



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Yves Buisson

Une bactérie multirésistante avant l'ère des antibiotiques : l'agent de la mélioïdose

Volume 346, Numéro spécial S1 (2023), p. 17-21

En ligne depuis le 31 août 2023

Numéro spécial : Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Rédacteur en chef invité : Pascale Cossart (Professeur de l'Institut Pasteur, France – Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences)

<https://doi.org/10.5802/crbiol.109>

 Cet article est publié sous la licence
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org — e-ISSN : 1768-3238



Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage

Une bactérie multirésistante avant l'ère des antibiotiques : l'agent de la mélioïdose

Yves Buisson ^a

^a Académie nationale de médecine, 16 Rue Bonaparte, 75006 Paris, France
Courriel: yvesbuisson@hotmail.com

Résumé. La mélioïdose est une maladie infectieuse, tropicale et émergente, due à une bactérie de l'environnement hydrotellurique, *Burkholderia pseudomallei*, qui est considérée comme arme biologique potentielle en raison de ses exceptionnelles capacités de résistance et de virulence. Son extension mondiale, en dehors des foyers endémiques originels d'Asie du Sud-Est et d'Australie, est favorisée par le réchauffement climatique et par la pandémie de diabète de type 2 qui en est le principal facteur prédisposant.

Chez l'Homme, la mélioïdose est une infection opportuniste, consécutive à une contamination professionnelle (riziculteurs, militaires) ou accidentelle, par inhalation ou par inoculation. *B. pseudomallei* est une bactérie intracellulaire facultative qui peut déjouer les défenses immunitaires de l'hôte, induire une infection invasive, aiguë, subaiguë ou chronique, ou rester latente pendant des années. L'infection aiguë est polymorphe, bactériémique dans plus de 50 % des cas, fréquemment compliquée de choc, et révélée par des abcès viscéraux le plus souvent pulmonaires. Elle est mortelle dans 20 à 50 % des cas, le pronostic dépendant du délai avant la mise en place d'une antibiothérapie efficace, utilisant la ceftazidime ou les carbapénèmes, donc de la rapidité du diagnostic bactériologique.

B. pseudomallei est une bactérie saprophyte, résidente de la rhizosphère où elle a développé et accumulé des capacités pour supporter les stress environnementaux et la compétition avec les organismes vivant dans cet écosystème. Ces mécanismes d'adaptation sont aussi les facteurs de virulence qui font toute la gravité de la mélioïdose, en particulier les pompes d'efflux qui sont le support principal de sa multirésistance aux antibiotiques.

Mots-clés. Mélioïdose, *Burkholderia pseudomallei*, Rhizosphère, Multirésistance aux antibiotiques, Pompes d'efflux.

Note. Cet article a fait l'objet d'une communication faite lors du colloque hepta-académique du 15 juin 2022 intitulé « Une seule santé : les microbes et l'antibiorésistance en partage ».

Publication en ligne : 31 août 2023

1. Introduction

La mélioïdose est une maladie infectieuse tropicale présente sur tous les continents entre le 20^e parallèle nord et le 20^e parallèle sud. Elle est endémique dans ses foyers originels d'Asie du Sud-Est et d'Australie. Les taux d'incidence les plus élevés sont relevés à Khon Kaen, dans le nord-est de la Thaïlande, et à Darwin, dans le nord de l'Australie, où elle est une cause majeure de septicémie communautaire.

Bien qu'elle soit décrite depuis plus d'un siècle, la mélioïdose est considérée comme une maladie émergente en raison de son expansion dans des zones tropicales encore non endémiques comme l'Afrique, l'Amérique centrale, l'Amérique du Sud et les Caraïbes. Selon une estimation récente, l'incidence mondiale de la mélioïdose avoisinerait 165 000 cas par an, dont 89 000 décès, soit un fardeau comparable à celui de la rougeole et supérieur à ceux de la

leptospirose et de la dengue [1]. Malgré les cas rapportés chez des expatriés, des voyageurs et dans les corps expéditionnaires militaires en Extrême-Orient, la mélioïdose est longtemps restée une maladie méconnue et négligée jusqu'au début des années 2000, quand une meilleure connaissance de son agent causal l'a fait considérer comme une arme potentielle du bioterrorisme [2].

2. *Burkholderia pseudomallei* : une bactérie singulière

L'agent de la mélioïdose est une bactérie, isolée et identifiée en 1911 à Rangoon (Birmanie) à partir d'abcès prélevés sur un cadavre d'opiomane par Alfred Whitmore qui lui a donné son premier nom, le bacille de Whitmore. C'est un bacille à Gram négatif, mobile, aérobic, non sporulé, saprophyte de l'environnement hydrotellurique. Il a changé d'appellation plusieurs fois avant de recevoir le nom définitif de *Burkholderia pseudomallei* en raison de sa grande proximité avec l'agent de la morve, *Burkholderia mallei*. Les études phylogénétiques ont montré que *B. mallei*, parasite obligatoire infectant les équidés, était un clone dérivé d'une souche ancestrale de *B. pseudomallei* ayant perdu les gènes nécessaires pour survivre dans l'environnement. Le génome de *B. pseudomallei*, constitué de 7,25 mégapaires de base (Mb), est l'un des plus grands connus dans le monde bactérien. Il est composé de deux chromosomes de 4,07 Mb et 3,17 Mb respectivement. Le plus grand chromosome code des protéines essentielles à la croissance et à la survie ainsi que des déterminants de virulence (toxines, protéases, adhésines, pompes d'efflux, capsule polysaccharidique et systèmes de sécrétion spécialisés). Le plus petit chromosome code des fonctions accessoires impliquées dans l'adaptation de la bactérie aux différentes niches environnementales. C'est un génome évolutif dont les régions variables (14 %) contiennent des îlots génomiques provenant de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'autres espèces bactériennes [3].

B. pseudomallei est une bactérie de la rhizosphère qui a besoin de chaleur et d'eau. Elle vit dans les sols humides et argileux et dans les eaux stagnantes, à des températures comprises entre 24 et 32 °C et à un pH compris entre 5,0 et 6,0, conditions idéalement réunies dans les rizières du Sud-Est asiatique. Elle s'adapte facilement à des situations

environnementales hostiles telles que les variations de température et de pH, la salinité, le manque de nutriments, la présence de désinfectants ou d'antiseptiques. Capable de survivre jusqu'à 16 ans en eau distillée en utilisant des réserves d'énergie accumulées sous forme de polyhydroxybutyrate [4], elle peut se maintenir dans différentes niches naturelles, s'agréger dans un biofilm protecteur ou parasiter des organismes vivants (amibes libres, plantes, champignons et animaux). Elle est intrinsèquement résistante à de multiples classes d'antibiotiques (pénicillines, céphalosporines de 2^e et 3^e générations, aminoglycosides, macrolides, rifampicine et polymyxines) et peut présenter des résistances acquises.

3. Mélioïdose : une infection méconnue, mais redoutable

L'infection humaine se fait le plus souvent par inoculation transcutanée, au niveau de plaies ou d'abrasions superficielles en contact avec l'eau ou la terre humide, ou par inhalation d'aérosols contaminés. Elle fait suite à une exposition, soit professionnelle, favorisée par la marche pieds nus chez les riziculteurs, soit accidentelle, par inhalation lors de quasi-noyades, comme chez les victimes du tsunami de 2004. La voie digestive par ingestion d'eau contaminée a été décrite, mais elle est peu fréquente chez l'homme. La mélioïdose est une infection opportuniste, survenant le plus souvent sur terrains prédisposés (âge > 45 ans, diabète, bronchopneumopathie chronique, néphropathie, cancer, alcoolisme...). Le diabète de type 2 est le facteur le plus important ; présent dans près de 50 % des cas, il multiplie par 3 le risque de contracter la mélioïdose [5].

B. pseudomallei possède d'exceptionnelles propriétés de virulence, certaines étant liées à son aptitude à survivre dans l'environnement, déterminées par un véritable arsenal comprenant des éléments de la paroi bactérienne (lipopolysaccharide, polysaccharide capsulaire, pompes d'efflux), des systèmes de sécrétions spécialisés (SST3 et SST6) et divers produits de sécrétion : enzymes, exotoxines, lactones acyl-d'homoserine assurant la communication intercellulaire (quorum sensing). Chez l'Homme, c'est une bactérie intracellulaire facultative qui peut déjouer les défenses immunitaires de l'hôte, induire une infection invasive, aiguë, subaiguë ou chronique, ou rester latente pendant des années. Suivant la porte



FIGURE 1. Parotidite fistulisée chez un enfant. Cliché du service des maladies infectieuses, Hôpital Mahosot, Vientiane, Laos.



FIGURE 2. Pneumonie aiguë. Cliché du service des maladies infectieuses, Hôpital Mahosot, Vientiane, Laos.

d'entrée, l'inoculum infectieux et le terrain du patient, la période d'incubation peut durer moins de 24 heures ou dépasser 20 ans. L'expression aiguë de la maladie résulte d'une réaction inflammatoire excessive, consécutive à une défaillance des mécanismes de régulation. Chez la plupart des individus en bonne santé, l'immunité innée s'oppose efficacement à la diffusion de l'infection. Dans certains cas, *B. pseudomallei* peut contourner ou dévier ces mécanismes, persister chez l'hôte et maintenir une infection chronique, l'immunité adaptative se révélant alors incapable de l'éliminer [6].

La mélioïdose est une infection protéiforme qui peut toucher tous les tissus ou organes et égarer durablement le diagnostic (Figure 1). La forme aiguë, bactériémique dans plus de 50 % des cas et souvent compliquée de choc, se caractérise par sa haute gravité : elle peut se révéler par des abcès viscéraux, le plus souvent pulmonaires (Figure 2). Les taux de létalité s'échelonnent de 7 % dans les formes non bactériémiques à 20 % dans les formes bactériémiques et de 4 % en l'absence de choc septique à 50 % en présence de choc septique [7]. La gravité de l'évolution est fonction de l'âge, des comorbidités, du délai de mise en route du traitement et du choix approprié de l'antibiothérapie de première intention.

4. Nécessité d'un diagnostic précoce pour une antibiothérapie efficace

Souvent qualifiée de « grande imitatrice », la mélioïdose peut réaliser une grande diversité de tableaux cliniques, aucun n'étant spécifique. Le diagnostic s'égaré facilement suivant les organes atteints. La fréquence des manifestations pulmonaires initiales l'oriente vers une pneumonie bactérienne communautaire ou vers la tuberculose, induisant la mise en œuvre de traitements inadaptés.

C'est pourquoi la précocité du diagnostic est l'un des principaux facteurs de pronostic. En l'absence de signes biologiques d'orientation, seule la bactériologie peut fournir un diagnostic de certitude, mais elle nécessite des délais de 3 à 5 jours (Figure 3). L'antibiogramme est indispensable pour réévaluer le traitement de première intention. La sérologie peut être contributive, sauf chez les patients qui vivent en région d'endémie. Il existe des tests rapides d'orientation diagnostique (inhibition de l'hémagglutination, ELISA, immunofluorescence indirecte, agglutination de particules de latex, immunochromatographie, PCR) mais peu sont commercialisés.

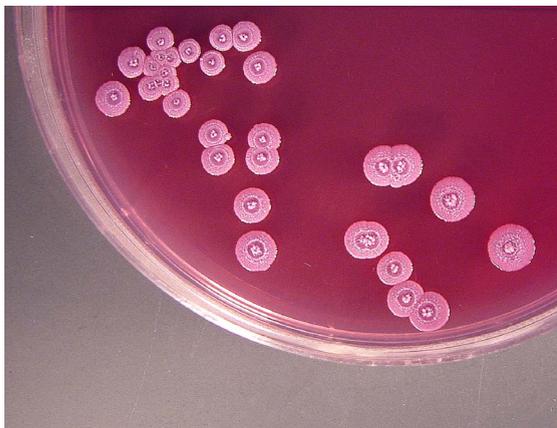


FIGURE 3. Colonies de *Burkholderia pseudomallei* en culture. Cliché du docteur Vanaporn Wuthiekanun, Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Bangkok, Thaïlande.

Le traitement antibiotique doit être bactéricide aux niveaux extra- et intracellulaires et prolongé 4 à 6 mois. Il comporte deux phases : une phase d'attaque d'au moins 15 jours par voie intraveineuse pour éviter la mort par sepsis, puis une phase d'éradication de 12 à 20 semaines par voie orale pour prévenir les rechutes.

La ceftazidime reste l'antibiotique de premier choix en traitement d'attaque. Les carbapénèmes (imipénème/cilastatine, méropénème), plus rapidement bactéricides *in vitro* et ayant un effet post-antibiotique plus prolongé, sont réservés au traitement des formes sévères avec choc septique. L'amoxicilline-acide clavulanique est un antibiotique de seconde ligne, pouvant être préféré chez les enfants, les femmes enceintes et les patients intolérants au traitement de première intention. Le cotrimoxazole est réservé au traitement d'entretien en raison de son faible pouvoir bactéricide mais de sa bonne diffusion tissulaire. L'efficacité de ces rares molécules utilisables pour le traitement de la mélioiïdose peut toutefois être compromise par l'émergence de résistances acquises médiées par des gènes chromosomiques, cette situation encore peu fréquente étant favorisée par l'utilisation accrue d'antibiotiques dans les régions endémiques [8].

5. Des mécanismes d'adaptation qui sont aussi des facteurs de virulence

B. pseudomallei n'est pas seulement une curiosité exotique, c'est aussi une énigme pour les bactériologistes : comment une bactérie saprophyte, adaptée à l'environnement hydrotellurique intertropical plusieurs millénaires avant son anthropisation, a-t-elle pu développer des capacités de virulence lui permettant aussi bien de contourner les défenses immunitaires de l'hôte infecté que de résister à l'action des principaux antibiotiques utilisés en thérapeutique ?

Les différents mécanismes permettant aux bactéries de résister aux antibiotiques existent chez *B. pseudomallei* : l'imperméabilité (aminosides, polymyxine B), l'inactivation enzymatique (β -lactamines), la modification de la cible (β -lactamines, fluoroquinolones) et l'efflux actif (aminosides, fluoroquinolones, macrolides, tétracyclines, cotrimoxazole). Les pompes d'efflux sont des systèmes de transport transmembranaire qui permettant de rejeter hors de la cellule les substrats toxiques pour la bactérie comme les métabolites, les métaux lourds, les polluants, les biocides, ainsi que de nombreux antibiotiques. Au niveau de la rhizosphère, elles servent à rejeter les composés toxiques d'origine végétale, comme les flavonoïdes, qui protègent la plante des attaques microbiennes. Il a également été montré que ces pompes étaient impliquées dans les phénomènes de colonisation, de virulence et de quorum sensing [9]. Chez *B. pseudomallei*, c'est le principal mécanisme de multirésistance aux antibiotiques ; la bactérie possède 3 types de transporteurs de la famille RND (*Resistance-Nodulation-cell-Division*) : AmrAB-OprA, BpeAB-OprB et BpeEF-OprC. Au total, ce sont 10 pompes d'efflux, 7 codées par le grand chromosome et 3 par le petit chromosome, qui déterminent des résistances intrinsèques lorsque le niveau basal d'expression est faible, mais aussi des résistances acquises lorsque des mutations dans les gènes régulateurs ou promoteurs induisent leur surexpression [10].

Contrairement à d'autres espèces du genre *Burkholderia*, soit incapables de survivre dans le milieu extérieur comme *B. mallei*, soit non pathogènes comme *B. thailandensis*, *B. pseudomallei* a accumulé au sein de la rhizosphère différentes propriétés qui lui ont permis d'échapper à la destruction par les composés toxiques végétaux, à la prédation par les

protozoaires, les nématodes et les insectes, tout en surmontant la concurrence des autres bactéries telluriques pour les nutriments [11]. C'est ainsi que *B. pseudomallei* peut inhiber la croissance et la motilité de *B. thailandensis*, dont il est génétiquement très proche, ces deux espèces saprophytes du sol n'étant presque jamais isolées ensemble [12].

En développant ces capacités pour conquérir une niche écologique, *B. pseudomallei* a constitué un arsenal de facteurs de virulence redoutable chez les hôtes mammifères et a pu s'équiper, bien avant la découverte des antibiotiques, de plusieurs mécanismes d'antibiorésistance, en particulier les pompes d'efflux, plaçant la mélioiïdose parmi les infections communautaires les plus difficiles à traiter.

Conflit d'intérêt

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

- [1] D. Limmathurotsakul, N. Golding, D. A. Dance *et al.*, « Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis », *Nat. Microbiol.* **1** (2016), n° 1, article no. 15008.
- [2] G. J. Moran, D. A. Talan, F. M. Abrahamian, « Biological terrorism », *Infect. Dis. Clin. North Am.* **22** (2008), n° 1, p. 145-187.
- [3] M. T. Holden, R. W. Titball, S. J. Peacock *et al.*, « Genomic plasticity of the causative agent of melioidosis, *Burkholderia pseudomallei* », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101** (2004), n° 39, p. 14240-14245.
- [4] A. Pumpuang, N. Chantratita, C. Wikraiphath, « Survival of *Burkholderia pseudomallei* in distilled water for 16 years », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **105** (2011), p. 598-600.
- [5] S. Chowdhury, L. Barai, S. R. Afroze *et al.*, « The epidemiology of melioidosis and its association with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis », *Pathogens* **11** (2022), article no. 149.
- [6] W. J. Wiersinga, H. S. Virk, A. G. Torres *et al.*, « Melioidosis », *Nat. Rev. Dis. Primers* **4** (2018), article no. 17107.
- [7] B. J. Currie, L. Ward, A. C. Cheng, « The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20-year Darwin prospective study », *PLoS Negl. Trop. Dis.* **4** (2010), article no. e900.
- [8] H. P. Schweizer, « Mechanisms of antibiotic resistance in *Burkholderia pseudomallei*: implications for treatment of melioidosis », *Future Microbiol.* **7** (2012), n° 12, p. 1389-1399.
- [9] M. Alcalde-Rico, S. Hernando-Amado, P. Blanco, J. L. Martínez, « Multidrug efflux pumps at the crossroad between antibiotic resistance and bacterial virulence », *Front. Microbiol.* **7** (2016), article no. 1483.
- [10] L. Fernandez, R. E. Hancock, « Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance », *Clin. Microbiol. Rev.* **25** (2012), n° 4, p. 661-681.
- [11] C. T. French, P. L. Bulterys, C. L. Woodward *et al.*, « Virulence from the rhizosphere: ecology and evolution of *Burkholderia pseudomallei*-complex species », *Curr. Opin. Microbiol.* **54** (2020), p. 18-32.
- [12] W. Ngamdee, S. Tandhavanant, C. Wikraiphath *et al.*, « Competition between *Burkholderia pseudomallei* and *B. thailandensis* », *BMC Microbiol.* **15** (2015), article no. 56.