorum sensing

B. pseudomallei inhibe la croissance de B. thailandensis

Culture en nappe de *B. thailandensis* (témoin)





Dépôts de surnageant acellulaire de B. pseudomallei

Ngamdee W. BMC Microbiol,2015

En conclusion, B. pseudomallei

curiosité exotique → énigme bactériologique une bactérie saprophyte, adaptée au milieu hydrotellurique, est capable de s'adapter aux stress environnementaux, d'infecter une grande variété d'hôtes, de contourner leurs défenses immunitaires et de résister à l'action des principaux antibiotiques utilisés en thérapeutique

- ▶ des millions d'années d'adaptation dans la rhizosphère (concurrence, quête de nutriments, action des prédateurs)
- ⇒ accumulation de mécanismes favorisant à la fois la survie, la virulence... et la résistance aux antibiotiques
- facteurs de virulence : ensemble de facteurs adaptatifs sélectionnés pour permettre à la bactérie d'exploiter une niche écologique et non pour causer des maladies

En conclusion, la mélioïdose

- > une menace naturelle, en expansion dans le monde
 - progression du diabète de type 2
 - réchauffement climatique ?
- > un risque biologique provoqué
 - arme "B" potentielle
 - répondant à 9 des 10 critères de Rosebury

Il faut la connaître pour la reconnaître

- diagnostic rapide de certitude
 - ⇒ traitement précoce et adapté
 - ⇒ meilleur pronostic