

# Melioidose : Traitement

## 8. Traitement

### **8.1. Symptomatique**

Le traitement symptomatique est tout d'abord le traitement de toute pathologie systémique infectieuse avec le traitement des défaillances viscérales.

Traitement de l'hyperthermie, correction des troubles hydro-électrolytiques et correction des troubles métaboliques, notamment dans le cadre de diabète sous-jacent déséquilibré. Diurèse forcée et dialyse en cas d'insuffisance rénale oligo-anurique.

Oxygénothérapie nasale et intubation en cas de défaillance multiviscérale ou de choc hémodynamique.

Prise en charge d'une défaillance circulatoire avec remplissage vasculaire et utilisation de tonicardiaques.

Correction des troubles respiratoires avec oxygénothérapie nasale ou ventilation au masque en pression positive continue ou ventilation assistée si nécessaire.

### **8.2. Antibiothérapie**

Elle est à débiter le plus tôt possible par voie intraveineuse et à hautes doses en essayant de l'adapter le plus rapidement possible à l'antibiogramme.

Le traitement est habituellement en deux phases, la première pendant la phase aiguë de la maladie par une antibiothérapie parentérale d'environ quatorze jours et poursuivie jusqu'à une amélioration clinique évidente. Elle sera suivie dans un second temps d'un relais oral pour une durée de traitement total d'environ vingt semaines.

Ce long traitement antibiotique doit être maintenu pour avoir moins de 10% de rechute.

*B. pseudomallei* est résistante in vitro à la pénicilline et à l'ampicilline, aux céphalosporines de première et seconde génération, à la streptomycine. Cette bactérie a une résistance naturelle aux aminosides : gentamicine, tobramycine, netilmicine et aux polymyxines telle la colistine [56].

Elle est également résistante à la plupart des macrolides et à la rifampicine.

L'annexe 11 résume l'activité de la plupart des antibiotiques contre les souches de *B. pseudomallei* [56].

Les antibiotiques les plus actifs testés in vitro sur dix souches de *B. pseudomallei* sont l'imipénème/méropénème (absence de résistance in vitro) suivi de la pipéracilline, la doxycycline, l'association amoxicilline/acide clavulanique, le cefixime, la cefatemet, l'azlocilline et le ceftazidime.

Les fluoroquinolones sont inconstamment actives.

Les beta-lactamines ainsi que la ciprofloxacine sont bactéricides alors que les molécules habituellement utilisées contre la mélioidose comme la doxycycline, le chloramphénicol, triméthoprime-sulfaméthoxazole sont bactériostatiques [25].

Une étude montrait que 96% des souches étudiées étaient sensibles aux antibiotiques suivants : imipénème, ceftazidime, cotrimoxazole et doxycycline [53].

Des résistances primaires au cotrimoxazole, à la doxycycline et à l'association amoxicilline/acide clavulanique furent trouvées.

Des résistances secondaires au décours du traitement antibiotique ont été également décrites pour doxycycline, cotrimoxazole, chloramphénicol et amoxicilline/acide clavulanique [53]. Le développement d'une résistance aux b-lactamines n'apparaît que dans 1% des cas traités [97].

Le traitement actuel de référence est un traitement par voie parentérale de ceftazidime à raison de 120 mg/kg/jour. On peut également effectuer une dose de charge de 19 mg/kg suivie par une perfusion continue de 3-5 mg/kg/heure [97]. L'utilisation de cet antibiotique a permis de réduire de moitié la mortalité des septicémies de mélioïdose comparé au traitement conventionnel.

Le traitement conventionnel comprend l'association de quatre antibiotiques : chloramphénicol (40 mg/kg/j)/doxycycline (4 mg/kg/j)/triméthoprim-sulfaméthoxazole (60 mg/kg/j). Ceci est expliqué par le fait notamment que ces quatre molécules ont une activité plus bactériostatique que bactéricide et elles sont potentiellement toxiques et antagonistes entre elles in vitro [10].

**La ceftazidime doit être maintenue par voie parentérale pendant quatorze jours**, associée ou non avec le cotrimoxazole dans la phase aiguë de la maladie.

Le temps moyen pour obtenir une apyrexie est de neuf jours. Des hyperthermies fluctuantes peuvent se voir pendant plus d'un mois chez les malades avec nombreux abcès [97].

L'imipénème (60 mg/kg/j) est une alternative au traitement de référence avec une bonne efficacité [10].

Par ailleurs l'association céfopérazone/sulbactam fut comparée au traitement de référence actuel et montra aussi une bonne efficacité avec un spectre aussi large que la ceftazidime et notamment contre *S. aureus* [14]. La céfopérazone a une activité propre (contrairement à l'amoxicilline) avec une longue demi-vie qui permet une administration toutes les 8-12 heures. Son association au sulbactam (inhibiteur des b-lactamases) est synergique. Cette association avec le cotrimoxazole est ainsi une bonne alternative en cas de suspicion de mélioïdose sévère (à noter le cas de développement d'anémie hémolytique auto-immune sous céfopérazone-sulbactam).

La ceftazidime a été également comparée à l'association amoxicilline/acide clavulanique à la dose de 160mg/kg/j dans le cadre de mélioïdose sévère [82]. Cette association a un spectre plus large que le ceftazidime notamment contre les germes à Gram positif et les anaérobies, ainsi que les bactéries telles que *E. coli*, les Klebsielles et *S. aureus* que l'on rencontre dans les régions endémiques comme le nord-est de la Thaïlande.

Il est de ce fait plus approprié comme traitement empirique dans ces régions mais doit être relayé rapidement par la ceftazidime dès que le germe est connu. Car même si son coût est inférieur, il est plus difficile d'utilisation (conservation au réfrigérateur, injection toutes les quatre heures contre huit pour la ceftazidime) [82]. De plus celui-ci n'est pas disponible par voie parentérale dans certains pays notamment en Australie.

Il faut savoir que le coût du traitement antibiotique journalier à la phase aiguë pour cette maladie est d'environ cent Euros, ce qui représente une énorme difficulté pour les pays en voie de développement.

Le relais par voie orale peut être fait avec plusieurs antibiotiques. Il y a malheureusement peu d'études sur ce traitement de consolidation.

Le traitement conventionnel par une quadrithérapie avec chloramphénicol (40mg/kg/j), doxycycline (4mg/kg/j) et TMP-SXT (Bactrim® 50mg/kg/j) reste jusqu'à présent le traitement de choix [10]. Il s'agit néanmoins d'un traitement difficile avec de nombreux effets secondaires et une compliance difficile.

Le traitement oral est poursuivi pendant une durée de vingt semaines (huit seulement pour le chloramphénicol).

L'association doxycycline et cotrimoxazole est également couramment utilisée.

Une alternative est possible par un traitement par amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®). Celui-ci est mieux toléré mais il existe avec un risque de rechute qui semble plus important qu'avec le traitement conventionnel.

Chez les enfants de moins de huit ans et les femmes enceintes, on utilisera l'association amoxicilline (60mg/kg/j)/acide clavulanique (15mg/kg/j).

Pour la place réservée à la classe des macrolides et des fluoroquinolones, l'association ciprofloxacine-azithromycine a été comparée à l'association doxycycline-cotrimoxazole. Les résultats montraient un pourcentage élevé de rechutes (22%) [97]. Ce qui n'en fait pas du tout un traitement de choix dans le traitement de consolidation de la maladie.

Pour le traitement des parotidites à *B. pseudomallei*, l'antibiotique de choix est le ceftazidime relayé par l'association amoxicilline/acide clavulanique et, même si la durée optimum du traitement ne fait pas l'objet d'un consensus, huit semaines de traitement semblent suffisants [97]. Cette antibiothérapie est associée à un drainage, qui trop tardif peut entraîner un phénomène de Bell permanent. Il n'y a pas de rechute chez ces patients.

Le traitement des formes neurologiques est similaire aux autres formes aiguës de la maladie.

### **8.3. Traitement chirurgical**

L'évacuation des abcès est justifiée au cours de la phase aiguë. Si ceux-ci sont volumineux, un drainage chirurgical doit être préféré à une ponction car des réveils septicémiques ont été décrits en post-ponction [56] [66].

Mais l'évolution des abcès notamment au niveau prostatique peut-être favorable en l'absence de drainage chirurgical sous antibiothérapie bien conduite [44].

Par ailleurs la persistance de lésions pulmonaires actives plus de six mois après un traitement médical bien conduit doit faire envisager un traitement chirurgical par lobectomie ou segmentectomie [66].

### **8.4. Vaccin**

Bien que la mélioïdose soit désormais reconnue comme une maladie qui soit responsable d'une morbidité et d'une mortalité en augmentation dans les zones endémiques, notamment dans certains pays comme la Thaïlande, aucun vaccin n'est disponible.

Des études sont en cours pour déterminer et isoler les antigènes susceptibles de permettre une vaccination des populations à risque.

Il fut montré qu'un taux élevé d'anticorps IgG contre le lipopolysaccharide de type II était un facteur protecteur contre une mélioïdose d'issue fatale [12].

Un vaccin est à l'étude composé de fragment de polysaccharide-II associé à des morceaux de flagelles ; bien que la protection passive par fraction d'immunoglobulines ait été démontrée, les résultats chez l'animal ne sont pas probants [28] et donc à ce jour aucun vaccin contre la mélioïdose n'existe sur le marché.