



HAL
open science

Incidence de la mélioiïdose en France de 2012 à 2018

Inès Mercier

► **To cite this version:**

Inès Mercier. Incidence de la mélioiïdose en France de 2012 à 2018. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02459614

HAL Id: dumas-02459614

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459614>

Submitted on 29 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ de BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DOCTORAT DE MÉDECINE

DE SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Par

Mme Inès MERCIER

Née le 7 Décembre 1993, à Châlons-sur-Marne (Marne)

Elève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées - Lyon

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 Janvier 2020

Incidence de la mélioiidose en France de 2012 à 2018

Président du Jury : Madame le Pr Séverine ANSART

Membres du Jury : Madame le Pr Geneviève HERY-ARNAUD

Monsieur le Pr Renaud DULOU

Monsieur le Dr Fabrice BIOT

Monsieur le Dr Lionel KOCH

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé ()
LE MENN Gabriel ()
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves ()
DE BRAEKELEER Marc ()

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves	Anesthésiologie-réanimation
-------------------	-----------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophthalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie

SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation
KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONCLA Anne	Génétique
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2^{ème} Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
L'HER Erwan	Réanimation
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPET Éric	Hématologie

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh

DULOU Renaud

Anesthésie-réanimation

Neurochirurgie

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général Humbert BOISSEAUX

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé de l'École du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes académiques

**HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES
CLERMONT-TONNERRE**

A Monsieur le Médecin Général Renaud DULOU

Médecin-chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Clermont Tonnerre

Professeur agrégé de l'Ecole du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

A Madame le Médecin en chef Barbara AUPY

Médecin-chef adjoint de l'Hôpital d'instruction des Armées Clermont Tonnerre

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

REMERCIEMENTS

A **Madame le Professeur Séverine Ansart** pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Soyez assurée de mon profond respect.

A **Madame le Professeur Geneviève Hery-Arnaud**, vous avez accepté d'apporter vos compétences à l'évaluation de mon travail. Je vous exprime ma gratitude et mon profond respect.

A **Monsieur le Médecin Général Renaud Dulou**, vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A mes directeurs de thèse, **Monsieur le Pharmacien en Chef Fabrice Biot** et **Monsieur le Médecin Principal Lionel Koch**, merci de m'avoir fait confiance pour ce sujet. Merci pour votre encadrement bienveillant et vos conseils précieux tout au long de ce travail.

A **Thibault**, merci pour ta motivation et ta bonne humeur permanente au cours de ce travail partagé. Je te souhaite le meilleur à toi et à ta famille.

A **tous les médecins avec qui j'ai eu le plaisir d'être en contact** et qui ont contribué à ce travail, en particulier au Pr Eric Caumes de Paris, au Pr Charles-Edouard Luyt de Paris, au Pr Jean-Christophe Lagier de Marseille, au Pr Samer Kayal de Rennes, au Dr Nicolas Degand de Nice, au Dr Claude Olive de Martinique, au Dr Nadia Saïdani de Quimper, au Dr Roxane Courtois de Cholet, au Dr Gianandrea Borgherini de la Réunion, au Dr Hélène Guet-Revillet de Toulouse, au Dr Catherine Mainguy de Lyon, au Dr José Manuel Ramirez de Paris, au Dr Gentiane Monsel de Paris, au Dr Franck Labbe du Havre, au Dr Violaine Walewski de Paris, au Dr Mathieu Saada de Perpignan, au Dr Murielle Alemy-Carreau de Salon-de-Provence et au Dr Laurence Drieux-Rouzet de Paris. Merci pour votre patience et votre bienveillance. Merci également à M. Sylvain Crevecoeur d'avoir bien voulu répondre à mes questions.

A **Kilian**, tu as été tout ce qu'on peut attendre d'un compagnon pendant ce travail (et même avant). Merci pour ton soutien et ton aide, y compris lorsqu'il s'agissait de penser à autre chose. Avec tout mon amour.

A **ma famille**, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années.

A **mes amis**, en particulier à Kamelia, Emma, Eric, Anne-Margaux, Anne-Héloïse, Adrien et tous les autres. Merci pour tout le chemin que nous avons parcouru ensemble. Puisse l'avenir nous réserver encore de nombreuses aventures.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	10
ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION	12
MATERIEL ET METHODES	16
1. Type d'étude.....	16
2. Cadre de l'étude	16
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	17
4. Recueil des données.....	17
5. Analyse des données	18
RESULTATS.....	19
1. Origine des cas.....	19
2. Incidence de la maladie	20
3. Répartition territoriale des cas.....	20
4. Caractéristiques épidémiologiques de la population.....	22
5. Caractéristiques des voyages effectués pour les cas d'importation	24
6. Caractéristiques de la maladie	25
7. Prise en charge thérapeutique	26
8. Mortalité.....	27
9. Comparaison avec les études réalisées hors zone d'endémie	28
DISCUSSION	30
1. Incidence et typologie des cas.....	30
a) Cas d'importation et cas autochtones	30
b) Incidence en fonction des années.....	31
2. Caractéristiques des cas	33
3. Forme clinique.....	34
4. Prise en charge thérapeutique	35
5. Mortalité.....	35
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE.....	40

ABREVIATIONS

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CDC: Centers for Disease Control and prevention

CH: Centre Hospitalier

CHT : Centre Hospitalier Territorial

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FDR : facteur de risque

GHU : Groupement Hospitalier Universitaire

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armées

LiSSa : Littérature Scientifique en Santé

MALDI-TOF: matrix assisted laser desorption ionization – time of flight

MeSH: Medical Subject Headings

NS: non significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : polymerase chain reaction

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

INTRODUCTION

La mélioïdose est une pathologie causée par la bactérie à coloration de Gram négative intracellulaire facultative *Burkholderia pseudomallei*. Cette bactérie est présente à l'état naturel dans la rhizosphère et à la surface de l'eau dans les zones d'endémie, essentiellement en Asie du Sud-Est et dans le nord de l'Australie.

La contamination se fait principalement par contact avec des particules de terre ou d'eau contaminées par inhalation, ingestion ou par voie percutanée. La transmission de personne à personne ou d'animal à personne est anecdotique, ne se produisant que dans de rares conditions si bien que la mélioïdose n'est pas considérée comme contagieuse¹.

Seuls les sujets développant des signes cliniques sont considérés comme atteints de mélioïdose². La plupart des sujets développent une infection aiguë mais les formes chroniques sont relativement fréquentes et concernent environ 11% des cas. Ces formes sont définies par des symptômes durant plus de 2 mois. Après une première réponse positive au traitement par voie parentérale, des récurrences peuvent survenir dues soit à une rechute soit à une réinfection avec une souche différente³.

En ce qui concerne les formes cliniques, la maladie est caractérisée par le fait qu'aucun tableau spécifique ne se dégage tant ils sont variés, ce qui rend difficile le diagnostic sur des bases uniquement cliniques. Cette tendance protéiforme a donné à la mélioïdose le surnom de « grande imitatrice » (« *Great Mimicker* »). La forme la plus fréquente en zone d'endémie est l'atteinte pulmonaire mais les formes génito-urinaires, cutanéomuqueuses, ostéoarticulaires ou neurologiques ne sont pas rares⁴. Des abcès intra-abdominaux sont également possibles. Un sepsis est fréquemment associé avec une bactériémie à l'admission dans 40 à 60% des cas et le développement d'un choc septique chez 20% des patients⁵. Dans 10% des cas environ, il existe

un sepsis sans point d'appel clinique autre⁶. Tous les organes peuvent être atteints sans qu'il n'existe de signe pathognomonique si bien que des confusions avec d'autres pathologies telles que la tuberculose sont fréquentes.

La mélioïdose peut survenir à tout âge mais touche principalement les adultes de 40 à 60 ans⁷. Le développement de l'infection est associé dans 80% des cas chez les adultes à la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque habituellement associés tels que le diabète principalement, les pathologies rénales, pulmonaires ou hépatiques chroniques, les pathologies néoplasiques, le tabagisme, l'alcoolisme ou l'immunodépression^{1,8,9}.

Si la mélioïdose est difficile à diagnostiquer cliniquement, le diagnostic de certitude est établi microbiologiquement et repose principalement sur la culture de la bactérie qui demeure l'examen de référence⁵ (*gold-standard*). Le milieu sélectif gélosé d'Ashdown est couramment utilisé dans les laboratoires des zones endémiques car cette méthode est peu onéreuse, mais cette identification intervient au minimum 24 heures après la mise en culture. De moyens plus rapides et plus spécifiques peuvent en outre être mis en œuvre comme la PCR quantitative qui cible des gènes chromosomiques codant des facteurs de virulence tels que les systèmes de sécrétions spécifiques de *B. pseudomallei*. Par ailleurs, des erreurs d'identification peuvent survenir avec les systèmes traditionnels d'identification biochimique ce qui conduit fréquemment à confondre *B. pseudomallei* avec d'autres espèces du genre *Burkholderia* ou *Pseudomonas*¹⁰. La sérologie est peu utilisée principalement du fait de nombreuses séroconversions asymptomatiques en zone d'endémie. L'utilisation de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF avec des bases de données enrichies en général localement de spectres de *B. pseudomallei* en complément des bases disponibles dans le commerce, améliore considérablement l'identification de la bactérie dans les laboratoires où cette technologie est disponible, le diagnostic reste cependant difficile, d'autant plus dans les pays de zone non endémique¹¹.

Le traitement de la mélioïdose repose sur des mesures générales de prise en charge du sepsis et sur une antibiothérapie biphasique. La première phase a pour objectif de limiter la mortalité avec une antibiothérapie par voie intraveineuse par ceftazidime ou carbapénème pendant 14 à 20 jours tandis que la seconde phase doit limiter les rechutes avec une administration prolongée (au moins 20 semaines) par voie orale de triméthoprim-sulfaméthoxazole¹².

La sévérité et l'issue de la maladie dépendent des comorbidités de l'hôte, du mode de contamination, de la charge et de la souche bactérienne ainsi que de la présence ou non de gènes de virulence spécifiques non ubiquitaires¹. La mortalité associée à la mélioïdose varie entre 10 et 50% selon les études effectuées et peut atteindre 87% en l'absence de traitement¹². La mortalité associée à cette bactérie très proche phylogénétiquement de l'agent causal de la morve, *Burkholderia mallei*, utilisé par le passé comme arme biologique, sa capacité d'aérosolisation et sa résistance naturelle à de nombreuses familles d'antibiotiques d'usage courant en font un potentiel agent bioterroriste, listé en catégorie B par le CDC, et est l'objet de programmes contre-mesures de biodéfense par de nombreux États y compris la France¹³.

Du fait de sa présentation clinique polymorphe et des difficultés diagnostiques, la mélioïdose est très probablement largement sous diagnostiquée. On estime cependant à 165 000 le nombre de cas annuels dans le monde et à 89 000 le nombre de cas ayant une issue fatale. Ainsi, le nombre de morts causé par la mélioïdose pourrait être comparable à celui de la rougeole¹⁴.

Si la maladie prédomine en Asie du Sud-Est, notamment en Thaïlande, et en Australie du Nord qui sont considérées comme des zones d'hyper-endémie, elle est de plus en plus diagnostiquée dans le reste des pays d'Asie du Sud et en Inde. De surcroît, des cas sont également documentés dans certains pays en voie de développement dans le reste de l'Asie, en

Afrique et en Amériques Centrale et du Sud. Par ailleurs, des cas d'importations chez les voyageurs ont été rapportés sur tous les continents¹⁵.

Bien que plusieurs cas de mélioïdose aient été rapportés en France¹⁶⁻³⁰, il n'existe à ce jour aucune donnée concernant l'incidence globale de la maladie, celle-ci n'étant pas soumise à une déclaration obligatoire. L'échappement des cas de mélioïdose à la surveillance épidémiologique nous laisse supposer que l'impact de cette maladie en termes de santé publique pourrait être sous-estimé, et ce d'autant que le tourisme vers l'Asie du Sud-Est est en constante augmentation. Du fait d'une méconnaissance de la maladie, la mélioïdose est également probablement mal diagnostiquée avec un retard diagnostic et donc de traitement qui pourrait conduire à une augmentation de la morbi-mortalité. Par ailleurs, les données obtenues lors d'autres études réalisées hors zone d'endémie, et notamment en Europe laissent penser que le profil des cas d'importation pourrait être différent de celui des patients en zone d'endémie^{15,31-34}.

A l'aune de ce constat, nous avons souhaité pouvoir donner une image plus claire de l'importance de la mélioïdose en France. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective dans le but de mesurer l'incidence de la mélioïdose en France entre 2012 et 2018. L'objectif secondaire de notre étude est également de dresser le profil des patients atteints de cette pathologie tropicale en France.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Un recueil rétrospectif des cas de mélioïdose confirmés sur le territoire français entre 2012 et 2018 a été réalisé. Cette étude a été approuvée sur le plan éthique par le comité des expérimentations cliniques de l'hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre à Brest.

2. Cadre de l'étude

Le territoire français a été défini comme comprenant la France métropolitaine ainsi que les départements et territoires d'outre-mer suivants : la Guadeloupe, la Guyane française, la Martinique, Mayotte, la Nouvelle Calédonie, la Polynésie française, la Réunion, Saint Barthélémy et Saint Pierre et Miquelon. Les cas inclus provenaient de trois sources. Tout d'abord, un recueil de données cliniques a été réalisé auprès des hôpitaux qui ont adressé sur la période 2012-2018 des demandes d'analyse au laboratoire de bactériologie de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA, Brétigny sur Orge), qui confirme ou infirme pour les praticiens qui en font la demande l'identification de *B. pseudomallei*. Les dossiers correspondant à un échantillon avec une recherche positive de *B. pseudomallei* ont été inclus après avoir été regroupés par patient pour éliminer les doublons. Ensuite, les cas publiés dans la littérature sur la base de données PubMed® (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). La recherche a été effectuée en utilisant les termes du MeSH « melioidosis OR *B. pseudomallei* » et en sélectionnant les rapports de cas cliniques (*case reports*) de mélioïdose humaine publiés entre 2012 et 2018 écrits en français ou en anglais. Les publications ont ensuite été individuellement triées par une lecture rigoureuse afin de garder celles dont soit la France métropolitaine soit les Départements ou Territoires d'Outre-Mer ont été explicitement répertoriés comme lieu de diagnostic de la maladie. Ont également été retenus les cas cliniques dont l'auteur

correspondant était basé en France s'il n'était pas fait mention du lieu de diagnostic. La base de données LiSSa a été parcourue en utilisant les mêmes critères. Enfin, chacun des services d'infectiologie répertoriés sur l'annuaire de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) a été contacté par courriel dans le but d'identifier des cas supplémentaires. Les services de médecine interne des Hôpitaux d'Instruction des Armées de France ne possédant pas de service d'infectiologie ont été sollicités par courrier électronique. Les principales structures hospitalières de Polynésie française, de Mayotte, de Saint Barthélemy et de Saint Pierre et Miquelon ont été contactées par fax. A chaque fois que cela était possible, nous nous sommes adressés aux praticiens ayant pris en charge un patient par courrier électronique ou par téléphone afin de compléter les données cliniques et diagnostiques.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion pour l'étude ont été : un diagnostic confirmé par mise en évidence de *B. pseudomallei* par sérologie, spectrométrie de masse, colorimétrie ou biologie moléculaire ; une date de diagnostic comprise entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018 et une consultation et/ou une hospitalisation du patient dans une structure de France métropolitaine ou d'outre-mer. En l'absence de date de diagnostic connue, la date de la publication a été retenue par défaut comme date de diagnostic pour les cas issus de la littérature. Les critères d'exclusion ont été une date de diagnostic antérieure au 01/01/2012 ou postérieure au 31/12/2018 et un diagnostic établi uniquement de manière clinique sans isolement de la bactérie ni diagnostic moléculaire.

4. Recueil des données

Les données recherchées pour chaque cas ont été : l'âge, le sexe, le pays de naissance, le département de résidence, l'historique des voyages ayant précédé l'infection, les facteurs de

risque préexistants, les caractéristiques de l'exposition (lieu, mode d'exposition supposé, durée de séjour), les caractéristiques de l'infection (délai d'apparition des symptômes, forme clinique, nécessité d'hospitalisation en réanimation ou conventionnelle), les caractéristiques de la prise en charge (prélèvements réalisés, méthode de mise en évidence de la bactérie, traitements entrepris, voie d'administration, durée du traitement et effets secondaires éventuels) et l'issue de la prise en charge (décès, rechute, réinfection par une souche différente). L'âge a été réparti en 5 intervalles : < 18 ans, 18-45 ans, 46-74 ans et ≥ 75 ans. Les facteurs de risque ont été définis selon les données issues de la littérature. La durée de séjour a été répartie en intervalles (< 7 jours, 7-14 jours, 15-30 jours et > 1 mois) en considérant les durées habituelles d'un voyage de tourisme.

5. Analyse des données

Les données ont été recueillies sur un tableur Excel® puis analysées avec ce même logiciel. Les analyses univariées ont été réalisées à l'aide du logiciel de biostatistique en ligne *pvalue.io* (www.pvalue.io) avec un risque alpha de 5%. Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des moyennes et un test de Fisher pour la comparaison des pourcentages.

RESULTATS

1. Origine des cas

La majorité des cas a été identifiée avec l'aide des recueils d'expertises réalisées par l'IRBA : 45 dossiers ont été parcourus ce qui a permis de recenser 38 cas. 153 publications ont été analysées dont 13 ont répondu aux critères d'inclusion, ce qui a conduit à identifier 20 cas¹⁸⁻³⁰ dont certains étaient communs avec ceux de l'IRBA. Enfin, 131 structures hospitalières ont été sollicitées avec un taux de réponse de 47,65%. Au total 57 cas ont été inclus et étudiés (Figure 1).

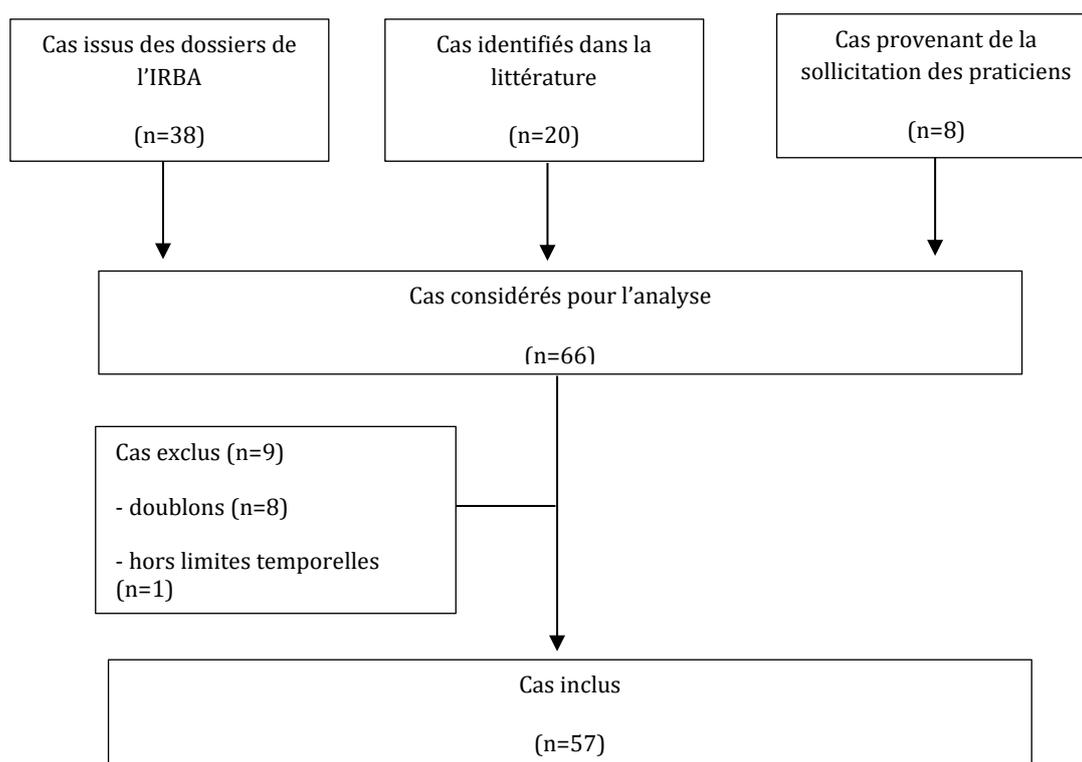


Figure 1: Diagramme de flux des cas étudiés

2. Incidence de la maladie

L'incidence de la maladie a été établie à 8 ± 4 cas par an avec une variation importante selon les années et un pic d'incidence en 2017 à 18 cas. Des cas ont été considérés comme d'origine autochtone lorsque le lieu supposé de contamination était situé dans la France d'Outre-Mer : ils ont représenté 17,5% des cas (**Figure 2**). Parmi ceux-ci, deux étaient originaires de Madagascar et avaient été contaminés à Madagascar mais diagnostiqués respectivement à Saint-Etienne et à la Réunion.

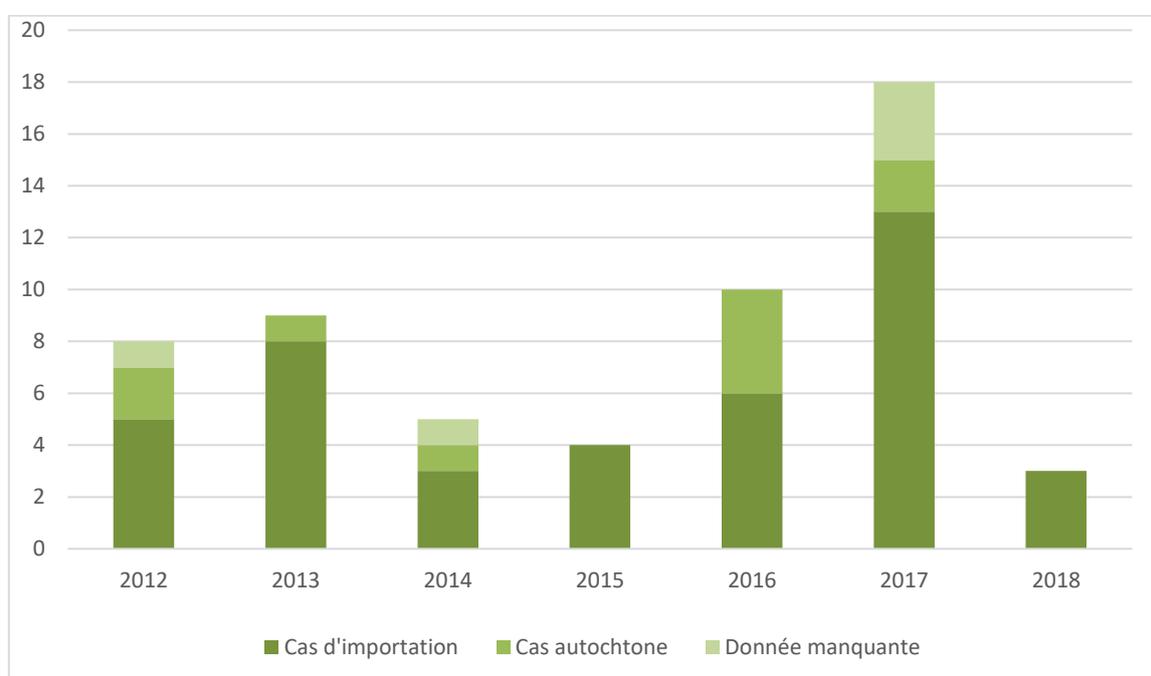


Figure 2 : Incidence de la mélioïdose par année

3. Répartition territoriale des cas

La distribution géographique des cas était variable entre les différentes régions avec une majorité des cas diagnostiqués en Ile-de-France (**Figure 3**).

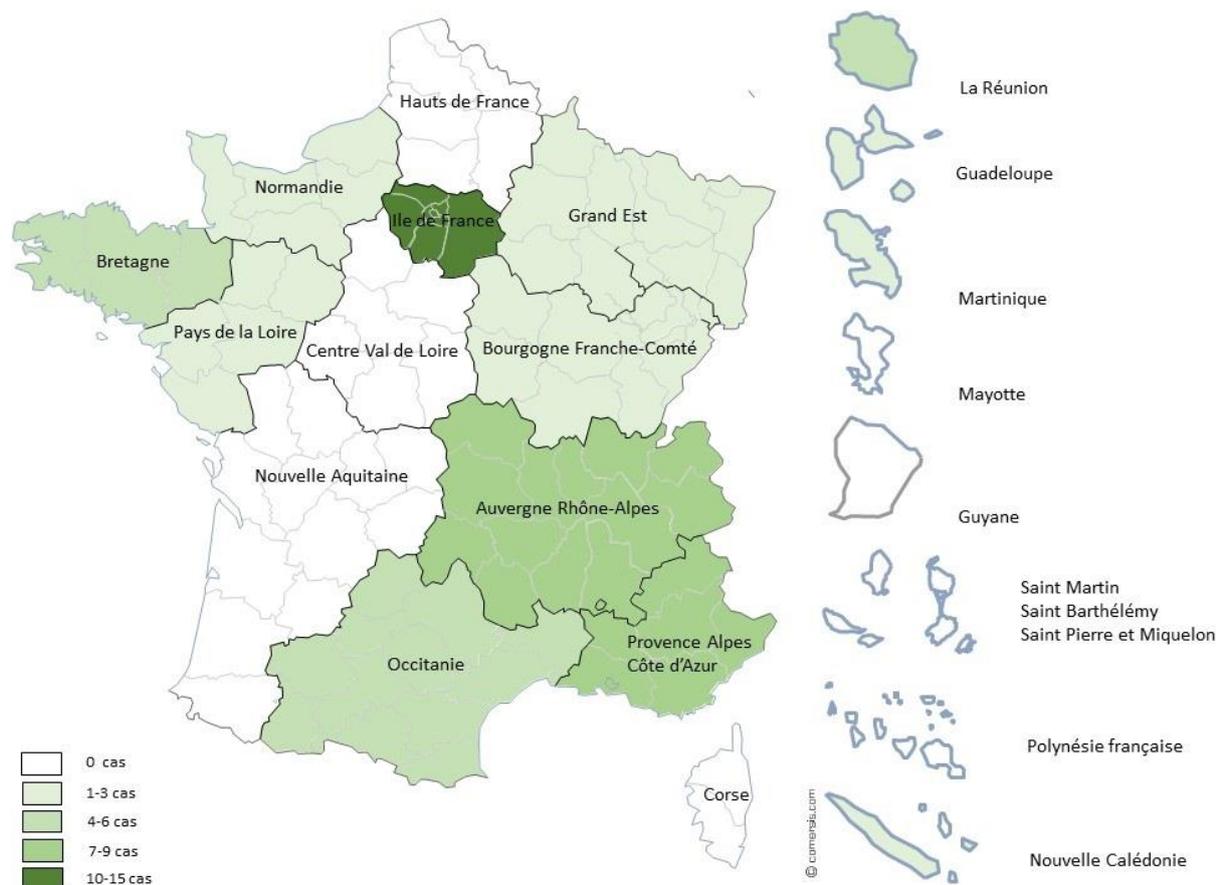


Figure 3 : Distribution géographique des cas de mélioiïdose sur le territoire français

La région de recours au soin ne correspondait pas toujours à la région de résidence : sur les 15 cas diagnostiqués en Ile-de-France, 2 ont concerné des habitants des Hauts-de-France, 1 un habitant de l'île Saint-Barthélemy, 1 des Etats-Unis et la région de résidence était inconnue dans 5 des cas. 4 des cas d'importation diagnostiqués dans les autres régions ont impliqué des expatriés français ou des voyageurs étrangers de passage (1 à la Réunion, 1 en Bretagne, 1 en Occitanie et 1 en Pays de la Loire concernant respectivement des citoyens des Philippines, de Thaïlande, du Vietnam et de Madagascar). Enfin, 1 des cas identifiés à La Réunion était un habitant de Mayotte.

61,4%, 29,8% et 7,1% des cas ont respectivement été diagnostiqués dans un CHU, un CH et un HIA. Dans un des cas, le prélèvement avait été demandé par un praticien de ville avant d'être confirmé dans un CHU.

Si les diagnostics ont émané de 33 structures hospitalières différentes, 11 représentaient 57,8% des cas avec 6 cas diagnostiqués par le GHU Pitié-Salpêtrière, 4 par les CHU de Lyon, 3 par le CHU de Nice, 3 par le CHU de Rennes, 3 par le CHU de Pointe-à-Pitre, 2 par le CHU de Martinique, 2 par le CHU Avicennes, 2 par l'hôpital Foch de Suresnes, 2 par l'HIA Desgenettes et 2 par la CHT de Nouvelle-Calédonie.

4. Caractéristiques épidémiologiques de la population

L'âge moyen a été calculé à 49 ± 19 ans avec un âge médian à 52 ans et des extrêmes à 5 et 96 ans. Le sexe-ratio hommes/femmes était 5,11. La majorité des patients était d'origine française (**Tableau 1**).

La majorité des patients (66,7%) possédait au moins un facteur de risque intrinsèque de développer une mélioïdose, 28% des cas en détenaient au moins 2. Seuls 7% des patients ne présentaient aucun facteur de prédisposition à la mélioïdose. Le recueil exhaustif de ces facteurs de risque n'a cependant été possible que pour 32 cas.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

	Cas
Total	57
Genre	
Sexe féminin	15,8% (9)
Sexe masculin	80,7% (46)
Non précisé	3,5% (2)
Age	
< 18 ans	7% (4)
18-45 ans	22,8% (13)
46-74 ans	56,1% (32)
≥ 75 ans	8,8% (5)
Non précisé	5,3% (3)
Origine	
Europe	64,9% (37)
Asie	12,3% (7)
Afrique	10,5% (6)
Amérique	0%
Océanie	0%
Non précisé	12,3% (7)
Facteurs de risque intrinsèques	
Tabagisme (dont sévré et cannabis)	31,6% (18)
Diabète	17,5% (10)
Pathologie néoplasique*	15,8% (9)
Pathologie hépatique chronique†	12,3% (7)
Immunosuppression‡	12,3% (7)
Alcoolisme (y compris sévré)	12,3% (7)
Pathologie pulmonaire chronique§	10,5% (6)
Pathologie rénale chronique	8,8% (5)
Au moins 1 facteur de risque	66,7% (38)

* leucémie à tricholeucocytes (3 de diagnostic concomitant à la mélioïdose), oligoastrocytome, adénocarcinome bronchique, leucémie myéloïde chronique, carcinome épidermoïde de la langue (découvert au cours du bilan de mélioïdose), cholangiocarcinome, séminome testiculaire traité

† atteinte hépatique polykystose rénale, atteinte hépatique mucoviscidose, hépatite B (3 dont 1 guérie et 1 découverte au cours du bilan de mélioïdose), hépatite C, hépatite D (découverte au cours du bilan de mélioïdose), cholécystite chronique, stéatose hépatique

‡ prise de cortancyl/cellcept/advagraft dans un contexte de greffe rénale, prise de temzolomide pour un oligoastrocytome, prise d'interféron pegylé pour une hépatite C et de pémétréxed pour un adénocarcinome bronchique, prise de dasatinib pour une leucémie myéloïde chronique, VIH (3 dont 1 traité)

§ dilatation de bronches, mucoviscidose (2), BPCO, asthme, adénocarcinome bronchique

|| polykystose rénale, insuffisance rénale chronique (2 dont 1 greffé), syndrome néphrotique, néphropathie hypertensive

Dans 42,1% des cas, au moins un facteur de risque extrinsèque de contamination a été rapporté. Parmi ces derniers, 7 patients présentaient plusieurs facteurs d'exposition. 19 patients ont été en contact avec la terre ou l'eau mais il n'a pas été possible d'incriminer une activité en particulier. 7 patients ont montré des lésions cutanées préexistantes (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Facteurs de risques extrinsèques rapportés par les patients

Facteur de risque	Occurrences	Patients concernés
Lésion cutanée (plaie, piqûre, réalisation de tatouage, acupuncture)	7	12,2% (7)
Exposition à la terre et/ou à l'eau	32	36,8% (21)
- Ingestion d'eau non ou mal chlorée	5	8,8% (5)
- Travaux professionnels	5	8,8% (5)
- Randonnée	5	8,8% (5)
- Catastrophe naturelle (inondation, tempête...)	4	7% (4)
- Voyage pendant la saison des pluies	3	5,3% (3)
- Baignade en eau douce	3	5,3% (3)
- Marche avec les pieds nus	2	3,5% (2)
- Jardinage	2	3,5% (2)
- Inhalation d'eau	1	1,8% (1)
- Visite de grotte	1	1,8% (1)
- Emprisonnement en zone d'endémie	1	1,8% (1)
Total	39	42,1% (24)

5. Caractéristiques des voyages effectués pour les cas d'importation

La majorité des voyageurs ayant contracté une mélioïdose revenaient d'Asie et plus particulièrement de Thaïlande, pays en provenance duquel se concentrent plus d'un tiers des cas. La majorité des patients pour lesquels la durée de séjour a été renseignée avait effectué un voyage de 15 à 30 jours. Seuls 4 patients ont été contaminés lors d'un voyage de moins de 15 jours (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Caractéristiques des voyages effectués par les patients ayant contracté une mélioïdose à l'étranger

	Cas
Lieu de séjour	
Europe	0
Amérique	0
Asie	68,4% (39)
Thaïlande	35,1% (20)
Cambodge	12,3% (7)
Vietnam	7% (4)
Malaisie	5,3% (3)
Laos	1,8% (1)
Autre*	7% (4)
Afrique	10,5% (6)
Madagascar	3,5% (2)
Sénégal	1,8% (1)
Côte d'Ivoire	3,5% (2)
Cameroun	1,8% (1)
Océanie	0
Non précisé	3,5% (2)
Durée de séjour	
< 7 jours	3,5% (2)
7-14 jours	3,5% (2)
15-30 jours	24,6% (14)
> 30 jours	17,5% (10)
Non précisé	33,3% (19)

*1 voyage passant par la Thaïlande et la Malaisie, 1 par le Vietnam, la Thaïlande, la Chine et Singapour, 1 par la Chine et Singapour chez un patient philippin et 1 par la Thaïlande et le Cambodge

6. Caractéristiques de la maladie

Dans notre étude, la mélioïdose s'exprimait sous la forme d'une pathologie pulmonaire pour la majorité des patients. 28,1% des patients ont présenté plusieurs formes cliniques de la maladie de manière concomitante. Un sepsis a été associé dans 49,1% des cas, toutes formes cliniques confondues, et 2 patients ont montré un sepsis sans point d'appel clinique (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de mélioïdose

Atteinte	Cas	Sepsis associé
Pulmonaire	59,6% (34)	55,9% (19)
Autre*	22,8% (13)	64,3% (9)
Cutanéomuqueuse	21,1% (12)	50% (6)
Ostéoarticulaire	15,8% (9)	50% (4)
Génito-urinaire	14% (8)	62,5% (5)
Hépatogastro-entérologique	7% (4)	66,7% (2)
Neurologique	7% (4)	100% (4)
Sepsis seul	3,5% (2)	100% (2)

*thrombose splénique et portale (1), anévrisme mycotique (2 dont 1 avec abcès paravertébral), abcès lymphatique (1), nodules spléniques (2), adénopathie médiastinale (2), abcès splénique (1), thrombose splénique (1), adénopathie cervicale isolée (2), pancytopenie (1)

7. Prise en charge thérapeutique

En ce qui concerne la thérapeutique générale, 17,5% infections ont nécessité une prise en charge chirurgicale en complément du traitement antibiotique. Parmi 10 actes chirurgicaux, il y eut 5 mises à plat d'abcès, 1 mise à plat d'anévrisme mycotique, 1 remplacement d'endoprothèse aortique sur une infection de prothèse, 1 talcage de la plèvre dans les suites d'une pleuro-pneumopathie, 1 débridement chirurgical d'une infection fémorale et 1 drainage d'un épanchement péricardique.

Quant à l'antibiothérapie, les recommandations en termes de choix de molécule et de durée de traitement n'ont respecté les recommandations issues des consensus internationaux¹² que dans 27,7% des cas. Cependant, d'une part, ces recommandations n'ont été publiées qu'en novembre 2012, et, d'autre part dans 12,8% des cas, les écarts au traitement de référence étaient dus à une allergie ou une intolérance à l'une des molécules indiquées.

En outre, les rechutes, les symptômes et signes d'infection à *B. pseudomallei* sont réapparus après une réponse initialement favorable au traitement chez 5 patients, soit 8,77% des cas. 4 d'entre elles ont eu lieu en cours de traitement entre 1 et 5 mois après le début de l'antibiothérapie avec dans l'un des cas un deuxième voyage en zone d'endémie en cours de traitement. La 5^{ème} rechute s'est caractérisée par une exacerbation respiratoire chez un patient porteur d'une dilatation des bronches deux ans après le traitement initial.

8. Mortalité

Le taux de mortalité globale a été évalué à 23,8%. Cependant, force a été de constater une disparité entre les cas d'importation et les cas autochtones dont les taux de mortalités respectifs étaient de 13,3% et 75% (OR à 19,8 ; IC95% [2,5-266,9]). Ainsi, les cas ont été supposés autochtones dans 60% des décès. Il faut néanmoins noter que ces résultats ne prennent en compte que les cas pour lesquels l'issue du patient était renseignée. Si nous considérons toute issue non renseignée comme favorable, le taux de mortalité globale était alors de 17,5%, celui pour les cas d'importation de 8,5% et celui pour les cas autochtones de 60% (OR à 14 ; IC95% [2,4-111,1]).

Nous avons constaté un taux de mortalité également significativement plus élevé pour les patients les plus âgés. En revanche, il n'existait pas de différence significative pour l'issue en fonction du sexe. La présence de chaque facteur de risque pris individuellement n'influçait pas la mortalité de manière significative (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Facteurs de risque de décès des patients atteints de mélioïdose

	Absence de décès (n = 32)	Décès (n = 10)	Nombre de patients	p
Age (années)	45,3 (±17,9)	65,4 (±13,3)	42	< 0,001
Sexe masculin	26 (81%)	8 (80%)	34	NS
Cas autochtone	2 (6%)	6 (18,75%)	8	< 0,001
Présence d'un FDR	23 (72%)	8 (80%)	31	NS
-Tabagisme	16 (50%)	2 (20%)	18	NS
-Diabète	8 (25%)	1 (10%)	9	NS
-Pathologie néoplasique	3 (9%)	3 (30%)	6	NS
-Pathologie hépatique chronique	3 (9%)	3 (30%)	6	NS
-Immunosuppression	2 (6%)	2 (20%)	4	NS
-Alcoolisme	5 (16%)	1 (10%)	6	NS
-Pathologie pulmonaire chronique	4 (13%)	1 (10%)	5	NS
-Pathologie rénale chronique	2 (6%)	3 (30%)	5	NS
Présence de 2 FDR ou plus	11 (34%)	5 (50%)	16	NS

Les patients décédés étaient porteurs d'une forme respiratoire et/ou d'un sepsis dans 80% des cas. Nous n'avons cependant pas observé de forme clinique davantage pourvoyeuse de mortalité que les autres de manière statistiquement significative (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Risque de décès en fonction de la forme clinique présentée par les patients atteints de mélioïdose

	Absence de décès (n=32)	Décès (n = 10)	n	p
Forme respiratoire	19 (59%)	8 (80%)	27	NS
Sepsis	16 (50%)	8 (80%)	24	NS
Forme cutanéomuqueuse	7 (22%)	3 (30%)	10	NS
Forme génito-urinaire	4 (13%)	2 (20%)	6	NS
Forme ostéo-articulaire	5 (16%)	2 (20%)	7	NS
Forme neurologique	3 (9%)	1 (10%)	4	NS
Forme hépato-gastro-entérologique	2 (6%)	0 (0%)	2	NS
Autre*	11 (34%)	1 (10%)	12	NS

*thrombose splénique et portale (1), anévrisme mycotique (2 dont 1 avec abcès paravertébral), abcès lymphatique (1), nodules spléniques (2), adénopathie médiastinale (2), abcès splénique (1), thrombose splénique (1), adénopathie cervicale isolée (2), pancytopenie (1)

9. Comparaison avec les études réalisées hors zone d'endémie

Dans toutes les études publiées³¹⁻³⁴, nous avons remarqué que l'âge moyen était homogène et que les patients de sexe masculins représentaient 70 à 80% des cas sauf dans l'étude japonaise dans laquelle ces derniers représentaient la totalité des cas³². De plus, le nombre de patients porteurs d'au moins un facteur de risque intrinsèque variait dans la

littérature entre 44 et 70% contre 66% dans notre étude. Le diabète, qui était le principal facteur de risque décrit dans les publications avec une prévalence entre 19 et 50%, révélait une prévalence de 17,5% dans notre population derrière le tabagisme qui était notre facteur de risque le plus fréquent. En revanche, la forme pulmonaire qui était la plus fréquente des formes cliniques dans notre étude affichait une fréquence très comparable à celles publiées dans la littérature (environ 55%). Enfin, le taux de mortalité, qui variait entre 6 et 14,3% dans les études réalisées en dehors des zones d'endémie, s'élevait à 23,8% dans notre étude (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients de notre étude et des autres études publiées concernant des zones non endémiques

	Notre étude (n=57)	Etude européenne³¹ (n=77)	Etude japonaise³² (n=14)	Etude américaine³⁴ (n=34)	Etude néerlandaise³³ (n=33)
Age moyen (ans)	49	46	52	51	54
Sexe					
- Sexe masculin	80,7%	73%	100%	70,6%	70%
- Sexe féminin	15,8%	27%	0%	23,5%	NP
- Non précisé	3,5%	0%	0%	5,9%	NP
Facteur de risque intrinsèque :					
- Au moins 1 FDR	66,7%	44%	50%	44,1%	70%
- Diabète	17,5%	19%	50%	32,3%	24,2%
- Tabagisme	31,6%	NP	NP	NP	21,2%
- Alcoolisme	12,3%	NP	14,3%	5,9%	9,1%
- Maladie pulmonaire chronique	10,5%	NP	NP	5,9%	12,1%
- Maladie hépatique chronique	12,3%	NP	7,1%	2,9%	6,1%
- Maladie rénale chronique	8,8%	5%	NP	5,9%	6,1%
- Pathologie néoplasique	15,8%	4%	7,1%	2,9%	3%
- Immunosuppression	12,3%	8%	7,1%	NP	3%
Exposition au sol et/ou à l'eau et/ou lésion cutanée	42,1%	60%	NP	23,5%	55%
Forme clinique :					
- Présence d'un sepsis	49,1%	NP	14,3%	NP	36%
- Pulmonaire	59,6%	52%	57,14%	NP	58%
- Cutanéomuqueuse	21,1%	35%	28,6%	NP	18%
- Ostéo-articulaire	15,8%	18%	28,6%	NP	3%
- Génito-urinaire	14%	9%	14,3%	NP	18%
- Hépatogastro-entérologique	7%	8%	21,4%	NP	15%
- Neurologique	7%	6%	7,1%	NP	9%
- Autre	22,8%	NP	14,3%	NP	12,1%
Mortalité	23,8%	6%	14,3%	8,8%	12%

DISCUSSION

Les études les plus récentes montrent que l'incidence de la mélioïdose est largement sous-estimée dans le monde y compris dans les zones d'hyper-endémie malgré des services hospitaliers et des cliniciens potentiellement plus informés et plus vigilants¹⁴. Les spécialistes internationaux de la mélioïdose souhaiteraient que cette maladie soit reconnue par l'OMS comme une maladie infectieuse négligée³⁵. En France, la mélioïdose reste méconnue, il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire et il n'existe pas de Centre National de Référence chargé de collecter et de confirmer toutes les souches isolées de patients. Notre objectif était donc d'effectuer un état des lieux de la maladie en France et d'estimer son impact en termes de santé publique.

1. Incidence et typologie des cas

Notre étude a permis la mise en évidence de 57 cas de mélioïdose sur une période de 6 ans, ce qui correspond à presque 10 cas par an sur la période étudiée. A titre de comparaison, dans les pays hors zone d'endémie, on retrouve une moyenne de 5 cas par an sur une période de 6 ans aux Etats-Unis³⁴ et une moyenne de 1 cas par an sur une période de 33 ans aux Pays-Bas³³. Les revues de la littérature rapportent également 14 cas entre 1990 et 2017 au Japon³² et 77 cas sur l'ensemble de l'Europe entre 2000 et 2018³¹.

a) Cas d'importation et cas autochtones

La grande majorité de nos cas étaient des cas d'importation. Cependant 17,5% pouvaient être considérés comme d'origine autochtone même si des investigations environnementales et des études phylogéniques des souches impliquées restent à être mises en œuvre pour prouver l'origine autochtone de ces cas. Ces derniers provenaient de la Réunion, de Guadeloupe, de Martinique et de Nouvelle-Calédonie. Deux de nos cas concernaient des patients malgaches diagnostiqués en France mais chez lesquels l'origine autochtone ne faisait pas de doute. Bien

que ces territoires ne soient pas considérés comme des zones d'endémie, des isolats de *B. pseudomallei* et dans certains cas des cas de mélioïdose y avaient déjà été rapportés avant notre étude^{16,26,36-39}. La situation géographique de ces zones les rend particulièrement adaptées au développement de *B. pseudomallei*¹⁴. Il serait donc légitime de s'attendre dans le futur à une survenue de plus en plus fréquente de cas en provenance de ces régions tropicales françaises.

Les cas d'importation quant à eux impliquaient majoritairement des touristes revenant d'Asie du Sud-Est et notamment de Thaïlande, ce qui est peu étonnant dans la mesure où la Thaïlande est l'une des principales zones d'hyper-endémie et représente l'une des principales destinations touristiques mondiales⁴⁰. Nous avons également pu constater que 10,5% de nos cas étaient imputés à des voyageurs en provenance d'Afrique, ce qui constitue une proportion importante alors que seuls des cas sporadiques de mélioïdose chez l'être humain y ont été rapportés⁴¹. Ces cas provenaient tous de pays au sein desquels les études précédemment publiées ont démontré une probable sous-estimation de la prévalence de la maladie, ce qui pourrait expliquer leur proportion importante dans notre étude^{14,42}. On peut également supposer que les liens historiques de la France avec l'Afrique contribuent à une fréquentation plus importante de ces pays par les touristes français. La France se situe donc dans une position atypique d'un pays majoritairement hors zone d'endémie comprenant des territoires proches des zones d'endémie ce qui peut expliquer pour partie l'importance du nombre de cas recensés par rapport aux études précédentes hors zone d'endémie.

b) Incidence en fonction des années

Du reste, l'incidence de la maladie variait fortement en fonction des années au cours de notre étude, ce qui ne nous permet pas d'établir une tendance. On a pu noter un pic d'incidence de 18 cas en 2017. Il est peu probable que ce pic soit expliqué par une augmentation de la fréquentation touristique en Asie du Sud-Est, la fréquentation étant en constante augmentation

au cours des dernières années⁴⁰. Cependant un pic dans l'incidence de la mélioïdose avait déjà été observé en Asie du Sud-Est après le tsunami de 2004⁴³ et l'augmentation des notifications de catastrophes naturelles dans cette zone et notamment des inondations en Thaïlande en 2017⁴⁴ pourrait expliquer ce nombre plus élevé de cas diagnostiqués en France.

Il est par ailleurs probable que l'incidence que nous avons obtenue soit sous-estimée car la répartition des cas n'était pas homogène en France métropolitaine sans qu'aucune explication démographique ou touristique ne pût être avancée. De plus, bien que nous ayons sollicité l'ensemble des structures de maladies infectieuses, le taux de réponse des praticiens est resté faible à moins de 50%, possiblement en raison d'une absence de relance mais peut-être également car les diagnostics n'avaient pas été établis dans le service. En outre, la méconnaissance de la maladie contribue également probablement à cette sous-estimation. Ainsi, la mélioïdose se manifeste par des symptômes peu spécifiques qui peuvent retarder le diagnostic. On remarque alors que dans notre étude, la majorité des diagnostics de mélioïdose ont été effectués au sein d'un CHU par des services spécialisés alors que d'autres centres hospitaliers prennent en charge des patients graves susceptibles d'être atteints de mélioïdose. L'existence de clusters de cas dans les services ayant déjà posé un diagnostic de mélioïdose soutiendrait cette théorie. Il semblerait en effet que le fait d'avoir établi une première fois un diagnostic de mélioïdose conduise à envisager plus facilement par la suite ce diagnostic pour un autre patient. Par ailleurs, le diagnostic de certitude nécessite des explorations complémentaires qui ne sont pas systématiquement effectuées surtout dans le cas de formes simples comme les abcès cutanés, ce qui peut contribuer à faire diminuer l'incidence notamment des formes les moins graves. De plus, le diagnostic peut être difficile à établir même en cas de suspicion clinique car les hémocultures n'ont une sensibilité que de 50% environ¹ et des erreurs d'identification peuvent survenir avec des confusions entre *B. pseudomallei* et d'autres bactéries du genre *Burkholderia* ou *Pseudomonas*¹¹.

2. Caractéristiques des cas

L'âge moyen de nos patients était 49 ans ce qui correspond aux données des autres études réalisées dans les pays hors zone d'endémie³¹⁻³⁴. Il est à noter qu'un âge supérieur à 45 ans est un facteur de risque établi de mélioïdose¹. Cependant, les enfants et les personnes âgées représentaient chacun respectivement presque 10% des patients, ce qui nous conduit à relativiser ce facteur de risque. Plus de 66% des patients présentaient au moins un facteur de prédisposition au développement de la mélioïdose parmi les facteurs de risque établis dans la littérature^{1,8,9} et ceux que nous avons observés le plus fréquemment étaient le tabagisme, le diabète et les cancers. Le tabagisme était un facteur de risque plus fréquemment identifié que dans les autres études réalisées hors zone d'endémie. Nous devons néanmoins pondérer ce résultat car cette exposition n'avait pas été recherchée dans toutes les études ou avait été recueillie sans différenciation avec les pathologies pulmonaires chroniques. Ceci pourrait expliquer pourquoi le tabagisme dépassait le diabète dans notre étude, alors que ce dernier est habituellement le principal facteur de risque dans la littérature¹. Il est par ailleurs intéressant de constater que 3 diagnostics de leucémie à tricholeucocytes ont été établis chez des patients atteints de mélioïdose de manière plus ou moins concomitante. Deux de ces cas avaient déjà été rapportés dans la littérature²³ sans que nous n'ayons pu identifier d'autres études rapportant ce facteur associé. Plus de 10% des patients étaient également porteurs d'une pathologie pulmonaire et/ou hépatique chronique et/ou faisaient état d'un mésusage en alcool. La comparaison entre les différents facteurs de risque issus de notre étude et ceux des autres études réalisées hors zone d'endémie ne permet pas dégager de tendance claire sur leur importance respective. Par ailleurs, la fréquence de l'exposition à l'eau et/ou à la terre ou d'une lésion cutanée ayant pu favoriser le contact avec l'agent causal de la mélioïdose était de 42% dans notre étude. Ce chiffre correspond en moyenne à celui observé dans les autres études réalisées en dehors des zones d'endémie. Si cette exposition est considérée comme facteur de risque dans

la littérature¹, nous avons choisi de l'interpréter à part comme facteur contribuant à la contamination plutôt que comme facteur de prédisposition.

En raison de la durée d'incubation variable de la maladie (de 1 jour à 21 jours dans les formes aiguës, voire plusieurs années dans les formes chroniques¹) et de la longueur des voyages (parfois plusieurs mois), la temporalité de la contamination est souvent difficile à déterminer et c'est pourquoi nous ne l'avons pas retenu comme critère d'analyse. Nous avons favorisé l'observation de la durée des voyages effectués semblant plus pertinente pour le praticien hors zone d'endémie qui souhaiterait cibler la population pouvant bénéficier de conseils de prévention. Ainsi, les patients atteints de mélioïdose avaient effectué un séjour de plus de 2 semaines en majorité. Une précédente revue sur les cas européens³¹ exposait une durée de voyage inférieure à un mois dans la majorité des cas sans que les délais plus courts n'aient été étudiés.

Dans notre étude, le patient type était donc un homme de 49 ans atteint d'au moins une pathologie préexistante connue pour être facteur de risque de la mélioïdose et effectuant un voyage d'au moins deux semaines. Dans un contexte où les voyageurs internationaux rapportent fréquemment être porteurs d'une pathologie chronique⁴⁵, cela renforce l'importance à donner à la prévention des pathologies de voyage.

3. Forme clinique

La mélioïdose s'exprimait sous la forme d'une pneumopathie dans presque 60% des cas ce qui est comparable aux résultats obtenus lors des précédentes études réalisées hors zone d'endémie. La forme pulmonaire est également prédominante dans les zones d'endémie⁵. Les formes cutanéomuqueuses, les formes ostéoarticulaires et les formes génito-urinaires étaient également fréquentes s'exprimant chacune chez 14 à 21% des patients. Un sepsis était associé dans la moitié des cas quelle que soit la forme clinique considérée. Des formes cliniques

considérées comme plus rares telles que les thromboses et les anévrismes mycotiques étaient infréquemment retrouvées mais s'exprimaient dans leur ensemble chez plus de 20% des patients. En dehors de la forme pulmonaire et de la forme cutanéomuqueuse, la fréquence des différentes formes cliniques était très variable dans les différentes études hors zone d'endémie. Il est cependant difficile de conclure à une incomparabilité des populations considérées devant le nombre relativement peu important de cas rapportés dans chaque étude. Le polymorphisme des formes cliniques doit plutôt conduire le praticien à considérer précocement le diagnostic de mélioïdose devant toute pathologie survenant au retour d'une zone d'endémie en particulier en cas de symptomatologie respiratoire.

4. Prise en charge thérapeutique

Le traitement de la mélioïdose consistait principalement en une antibiothérapie complétée par une prise en charge chirurgicale dans plus de 17% des cas. Nous n'avons pas détaillé davantage le traitement reçu et son adéquation aux dernières recommandations, cela s'inscrivant dans le cadre d'un travail en cours de rédaction effectué sur la même population⁴⁶. On notait cependant environ 8% de rechutes en cours de traitement ce qui corrobore les données de la littérature. En effet, le taux de rechutes était de 4% dans la revue effectuée sur les voyageurs européens et de 15% dans l'étude néerlandaise précédemment mentionnée^{31,33}.

5. Mortalité

Le taux global de mortalité était de 23,8% dans notre étude, un chiffre bien plus important que dans les autres études réalisées hors zone d'endémie dans lesquelles ces taux oscillaient entre 6 et 14%. Cependant, il est important de constater qu'il existait une disparité importante dans notre population entre les cas autochtones et les cas d'importation. En effet le taux de mortalité était de 75% pour les cas autochtones contre 13,3% pour les cas d'importation

avec une différence statistiquement significative. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette différence en termes de mortalité. Tout d'abord, ces zones étant situées à proximité des zones d'endémie établies, il n'est pas exclu que l'inoculum de *B. pseudomallei* dans les sols et l'eau soit plus important que celui auquel sont exposés les voyageurs ayant importé la maladie. De plus, il est possible que ces patients aient vécu dans des conditions socio-économiques moins favorables que les cas d'importation ce qui a pu favoriser l'exposition à la bactérie et retarder le recours aux soins. En effet, deux des cas autochtones étaient originaires de Madagascar où l'indice de capital humain est bien plus faible qu'en France⁴⁷. Et au moins un autre de ces cas vivait dans un habitat considéré comme vétuste. En outre, la fréquence d'exposition de la population locale pourrait contribuer à accroître la mortalité. Enfin, s'il n'y a pas eu encore d'étude sur les caractéristiques génétiques des souches de *B. pseudomallei* présentes dans l'environnement de la France d'Outre-Mer, il est possible que ces dernières puissent exprimer une virulence différente dont la connaissance mériterait d'être approfondie. Par ailleurs, la mortalité était également plus élevée chez les sujets les plus âgés ce qui avait déjà été établi sur l'une des études princeps sur la mélioïdose en Australie³. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de mortalité selon les différents facteurs de risques et les différentes formes cliniques. Cela est cohérent avec les données de la littérature. En effet, si la mortalité est moindre chez les patients ne présentant aucun facteur de risque, les facteurs de risque pris individuellement de développer la mélioïdose n'influencent pas la mortalité⁴⁸. En ce qui concerne la forme clinique, seule la forme neurologique semble avoir un plus mauvais pronostic dans la littérature mais les données relatives à ces formes demeurent rares⁴ et l'effectif concerné dans notre population était sans doute trop faible pour que nous le vérifions. L'absence de lien entre la mortalité et les facteurs de prédisposition du patient et la forme clinique sous laquelle s'exprime la maladie doit

conduire le praticien à rester vigilant lorsqu'il prend en charge un cas de mélioïdose quel qu'il soit.

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons souhaité analyser l'importance de la mélioïdose en France entre 2012 et 2018. Ce travail est le premier à notre connaissance à considérer l'impact de cette maladie à l'échelle de notre territoire tout entier. Bien qu'il faille considérer les résultats avec prudence du fait d'un nombre important de données manquantes, nous pouvons affirmer que des cas de mélioïdose surviennent régulièrement en France et que l'incidence de la mélioïdose est au moins comparable à celle d'autres pathologies d'importation à déclaration obligatoire mieux connues en France telles que la fièvre jaune (5 cas déclarés en 2017-2018) ou le choléra (16 cas déclarés entre 2010 et 2018). La mise en place d'une notification systématique des cas de mélioïdose en France rendrait possible une mesure plus exhaustive de l'importance du phénomène.

Par ailleurs, le recueil systématique des cas permettrait également de cibler les territoires et les populations pouvant bénéficier d'une politique spécifique de prévention. La priorité de cette politique pourrait s'appliquer aux territoires d'outre-mer dans lesquels les cas étaient associés à une plus grande mortalité. En l'absence de vaccin existant contre la mélioïdose, bien que certains soient en cours de développement, des mesures de prévention simples devraient être expliquées à tous les voyageurs se rendant en zone d'endémie et en particulier à ceux porteurs d'une pathologie chronique connue pour favoriser l'infection par *B. pseudomallei*. Ces mesures auraient pour but de minimiser le contact avec la terre et l'eau susceptibles d'avoir été contaminées et devraient comprendre le port de chaussures montantes en zone humide, la protection de toute plaie, l'ingestion d'eau uniquement en bouteille ou bouillie et l'éviction des activités en extérieur en cas de fortes pluies ou d'autres conditions favorisant l'inhalation d'eau ou de poussière. Les patients les plus à risques (âgés ou porteurs d'une pathologie telle qu'un diabète ou une mucoviscidose) devraient éviter de voyager en zone d'endémie pendant la saison

des pluies. Le médecin généraliste, qui prend en charge la personne dans sa globalité, serait le mieux placé pour dispenser ces conseils. Il est donc important d'améliorer la connaissance de la maladie auprès des professionnels de santé français mais aussi des populations autochtones des régions outre-mer concernées par la mélioïdose, en organisant des campagnes d'information et de sensibilisation à cette pathologie tropicale par des moyens de communication modernes. Ceux-ci pourraient être des vidéos accessibles via internet, des cours d'enseignement diffusés également sur internet, des plaquettes d'informations présentes chez les médecins généralistes et dans les offices de tourisme, voire des panneaux signalétiques dans zones identifiées comme à risques. Ainsi, ces mesures de sensibilisation et de prévention pourraient d'une part réduire l'incidence de la mélioïdose dans la France d'Outre-Mer et d'autre part contribuer à faciliter le diagnostic et réduire la mortalité associée à ces zones.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wiersinga, W. J. *et al.* Melioidosis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **4**, 17107 (2018).
2. Cheng, A. C. *et al.* Clinical Definitions of Melioidosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **88**, 411–413 (2013).
3. Bart, J. *et al.* The Epidemiology and Clinical Spectrum of Melioidosis: 540 Cases from the 20 Year Darwin Prospective Study. *PLoS Neg. Trop. Dis.* **4**, 11 (2010).
4. Chakravorty, A. *et al.* Melioidosis : An updated review. *Aust. J. Gen. Pract.* **48**, 327–332 (2019).
5. Currie, B. J. *et al.* Melioidosis : Evolving Concepts in Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **36**, 111–125 (2015).
6. Melioidosis - A Century of Observation and Research. Townsville, Australia: Nathunam Ketheesan. 2012.
7. Pasquier, J. *et al.* Melioidosis. *Lancet Infect. Dis.* **10**, 1057 (2019).
8. Meumann, E. M. *et al.* Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **54**, 362–369 (2012).
9. Suputtamongkol, Y. *et al.* Risk factors for melioidosis and bacteremic melioidosis. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **29**, 408–413 (1999).
10. Lau, S. K. *et al.* Laboratory diagnosis of melioidosis: Past, present and future. *Exp. Biol. Med.* **240**, 742–751 (2015).
11. Hoffmaster, A. R. *et al.* Melioidosis diagnostic workshop, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, (2015).
12. Dance, D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int. J. Antimicrob. Agents* **43**, 310–318 (2014).
13. Cheng, A. C. *et al.* Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* **18**, 383–416 (2005).
14. Limmathurotsakul, D. *et al.* Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nat. Microbiol.* **1**, (2016).
15. Dan, M. Melioidosis in Travelers: Review of the Literature. *J. Travel Med.* **22**, 410–414 (2015).
16. Gétaz, L. *et al.* Fatal acute melioidosis in a tourist returning from Martinique Island, November 2010. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* **16**, (2011).
17. Pérez, J. M. *et al.* First case report of melioidosis in Guadeloupe, a French West Indies archipelago. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **25**, 164–165 (1997).
18. Martin De Frémont, G. *et al.* *Burkholderia pseudomallei* : une cause rare d’abcès prostatique chez les patients au stade SIDA. *Rev. Médecine Interne* **39**, 136–137 (2018).
19. Fertitta, L. *et al.* Cutaneous melioidosis: two cases of chronic primary forms. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **32**, 270–272 (2018).
20. Allou, N. *et al.* Emergence of melioidosis in the Indian Ocean region : Two new cases and a literature review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **11**, (2017).

21. Tan Boun, K. *et al.* Imported melioidosis in France revealed by a cracking abdominal mycotic aortic aneurysm in a 61-year-old man. *BMJ Case Rep.* **2012**, (2012).
22. Walewski, V. *et al.* MALDI-TOF MS contribution to diagnosis of melioidosis in a nonendemic country in three French travellers. *New Microbes New Infect.* **12**, 31–34 (2016).
23. Rossi, B. *et al.* Melioidosis and hairy cell leukemia in 2 travelers returning from Thailand. *Emerg. Infect. Dis.* **19**, 503–505 (2013).
24. Saïdani, N. *et al.* Melioidosis as a travel-associated infection : Case report and review of the literature. *Travel Med. Infect. Dis.* **13**, 367–381 (2015).
25. Subran, B. *et al.* Melioidosis in a European traveler without comorbidities : a case report and literature review. *Int. J. Infect. Dis.* **17**, 781–783 (2013).
26. Melot, B. *et al.* Melioidosis in New Caledonia : a dominant strain in a transmission hotspot. *Epidemiol. Infect.* **144**, 1330–1337 (2016).
27. Gauthier, J. *et al.* Melioidosis in Travelers Returning from Vietnam to France. *Emerg. Infect. Dis.* **22**, 1671–1673 (2016).
28. Conrad, A. *et al.* Multifocal melioidosis with femoral osteomyelitis in a healthy 25-year-old traveller. *BMJ Case Rep.* **2016**, (2016).
29. Borgherini, G. *et al.* The first autochthonous case of human melioidosis in Reunion Island. *Med. Mal. Infect.* **45**, 47–49 (2015).
30. Carre, D. *et al.* Un cas d'infection cutanée à bactérie « terroriste » : *Burkholderia pseudomallei*. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **139**, 191 (2012).
31. Le Tohic, S. *et al.* A review of melioidosis cases imported into Europe. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **38**, 1395–1408 (2019).
32. Hadano, Y. *et al.* Imported melioidosis in Japan : a review of cases. *Infect. Drug Resist.* **11**, 163–168 (2018).
33. Birnie, E. *et al.* Melioidosis in travelers : An analysis of Dutch melioidosis registry data 1985-2018. *Travel Med. Infect. Dis.* **32**, 101461 (2019)
34. Benoit, T. J. *et al.* Melioidosis Cases and Selected Reports of Occupational Exposures to *Burkholderia pseudomallei*-United States, 2008-2013. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Surveill. Summ. Wash. DC 2002* **64**, 1–9 (2015).
35. Birnie, E. *et al.* Global burden of melioidosis in 2015 : a systematic review and data synthesis. *Lancet Infect. Dis.* **19**, 892–902 (2019).
36. Olive, C. *et al.* Septic pyemic form of human melioidosis: a first case in the French Antilles. *Presse Medicale Paris Fr.* 1983 **24**, 1270 (1995).
37. Le Hello, S. *et al.* Melioidosis in New Caledonia. *Emerg. Infect. Dis.* **11**, 1607–1609 (2005).
38. Dance, D. A. Melioidosis: the tip of the iceberg? *Clin. Microbiol. Rev.* **4**, 52–60 (1991).
39. Pasquier, J. *et al.* La mélioiïdose, une maladie émergente dans la Caraïbe. *Médecine Mal. Infect.* **47**, S60–S61 (2017).
40. *UNWTO/GTERC Asia Tourism Trends 2018 Edition – Executive Summary.* (World Tourism Organization (UNWTO), 2018).
41. Birnie, E. *et al.* Melioidosis in Africa : should we be looking more closely? *Future Microbiol.* **10**, 273–281 (2015).

42. Steinmetz, I. *et al.* Melioidosis in Africa: Time to Uncover the True Disease Load. *Trop. Med. Infect. Dis.* **3**, (2018).
43. Chierakul, W. *et al.* Melioidosis in 6 tsunami survivors in southern Thailand. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **41**, 982–990 (2005).
44. Disasters. *ReliefWeb* <https://reliefweb.int/disasters>.
45. Boubaker, R. *et al.* Travellers' profile, travel patterns and vaccine practices—a 10-year prospective study in a Swiss Travel Clinic. *J. Travel Med.* **23**, tav017 (2016).
46. Mauger, T. Mélioiïdose en France : analyse des prises en charge. Thèse de médecine, en cours de rédaction.
47. Human Capital. *World Bank* <https://www.worldbank.org/en/publication/human-capital>.
48. Cheng, A. C. *et al.* A proposed scoring system for predicting mortality in melioidosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **97**, 577–581 (2003).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

MERCIER Inès :

Incidence de la mélioïdose en France de 2012 à 2018

Th. : Méd. : Brest 2020

RESUME :

Introduction :

La mélioïdose est une maladie rare causée par *Burkholderia pseudomallei* endémique en Asie du Sud-Est et en Australie du Nord. De plus en plus de cas sont rapportés chez des voyageurs français sans que l'incidence de la maladie en France ne soit connue.

Méthode :

Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas de mélioïdose diagnostiqués chez l'homme en France métropolitaine et dans les territoires d'outre-mer entre 2012 et 2018. Les cas ont été obtenus par une recherche dans la littérature, par le biais de cas rapportés à l'IRBA et par la sollicitation de toutes les structures d'infectiologie françaises.

Résultats :

57 cas ont été rapportés entre 2012 et 2018. Parmi ces cas, 17,5% étaient d'origine autochtone en outre-mer. Le taux global de mortalité était de 23,8% avec un taux de mortalité de 13,3% chez les cas d'importation et de 75% chez les cas autochtones. Le patient type était un homme de 49 ans porteur dans 66,7% des cas d'un facteur de prédisposition à la mélioïdose et ayant effectué un voyage de plus de 2 semaines. Il rapporté un facteur extrinsèque de contamination dans 42,1% des cas. La mélioïdose s'exprimait sous la forme d'une pneumopathie dans 59,6%. Un sepsis était associé quelle que soit la forme clinique dans 49,1% des cas.

Discussion :

L'hétérogénéité de la répartition géographique des cas nous laisse supposer que l'incidence de la mélioïdose en France est sous-estimée, ce qui pourrait être dû à une méconnaissance de la maladie et à des difficultés diagnostiques. Nous sommes le premier pays à rapporter à la fois des cas d'importation et des cas autochtones. Le profil des cas d'importation est comparable à celui des voyageurs étudiés dans d'autres études hors zone d'endémie. Le profil des cas autochtones semble différent et mériterait une analyse plus poussée.

Conclusion :

L'incidence de la mélioïdose en France et la mortalité qui y est associée justifieraient une notification obligatoire des cas notamment outre-mer. Les praticiens français devraient être sensibilisés à cette pathologie afin de pouvoir prodiguer des conseils de prévention aux voyageurs et de limiter le retard diagnostic.

MOTS-CLES: MELIOIDOSIS, BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI, TRAVEL MEDICINE

JURY :

Président : Professeur Séverine ANSART

Membres : Professeur Geneviève HERY-ARNAUD

Professeur Renaud DULOU

Docteur Fabrice BIOT

Docteur Lionel KOCH

DATE DE SOUTENANCE : 23 janvier 2020
