

RECOMMANDATIONS BICHAT* SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE MORVE OU UNE MÉLIOÏDOSE LIÉE OU NON À UN ACTE DE BIOTERRORISME

P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras

Task-force sur les menaces biologiques et chimiques, Direction de la santé publique, Commission européenne, Luxembourg

Correspondance: P. Bossi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, courriel: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

La morve et la mélioïdose sont deux maladies infectieuses dues respectivement à *Burkholderia mallei* et *Burkholderia pseudomallei*. L'infection peut être contractée par contact cutané direct avec de l'eau ou de la terre contaminée. L'ingestion d'eau ou de poussières contaminées constitue un autre mode de transmission. L'utilisation de la morve et de la mélioïdose comme arme biologique a été étudiée par plusieurs pays dans le passé. La présentation clinique de ces deux infections est similaire. Les symptômes dépendent de la voie d'inoculation, mais une forme de la maladie peut progresser vers une autre, ou la maladie peut avoir une évolution récurrente chronique. On distingue généralement quatre formes cliniques: infection localisée, infection pulmonaire, septicémie, et infection cutanée suppurative chronique.

Le traitement préconisé doit être adapté en fonction des données de l'antibiogramme des souches isolées. Une prophylaxie post-exposition par triméthoprime-sulfaméthoxazole est recommandée en cas d'attaque biologique. Il n'existe pas de vaccin humain.

Euro Surveill 2004; 9 (12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-238.asp>

Introduction

La morve et la mélioïdose sont deux maladies infectieuses dues respectivement à *Burkholderia mallei* et *Burkholderia pseudomallei*. Leur présentation clinique est similaire [1-7].

La morve est une maladie qui touche principalement les chevaux, mais qui atteint également les ânes et les mules, et peut être contractée naturellement par les chèvres, les chiens et les chats. Elle est rare, de manière générale, mais est jugée endémique en Afrique, en Asie, au Moyen-Orient, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. La raison de la faible transmission de la morve à l'homme par des animaux infectés n'est pas connue. La forme humaine de la maladie est rare. Elle a été rapportée chez des personnes travaillant en laboratoire ou ayant été en contact direct et prolongé avec des animaux infectés (vétérinaires, palefreniers, personnel des abattoirs). Aucune épidémie humaine de morve n'a été signalée à ce jour.

La mélioïdose est endémique en Asie du Sud-Est et dans le Nord-Est de l'Australie; des cas ont été rapportés en Afrique, dans le Pacifique Sud, en Inde, au Moyen-Orient, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, où l'organisme pathogène est largement distribué dans le sol et l'eau [3]. L'infection peut être contractée par contact cutané direct avec de l'eau ou de la terre contaminée (à la faveur d'une abrasion ou d'une plaie cutanée). L'ingestion d'eau ou de poussières contaminées constitue un autre mode de transmission. La bactérie pénètre dans l'organisme à travers la peau et à travers les muqueuses oculaires et nasales.

Morve, mélioïdose et bioterrorisme

L'utilisation de la morve et de la mélioïdose comme arme biologique a été étudiée par plusieurs pays dans le passé. L'agent de la morve a été utilisé lors des deux grandes guerres mondiales [1-5]. Au cours de la Première Guerre mondiale, il a été utilisé pour infecter un grand nombre de chevaux et de mules russes sur le front de l'Est, afin de gêner la progression des troupes. Durant la Deuxième Guerre mondiale, les Japonais ont délibérément infecté des animaux et des hommes à l'institut Pinfang en Chine. *B. pseudomallei* a été étudiée, mais n'a jamais été utilisée comme arme biologique.

Quelques cas humains d'infection ont été rapportés après aérosolisation de la bactérie en laboratoire. Le taux d'attaque de l'infection lors d'une aérosolisation du germe en laboratoire était de 46%, avec des cas humains sévères. Quelques bactéries suffisent pour provoquer la maladie par aérosolisation, qui représente le mode de contamination humaine le plus susceptible d'être utilisé au cours d'une dissémination intentionnelle de *Burkholderia*. De très rares cas de transmission interhumaine de la morve ont été rapportés (2 cas suspects de transmission sexuelle, et plusieurs cas de membres de la famille s'occupant d'une personne atteinte). La probabilité d'une épidémie persistante à la suite d'une seule dissémination intentionnelle est donc faible [6,7].

Bien qu'il s'agisse de maladies extrêmement rares dans le monde occidental, il est utile de décrire ces deux agents, dans la mesure où ils constituent des armes biologiques potentielles, compte tenu de leur dispersion efficace par aérosol et de leur utilisation dans le passé.

Caractéristiques microbiologiques

B. mallei et *B. pseudomallei* (également appelée bacille de Whitmore) sont de petites bactéries Gram négatif strictement aérobies, qui présentent une coloration bipolaire (en « épingle de nourrice ») à la coloration au bleu de méthylène ou à la coloration de Wright. *B. pseudomallei* est mobile, grâce à un flagelle polarisé. *B. mallei* n'est pas mobile.

Ces bactéries sont rigides ou légèrement incurvées, catalase positive et généralement oxydase positive. Elles sont cultivables à des températures comprises entre 4 et 43°C. Les cultures dégagent une forte odeur, révélatrice, de terre/raisin lorsque l'on ouvre l'incubateur. Les colonies sont d'aspect mixte (types S et R). *Burkholderia spp.* est un bacille oxydant ne fermentant pas, et présente des colonies roses sur milieu de Mac Conkey.

Manifestations cliniques

La morve et la mélioïdose ont une présentation clinique similaire (TABLEAU I). Les symptômes dépendent de la voie d'inoculation, mais une forme de la maladie peut progresser vers une autre, ou la maladie peut avoir une évolution récurrente chronique. On distingue généralement quatre formes

cliniques: infection localisée, infection pulmonaire, septicémie, et infection cutanée suppurative chronique [1-7]. La période d'incubation varie de 1 à 14 jours, selon la forme clinique de la maladie.

Forme pulmonaire

Elle se développe généralement après inhalation ou dissémination hématogène des bactéries. La période d'incubation varie de 10 à 14 jours. La forme pulmonaire serait la forme la plus répandue en cas d'attaque bioterroriste. Après aérosolisation, les bactéries pénètrent les voies aériennes et l'infection pulmonaire peut se développer. Elle se manifeste par des pneumopathies, des abcès pulmonaires et des épanchements pleuraux. Le début des signes est habituellement brutal. Les patients présentent des symptômes non spécifiques tels que: toux, douleur thoracique, fièvre, frissons, sueurs. Des ulcérations et des nodules de la cavité nasale peuvent être observés. Le septum peut être perforé. La radiographie du thorax peut montrer une bronchopneumonie bilatérale, des granulations miliaires (0,5 - 1 cm), de petits abcès pulmonaires multiples touchant les lobes supérieurs, des infiltrats segmentaires ou lobaires et des lésions cavitaires. Cet aspect peut simuler une tuberculose. Dans le cas d'une mélioïdose contractée par voie inhalée, des abcès cutanés peuvent également se développer et n'apparaître qu'au bout de plusieurs mois. En l'absence de traitement spécifique, la maladie progresse et débouche sur une bactériémie et une septicémie. Les patients atteints de fibrose kystique sont prédisposés à développer la forme pulmonaire de la maladie.

Septicémie

Une infection massive peut se produire après exposition aux bactéries par n'importe quelle voie (inhalation, contact cutané, ingestion, etc.). Après une période d'incubation de 1 à 5 jours, des signes généraux apparaissent: fièvre, myalgies, céphalées et diarrhée. On peut également observer un érythème, une cyanose, une éruption pustuleuse disséminée avec des ganglions périphériques localisés, une cellulite ou une lymphangite, avec une photophobie, un larmolement, une adénopathie cervicale, une légère hépatomégalie et/ou splénomégalie, une tachycardie, une érythrodermie généralisée, un ictère et des lésions papuleuses ou pustuleuses généralisées. Un syndrome de défaillance multiviscérale peut ensuite survenir. La septicémie est fatale en 7 à 10 jours, débutant 24 à 48 heures après le début des signes généraux. Malgré le traitement antibiotique, le taux de mortalité approche les 50% (alors qu'il dépasse les 90% en l'absence d'antibiotiques, 24 à 48 heures après l'apparition de la maladie). Les malades immunodéprimés (diabétiques, insuffisants rénaux chroniques et patients sous stéroïdes) sont particulièrement exposés à la mélioïdose.

Infections localisées

La bactérie pénètre généralement dans la peau par une coupure ou écorchure. Une infection localisée ulcéro-nodulaire apparaît au bout d'1 à 5 jours au site de pénétration. Les nodules sont fermes, gris ou blancs, entourés d'une zone érythémateuse. Ils peuvent devenir caséux ou se calcifier. Des ganglions satellites peuvent également apparaître. Les infections touchant les membranes muqueuses des yeux, du nez et des voies respiratoires provoquent des sécrétions abondantes de mucus dans les sites atteints. Des abcès parotidiens sont fréquents chez les enfants atteints de mélioïdose. Outre les abcès cutanés, l'ostéomyélite, l'arthrite septique, les abcès cérébraux ou viscéraux sont d'autres formes couramment décrites.

Des cas sévères d'urticaire ont été rapportés lors de mélioïdoses primaires.

Infections chroniques

La forme chronique de la maladie se manifeste par de multiples abcès de la peau, des muscles des bras et des jambes, du foie et de la rate. La mélioïdose dans sa forme chronique peut se réactiver plusieurs années après la primo-infection.

Diagnostic

La définition des cas de morve et mélioïdose est présentée dans les tableaux 2 et 3.

Le diagnostic repose sur l'isolement de *B. mallei* en laboratoire, à partir de prélèvements de crachats, de sang, d'urine, de pus ou de lésions cutanées (au moyen d'écouvillons) (coccobacille Gram négatif et coloration bipolaire à la coloration au bleu de méthylène ou à la coloration de Wright, et culture). Les hémocultures sont généralement négatives. Il existe des tests d'agglutination et des tests de fixation du complément.

Traitement

Le traitement préconisé doit être adapté en fonction des données de l'antibiogramme des souches isolées.

En raison du faible nombre de cas humains de morve, on ne dispose que d'informations limitées sur le traitement antibiotique de la maladie chez l'homme [8-11]. La sulfadiazine est efficace chez l'homme et chez l'animal en laboratoire. *B. mallei* est généralement sensible aux tétracyclines, à la ciprofloxacine, à la streptomycine, à la gentamicine, à l'imipénème, à la ceftazidime et aux sulfonamides [2]. Des résistances au chloramphénicol ont été rapportées. La forme localisée doit être traitée par voie orale pendant 60 à 150 jours par amoxicilline-acide clavulanique, tétracyclines ou triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Une mélioïdose sévère doit faire l'objet d'un traitement initial par antibiotiques IV (ceftazidime, imipénème ou méropénème), s'accompagnant de la prise, pendant 20 semaines, d'antibiotiques oraux, tels que doxycycline + cotrimoxazole ou amoxicilline + acide clavulanique ou ciprofloxacine.

Pour la forme pulmonaire, le traitement (imipénème ou méropénème ou ceftazidime + doxycycline) doit être poursuivi pendant 6 à 12 mois (TABLEAU IV). La forme septicémique doit être traitée pendant 2 semaines par voie intraveineuse, puis par voie orale pendant 6 mois [2,12].

Il ressort de données expérimentales qu'une prophylaxie post-exposition par triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) est recommandée en cas d'attaque biologique. Toutefois, l'utilité d'une prophylaxie post-exposition chez l'homme est toujours en discussion.

Il n'existe pas de vaccin humain contre la morve ou la mélioïdose.

Dans les pays où la morve est endémique chez les animaux, la prévention de la maladie chez l'homme repose sur l'identification et l'élimination de l'infection dans la population animale. En milieu de soins, la transmission peut être évitée par l'application de mesures de précaution communes vis-à-vis du sang et des liquides corporels. En outre, les membres du personnel sanitaire immunodéprimés ne devraient pas avoir de contact direct avec des cas de morve ou de mélioïdose.

Conclusion

En conclusion, l'agent de la morve a été utilisé pendant la Première et la Deuxième Guerre mondiale, avec un succès

manifeste sur les animaux. Compte tenu de ce fait et des caractéristiques de l'agent pathogène, *B. mallei* et *B. pseudomallei* doivent être considérées comme des armes biologiques potentielles, bien que les infections humaines qui découleraient d'une dissémination intentionnelle se limiteraient à celles provoquées par la dispersion primaire.

Références

1. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411
 2. Glanders and Melioidosis. Interim guidelines for action in the event of a deliberate release. HPA-Collindale, Ver2.2, date de publication: 14 août 2003. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/deliberate_release/menu.htm
 3. Kasten FH. Biological weapons, war crimes, and WWI. *Science* 2002;296: 1235-7.
 4. Anuntagool N, Sirisinha S. Antigenic relatedness between *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *Microbiol Immunol* 2002; 46: 143-50
 5. Rosenbloom M, Leikin JB, Vogel SN, Chaudry ZA. Biological and chemical agents: a brief synopsis. *Am J Ther* 2002; 9: 5-14
 6. Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, Becker PM, Dick JD, Spacek L, Bartlett JG, Byrne WR, Thomas DL. Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med* 2001; 345: 256-8
 7. Yang S. Melioidosis research in China. *Acta Trop* 2000; 77: 157-65
 8. Laboratory-acquired human glanders--Maryland, mai 2000. *MMWR* 2000; 49: 532-5
 9. Heine HS, England MJ, Waag DM, Byrne WR. In vitro antibiotic susceptibilities of *Burkholderia mallei* (causative agent of glanders) determined by broth microdilution and E-test. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2119-21
 10. Russell P, Eley SM, Ellis J et al. Comparison of efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental melioidosis and glanders. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 813-8
 11. Kenny D, Russell P, Rogers D, Eley S, Titball R. In vitro susceptibilities of *Burkholderia mallei* in comparison to those of other pathogenic *Burkholderia spp.* *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2773-5
 12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Juillet 2002; www.emea.eu.int
 13. Décision de la Commission du 19 mars 2002. Définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil. *Journal officiel des Communautés européennes*. JO L 86 du 3.4.2002, p. 44
 14. Décision de la Commission du 17 juillet 2003 modifiant la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil et la décision 2000/96/CE en ce qui concerne les maladies transmissibles énumérées dans ces décisions et modifiant la décision 2002/253/CE en ce qui concerne les définitions de cas pour les maladies transmissibles. *Journal officiel de l'Union européenne*. JO L 184 du 23.7.2003, pp. 35-39
- * **BICHAT**, la task-force sur les menaces biologiques et chimiques de la Commission européenne, a élaboré cette série de recommandations, qui peuvent servir de base aux orientations établies par les autorités nationales et peuvent également être utilisées directement par les cliniciens, les médecins généralistes et les spécialistes lorsqu'ils ont affaire à des patients infectés par des agents susceptibles de provenir d'une dissémination intentionnelle d'agents biologiques. Réf.: Bossi P, Van Loock F, Tegnell A, Gouvras G. Les recommandations BICHAT sur la prise en charge clinique lors d'un acte de bioterrorisme. *Euro Surveill.* 2004; 9(12) <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-230.asp>

Note de l'éditeur : les recommandations cliniques présentées ici ont été examinées par la task-force et par deux experts désignés par chaque État membre de l'Union européenne. Cet examen s'est achevé fin février 2003. Les recommandations révisées ont été soumises au comité de sécurité sanitaire, qui les a approuvées en avril 2003 et a accepté leur publication dans une revue de grande diffusion afin de toucher le plus vaste public possible. Le contenu des présentes recommandations a été amélioré lors du processus éditorial d'Eurosurveillance.

TABLEAU 1

Morve et mélioïdose: résumé

Manifestations cliniques
La morve et la mélioïdose ont une présentation clinique similaire
Forme pulmonaire: pneumopathies, abcès pulmonaires, épanchements pleuraux Radiographie du thorax: bronchopneumonie, granulations miliaires, infiltrats, lésions cavitaires
Septicémie: céphalées, photophobie, myalgies, érythème, cyanose, ictère, lésions cutanées (érythrodermie, pustules, éruption), adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie
Infection localisée: abcès cutanés, cérébraux ou viscéraux, adénite, ostéomyélite, arthrite septique, abcès parotidiens chez les enfants
Infection chronique: multiples abcès (peau, tissus mous, viscères)
Diagnostic
Isolement de la bactérie (<i>B. mallei</i> , <i>B. pseudomallei</i>) à partir de: <ul style="list-style-type: none"> ○ prélèvements de crachats, d'urine, de sang et de pus, cultures de plaies ○ tests sérologiques
Traitement
<ul style="list-style-type: none"> ○ Imipénème ou méropénème ou ceftazidime, traitement initial par IV jusqu'à amélioration ○ Doxycycline + co-trimoxazole, per os pendant 20 semaines ou ○ Amoxicilline + acide clavulanique, per os pendant 20 semaines
Prophylaxie
Aucun vaccin humain disponible Post-exposition: triméthoprime-sulfaméthoxazole (uniquement sur la base d'expériences animales)

TABLEAU 2

Définition des cas de morve et de mélioïdose

Cas possible
○ s.o.
Cas probable
<ul style="list-style-type: none"> ○ Affection fébrile sévère, inexpliquée, ou décès fébrile inexpliqué, chez un sujet auparavant en bonne santé ○ Affection respiratoire sévère, inexpliquée, chez des sujets par ailleurs en bonne santé ○ Septicémie ou insuffisance respiratoire sévère, inexpliquée, non due à une maladie prédisposante ○ Septicémie sévère provoquée par une bactérie inconnue Gram négatif ○ Cas compatible avec la description clinique qui présente un lien épidémiologique avec un cas confirmé ou pour lequel il existe au moins un test positif à l'appui de l'identification en laboratoire
Cas confirmé
○ Cas qui répond aux critères cliniques fixés pour une morve ou mélioïdose suspectée, avec obtention de résultats positifs définitifs pour un ou plusieurs échantillons pathologiques

s.o.: sans objet

Source: [13,14]

TABLEAU 3

Définition des cas de morve ou mélioïdose due à une dissémination intentionnelle

Dissémination intentionnelle suspectée
<ul style="list-style-type: none">○ Deux ou plusieurs cas suspectés de morve/mélioïdose chronologiquement et géographiquement liés, en particulier des groupes de maladies ayant un lien géographique, selon un schéma pour la direction du vent
Dissémination intentionnelle
<ul style="list-style-type: none">- Un seul cas confirmé de morve/mélioïdose d'origine indigène<ul style="list-style-type: none">○ sans antécédents de voyage dans une zone endémique○ sans exposition professionnelle- Deux ou plusieurs cas confirmés de morve/mélioïdose chronologiquement et géographiquement liés, en particulier des groupes de maladies ayant un lien géographique, selon un schéma pour la direction du vent

TABLEAU 4

Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la morve et de la mélioïdose

		Traitement des cas cliniques suspects ou confirmés (2-3 semaines)	Prophylaxie post-exposition en cas d'exposition suspectée ou confirmée à l'agent pathogène
Adultes Femmes enceintes	Traitement de première intention	- Imipénème: 50 mg/kg/jour, jusqu'à 1g IV 4x/j. ou - Méropénème: 500 mg à 1g IV 3x/j.	Aucune recommandation ne peut être donnée à l'heure actuelle
Il est recommandé, dans la mesure du possible, de cesser l'allaitement.	Traitement de deuxième intention	- Ceftazidime: 2g IV, 3x/j.	
	En association avec imipénème ou méropénème ou ceftazidime dans les cas sévères	- Doxycycline: 100 mg IV 2x/j. ou -Triméthoprim-sulfaméthoxazole: TMP (6-8 mg/kg/jour) + SMX (40 mg/kg/jour) IV en 1 ou 2 prises, avec relais par TMP (6-8 mg/kg/jour) + SMX (40 mg/kg/jour) par voie orale en 1 ou 2 prises.	
Enfants	Traitement de première intention	- Imipénème: > 40 kg : (idem adulte) 50 mg/kg/jour, jusqu'à 1g IV 4x/j. > 3 ans : 15 mg/kg IV 4x/j. 3 mois-3 ans : 15-25 mg/kg IV 4x/j. ou - Méropénème: > 3 mois : 10-20 mg/kg IV 3x/j. > 40 kg : idem adulte.	Aucune recommandation ne peut être donnée à l'heure actuelle
	Traitement de deuxième intention	- Ceftazidime: > 2 mois : 100mg/kg/jour IV en 3 prises. < 2 mois : 60mg/kg/jour IV en 2 prises.	
	En association avec imipénème ou méropénème ou ceftazidime dans les cas sévères	- Doxycycline: > 8 ans et > 45 kg: idem adultes > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans: 2,2 mg/kg IV 2x/j. < 8 ans: 2,2 mg/kg IV 2x/j. (max. 200 mg/j.) ou, pour les enfants < 8 ans -Triméthoprim-sulfaméthoxazole: TMP (6-8 mg/kg/jour) + SMX (30-40 mg/kg/jour) IV en 2 prises, avec relais par TMP (6-8 mg/kg/jour) + SMX (30-40 mg/kg/jour) par voie orale en 1 ou 2 prises.	

Source: [12]