

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995

THESE N° 134



***LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES ATYPIQUES***

***A PARTIR D'UN CAS***

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 2 juin 1995

PAR

**Cécile MORELON**  
Née le 24 mai 1965 à Périgueux

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Monsieur le Professeur	<b>BOUQUIER</b> .....	Président
Monsieur le Professeur	<b>DE LUMLEY</b> .....	Juge
Monsieur le Professeur	<b>DENIS</b> .....	Juge
Monsieur le Professeur	<b>WEINBRECK</b> .....	Juge

ex: 3  
sibil!

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995

THESE N° 134



***LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES ATYPIQUES***  
***A PARTIR D'UN CAS***

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 2 juin 1995

PAR

**Cécile MORELON**  
Née le 24 mai 1965 à Périgueux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur	<b>BOQUIER</b> .....	Président
Monsieur le Professeur	<b>DE LUMLEY</b> .....	Juge
Monsieur le Professeur	<b>DENIS</b> .....	Juge
Monsieur le Professeur	<b>WEINBRECK</b> .....	Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESEURS:** Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude  
Monsieur le Professeur DENIS François

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:**

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

### PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

\* C.S = Chef de Service



À mes parents,

Pour leur constant soutien avec toute ma tendresse et  
mon affection,

À ma famille,

À mes amis.

A notre Président

**Monsieur le Professeur BOUQUIER,**  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez proposé le sujet de cette  
thèse.

Nous vous remercions pour vos précieux  
conseils et la bienveillance dont vous avez  
fait preuve à notre égard.

Veillez trouver ici l'assurance de notre  
gratitude et notre profond respect.



A notre Jury

**Monsieur le Professeur DENIS,**  
Professeur des Universités de Bactériologie-Virologie  
Biologiste des Hôpitaux  
Chef de service.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir  
accepté de juger notre travail.

Grâce à votre aide, nous avons pu approfondir  
notre sujet.

Veillez trouver ici l'assurance de notre gratitude  
et de notre profond respect.

**Monsieur le Professeur De LUMLEY WOODYEAR,**  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service.

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir participer  
à notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre  
reconnaissance et de notre profond respect.

**Monsieur le Professeur WEINBRECK,**  
Professeur des Universités de Maladies infectieuses  
Médecin des Hôpitaux.

Nous garderons de notre stage dans votre service  
le souvenir de votre dynamisme, de votre humanité  
et de votre gentillesse.

Nous vous remercions de bien vouloir faire partie  
de notre Jury.

Veillez trouver ici l'assurance de notre gratitude.

"La grandeur d'un métier est peut-être, avant tout, d'unir des hommes :

il n'est qu'un luxe véritable,  
et c'est celui des relations humaines"

A. de Saint-Exupéry

## SOMMAIRE

- I - INTRODUCTION
  
- II - PRESENTATION DU CAS CLINIQUE
  
- III - DISCUSSION
  - A - Historique
  - B - Clinique
  - C - Biologie
  - D - Bactériologie
  - E - Diagnostic différentiel
  - F - Traitement
  
- IV - CONCLUSION
  
- V - BIBLIOGRAPHIE

*I*

***INTRODUCTION***

\* Définitions des infections à mycobactéries atypiques :

Les infections à mycobactéries autres que la tuberculose et la lèpre sont regroupées sous le terme d'infections à mycobactéries atypiques. La pathogénicité de ces mycobactéries fut soupçonnée dès 1938. Largement répandues dans la nature, elles se trouvent volontiers dans certains environnements : eaux, sols, oiseaux ; avec une répartition géographique particulière. Il n'y a pas de réservoir humain pour ces germes peu pathogènes. Aussi, la notion de terrain anormal, local ou général est essentielle. Ceci explique la rigueur des critères nécessaires au diagnostic : constatation d'un tableau clinique connu et compatible avec une mycobactériose ; présence de bacille sur le site même des lésions, retrouvé constamment à plusieurs recherches successives et si possible dans un prélèvement biopsique.

Différents sites pouvant être atteints, il existe donc plusieurs formes d'infections à mycobactéries atypiques : pulmonaires, ganglionnaires, cutanées, osseuses et articulaires, digestives et enfin des formes disséminées sur terrain immunodéficient. En effet, une telle forme doit faire évoquer une maladie sous-jacente : néoplasie étendue, déficit immunitaire congénital ou acquis, traitement immunosuppresseur (malade en attente de greffe ou sous corticothérapie). Ainsi, avec le développement du SIDA, nous assistons à la recrudescence de ces infections à mycobactéries atypiques, notamment dans leur forme pulmonaire. Elles surviennent le plus souvent en phase terminale, mais sont rarement la cause du décès ; elles se classent même actuellement en deuxième position des infections pulmonaires chez ces sujets, après les infections à pneumocystis carinii.

Il existe donc plusieurs espèces de mycobactéries atypiques. Le diagnostic de certitude des infections liées à ces mycobactéries se fait grâce à l'identification et la mise en culture de la bactérie isolée.

Dans les années 50, apparaît la première classification de ces mycobactéries atypiques (classification de Runyon) qui se fait en fonction de la vitesse de croissance et du pouvoir de pigmentation à la lumière de ces différentes bactéries. Ce qui a abouti à 4 classes que nous étudierons ultérieurement.

L'isolement et l'identification des mycobactéries atypiques sont difficiles. A l'examen direct, l'on constate simplement la présence de bacilles alcoolo-acido-résistants (BAAR). La confirmation du diagnostic se fait grâce à la mise en culture sur milieu de Löwenstein. Actuellement, se développent de nouvelles techniques d'identification par sondes à ARN, ce qui à l'avenir permettrait d'obtenir une identification plus rapide. En effet, les souches de mycobactéries atypiques poussent en 4 à 6 semaines ce qui est long et oblige à mettre en route un traitement avant d'avoir les résultats définitifs, surtout des tests de sensibilités aux différents antibiotiques.

**\* Le diagnostic différentiel se fait avec bien d'autres maladies:**

. En premier lieu, la tuberculose (mycobactérium tuberculosis) qui se traduit essentiellement par des signes pulmonaires accompagnés de signes généraux (fièvre, asthénie, polyadénopathies), en plus d'un contexte évocateur (autres cas dans l'entourage, notion de contagion).

. D'autres maladies se rapprochent par leur tableau clinique des infections à mycobactéries atypiques. Ainsi la maladie des griffes du chat, l'histoplasmosse, la coccidiose ; mais un bilan sérologique négatif infirmera rapidement le diagnostic.

. Il est à noter que le bacille de la lèpre est également rangé dans la classe des mycobactéries (mycobacterium leprae) ; mais le tableau clinique est suffisamment différent et évocateur pour ne permettre aucune confusion.



\* De nombreuses études ont été faites de par le monde à propos de ces infections. Nous en évoquerons quelques unes dans notre discussion. En particulier un cas d'endémie dans la région de SAN DIEGO aux USA où la source de contamination aurait été retrouvée (source d'eaux chaudes).

\* Enfin, nous dirons quelques mots sur les différentes possibilités thérapeutiques :

. Le traitement médical consiste en un traitement anti-tuberculeux classique. Mais certaines souches isolées y sont de plus en plus souvent résistantes ; cette thérapeutique est donc souvent abandonnée au profit des macrolides. En effet, des études laissent entrevoir des espoirs réels, en particulier grâce à la nouvelle classe de macrolides dont fait partie la Clarithromycine.

. Par contre, le traitement le plus employé dans les formes ganglionnaires (comme celle de notre cas clinique), reste la chirurgie. Mais ceci en restant très prudent, en pratiquant des excisions - curages, de préférence aux incisions qui elles, sont plus larges et plus mutilantes. Dans ces cas d'adénites, la localisation cervicale étant la plus fréquente, le geste chirurgical est souvent délicat en raison de la présence du nerf facial et de ses branches. D'autre part, ce traitement chirurgical est souvent associé ou complété par un traitement médical.

\* Nous allons donc maintenant commencer notre exposé en présentant un cas clinique de lymphadénite cervicale à mycobactérie atypique chez une petite fille de 2 ans 1/2, observé au CHRU de Limoges, dans le service de réanimation infantile, en 1990. Puis, nous poursuivrons sous la forme d'une discussion où nous retracerons l'historique des mycobactéries atypiques ; nous présenterons les différentes formes cliniques afférentes à ces mycobactéries atypiques ; puis nous étudierons les techniques d'identification bactériologique, évoquerons le diagnostic différentiel et terminerons par les différentes possibilités thérapeutiques et les nouveaux espoirs.

*II*

*PRESENTATION  
DU CAS CLINIQUE*

Il s'agit d'une petite fille, Cécile M..., née le 1er décembre 1987, hospitalisée dans le service de Réanimation infantile du CHRU de Limoges, le 12 septembre 1990, pour prise en charge d'une crise convulsive.

**A - ANTECEDENTS :**

**1 - Antécédents familiaux :**

- . Cécile a 3 frères, tous en bonne santé.
- . Aucune pathologie à noter chez les parents.

**2 - Antécédents personnels :**

- . Naissance :
  - \* Grossesse normale de la maman.
  - \* Accouchement eutocique.
  - \* Poids : 3,480 kg, taille : 51 cm.
  - \* Périmètre crânien : 37,5 cm.
  - \* Apgar à 10.
- . Intolérance passagère aux protéines du lait de vache.
- . Première hernie de l'ovaire opérée en Mai 1988 à Brive.
- . Vaccinations :
  - \* DT Coq Polio à jour.
  - \* BCG non fait. Test tuberculinique faiblement positif le 4 août 1989.

**B - HISTOIRE DE LA MALADIE :**

---> Juillet 1989 :

. Découverte d'une adénopathie sous-mandibulaire unilatérale, ferme, indolore.

---> Août 1989 :

. Exérèse de cette adénopathie cervicale.

L'analyse anatomo-pathologique met en évidence des foyers caséo-folliculaires et folliculaires purs.

L'analyse bactériologique indique à l'examen direct la présence de BAAR et permet d'isoler une mycobactérie atypique de type mycobacterium avium intracellulare.

. Un traitement anti-tuberculeux à base de Rifadine INH - Ethanol est entrepris durant 3 mois puis arrêté devant la multi-résistance de la souche isolée.

---> Décembre 1989 :

. Persistance de plusieurs adénopathies sous angulo-maxillaires cervicales droites avec fistulation.

. Cécile vient alors consulter en Pédiatrie au CHU de Limoges où il est constaté la présence de deux écrouelles secondaires aux adénopathies.

Devant l'échec du traitement médical, il est décidé d'effectuer un curage ganglionnaire cervical droit dans le service de Chirurgie pédiatrique, le 18 décembre 1989 ; durant cette intervention, 3 prélèvements de pus ont été effectués et confiés au service de Bactériologie qui confirme la présence de mycobactéries avium.

Des soins locaux sont assurés par Rifocine et Aérophane accompagnés d'un traitement général par Erythromycine et Flagyl pendant une durée de 6 jours.

L'évolution locale est favorable, la cicatrisation étant complète et satisfaisante, il est alors décidé de ne pas entreprendre de traitement complémentaire.

---> Décembre 1990 :

. Cécile est hospitalisée à la clinique St-Germain à Brive, pour cure chirurgicale d'une hernie de l'ovaire gauche, et pour ponction d'un abcès rétropharyngien droit.

. Vers 18 h 30, alors que l'enfant est réveillée (donc en post-opératoire immédiat), elle présente une crise convulsive généralisée cédant à 7,5 mg de Valium en intra-rectal. Un syndrome post-critique est alors noté avec présence d'un signe de Babinski droit, un mâchonnement et une déviation des yeux vers la droite.

. L'enfant est alors transférée par SMUR de la clinique St-Germain à l'hôpital de Brive où elle arrive en coma calme, sans signe de localisation. On décide alors de la sédation avec 500 mg de Gama-OH et 5 mg de Valium, puis de l'intuber - ventiler. Un premier scanner cérébral est effectué, normal.

. Cécile est ensuite transférée au CHU de Limoges en hélicoptère par le SAMU 87. Son état neurologique est stable sous sédation ; les données hémodynamiques sont bonnes.

. Elle est alors admise en service de Réanimation infantile au CHRU de Limoges, le 12 septembre 1990 à 23 heures.

#### C - EXAMEN CLINIQUE DE L'ENFANT A SON ARRIVEE DANS LE SERVICE :

##### - Examen cardio-vasculaire :

- . TA : 10/6. Pouls : 70/mn.
- . Très bonne hémodynamique.
- . Auscultation normale.
- . Pas de souffle cardiaque ni de signes d'insuffisance.

##### - Examen pulmonaire :

- . Episode de désadaptation au respirateur avec sonde d'intubation bouchée.
- . Malgré cela, l'enfant est bien colorée en ventilation spontanée.
- . D'où la décision d'extubation et de réintubation sous gama-OH, ceci uniquement à visée protectrice cérébrale.

##### - Examen neurologique sous gama-OH :

- . Pupilles intermédiaires, non réactives.
- . Hypotonie généralisée.
- . A noter qu'avant la sédation, l'enfant avait une réaction de toux à l'aspiration, et une réaction tout à fait adaptée à la douleur.

- Autres appareils :

. Le reste de l'examen clinique est normal.

L'abdomen est souple, indolore.

Cicatrice cervicale droite du curage ganglionnaire de décembre 1989.

A noter un nouvel abcès rétro-pharyngien droit.

- **Au total** :

Nous notons donc la présence de 3 pathologies :

\* Cure chirurgicale d'une hernie de l'ovaire gauche.

\* Phlegmon rétro-pharyngien droit ponctionné.

\* Une crise convulsive vraisemblablement secondaire à un épisode anoxique aigu en phase de réveil (peut-être dû à l'abcès rétro-pharyngien susceptible d'entraîner des difficultés respiratoires pouvant aboutir à une insuffisance ventilatoire ?).

**D - BILAN (BIOLOGIQUE) EFFECTUE A LIMOGES A SON ARRIVEE :**

- Gaz du sang artériel : pH : 7,53, PCO<sub>2</sub> : 35, PO<sub>2</sub> : 353.

- CRP : 76 mg/l (donc augmentée).

- NFS : GB : 19500, Hb : 12,6 g, plaquettes : 515000.

- Hémostase : normale.

- Ponction lombaire : 1 élément, chimie normale, liquide clair non hypertendu, culture stérile.

- Radio pulmonaire : cliché normal.

E - EVOLUTION :

1 - Sur le plan abdominal :

- . Bonne évolution de la plaie.
- . Ablation des fils à J 7.
- . Bonne cicatrisation.
- . Examen clinique normal :
  - \* pas d'hépto-splénomégalie,
  - \* pas de masse palpable.
- . Echographie abdominale de contrôle :
  - \* pas d'anomalie,
  - \* absence de kyste ovarien.

**Au total** : pas de complication de la cure chirurgicale.

2 - Sur le plan neurologique :

- . Arrêt de la sédation le 13 septembre 1990 ; réveil progressif ; extubation sans problème vers 11 h 30.
- . Le premier EEG, le 13 septembre 1990 montre un tracé sans foyer paroxystique ; des ondes lentes diffuses en rapport avec l'imprégnation médicamenteuse.
- . L'évolution clinique est favorable.
- . Un deuxième EEG effectué le 17 septembre 1990 montre la persistance d'une petite asymétrie qui sera à recontrôler ultérieurement.
- . Pas de nécessité de traitement au long cours par barbiturique. Par contre lors d'hyperthermie, la prescription de Valium sera nécessaire, ceci de façon préventive.

**Au total** : il s'agit d'une convulsion post-anoxique vraisemblablement lors de l'anesthésie par défaut de ventilation suffisante (dû à l'abcès ? rien n'a été prouvé).

### 3 - Sur le plan ORL :

. L'examen ORL complet n'a pu être fait qu'après extubation. On note une tuméfaction pharyngée droite importante avec érythème majeur.

. Une consultation ORL est alors demandée où il est décidé de ponctionner à nouveau cette adénite rétropharyngienne volumineuse.

. Un scanner cervical est effectué à la recherche d'une communication postérieure de l'abcès. Celle-ci n'existe pas, et il n'y a pas de signes en faveur d'un mal de Pott.

. Le 15 septembre 1990, première évacuation de l'abcès qui donne d'importantes quantités d'un liquide séreux. Un fragment de la coque est adressé au laboratoire d'anatomopathologie.

Une mèche est mise en place, qui sera retirée au bout de 24 heures, ainsi qu'une sonde digestive afin d'éviter une surinfection locale et qui restera en place jusqu'au 21 septembre 1990.

. Les résultats bactériologiques du prélèvement rétro-pharyngé au niveau des piliers sont revenus le 17.09.1990 :

\* nombreux polynucléaires, nombreux lymphocytes, hématies,

\* présence de streptocoques hémolytiques de type C.

Brive envoie ses résultats : présence de BAAR à l'examen direct.

. Le 19 septembre 1990, est alors entamé un traitement par Rifadine (2 cuillères-mesure x 3 par jour).

. Le 21 septembre 1990, persistance de l'abcès rétro-pharyngien toujours volumineux ; d'où la décision d'une reprise chirurgicale.

. Le 24 septembre 1990, celle-ci a lieu avec incision et nouvelle aspiration d'un liquide fluide en quantité importante, mise en place d'une mèche bétadinée qui sera par la suite progressivement retirée ; bien sûr parallèlement, reprise d'une alimentation par sonde naso-gastrique jusqu'au 29 septembre 1990.

Il est à noter que la Bétadine est le seul agent local susceptible de lutter contre les mycobactéries.



PHOTO 1

L'ABCES RETROPHARYNGIEN

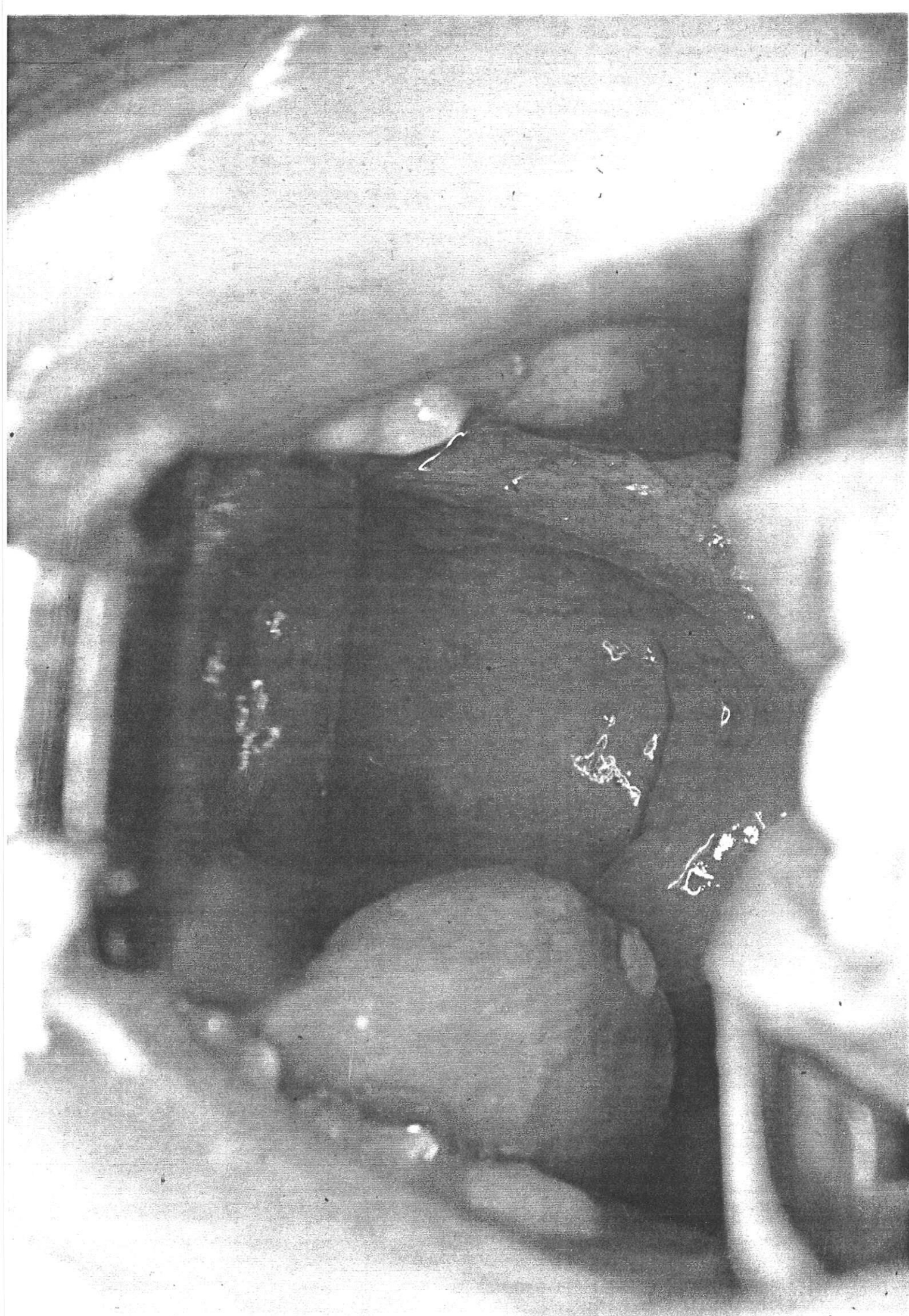
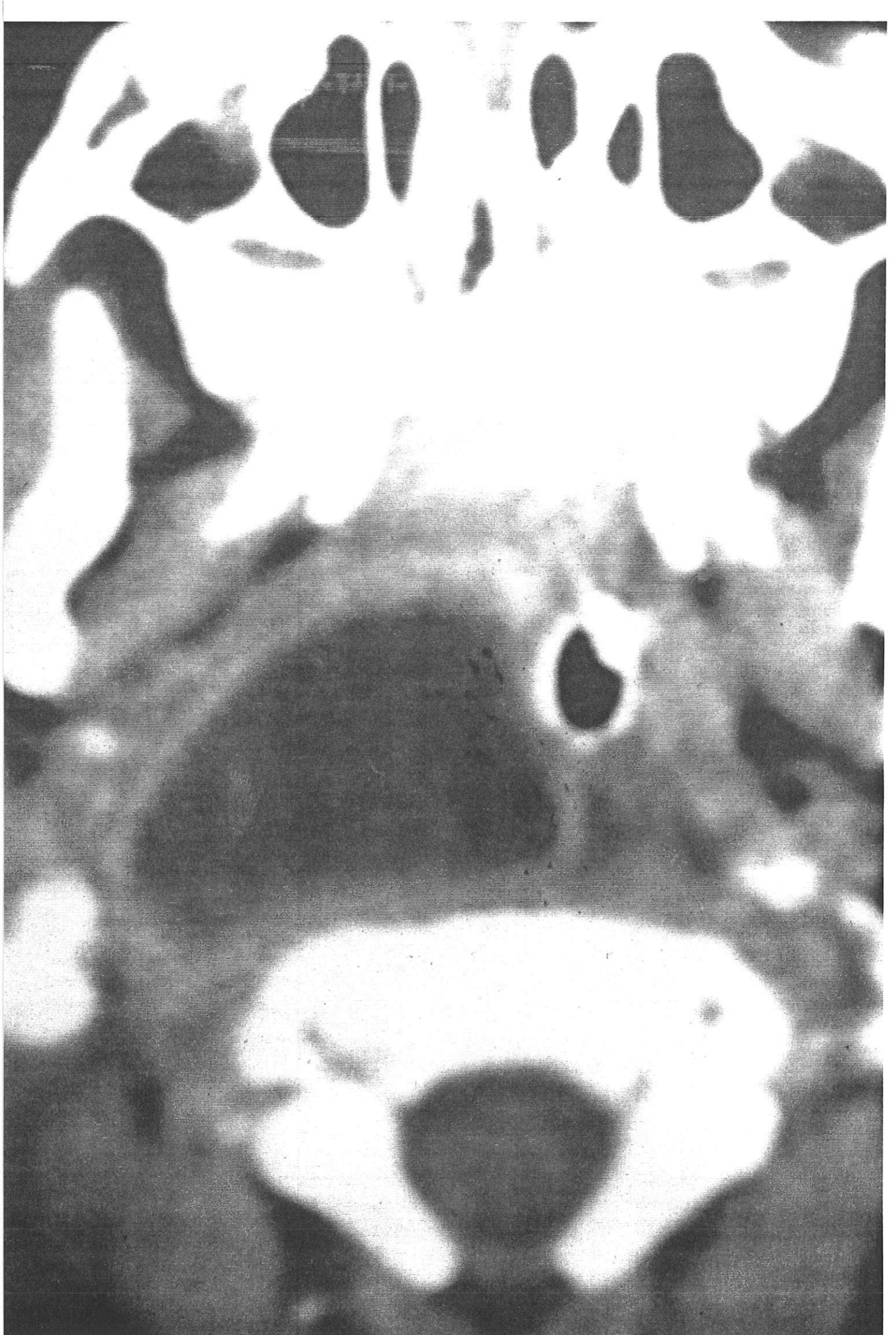


PHOTO 2

SCANNER CERVICAL



**4° - Sur le plan biologique :**

Un bilan immunitaire à la recherche d'un déficit est effectué et se révèle négatif (immunoélectrophorèse des Ig, dosage du complément, dosage hémolytique du complément, sérologie HIV négative,...).

L'enfant a pu sortir du service le 29 septembre 1990 en alimentation normale et sous Rifadine à 2 cuillères-mesure matin, midi et soir, l'évolution de son état ayant été favorable.

**AU TOTAL :**

- 1 - Cure chirurgicale d'une hernie de l'ovaire gauche sans problème particulier.
- 2 - Convulsion anoxique nécessitant un contrôle EEG ultérieur.
- 3 - Abscès rétropharyngien avec évacuation satisfaisante.

F - SUIVI POST-HOSPITALIER, EN CONSULTATION :

. L'enfant a été ensuite suivie régulièrement en consultation dans le service de Pédiatrie au CHRU de Limoges.

. Le 30 octobre, décision d'un nouveau traitement, avec

\* Clarithromycine : 75 mg matin et soir

\* Rifadine : 1 cuillère-mesure 2 fois par jour

\* Lampren : 100 mg x 2 fois par semaine

(lundi-vendredi)

avec contrôle biologique tous les 15 jours :

\* NFS - plaquettes

\* TGO - TGP

\* créatinine

\* bilirubine

. L'état clinique et biologique de l'enfant a évolué très favorablement. En particulier, aucun épisode infectieux ne s'est développé ; les résultats biologiques sont restés normaux et stables. Nous n'avons noté aucun signe local ou général de récurrence, ni d'effets secondaires au traitement.

. Le 28 janvier 1991, le traitement est arrêté.

L'enfant n'est plus revenue consulter depuis.

Elle semblerait en bonne santé.

*III*

*DISCUSSION*

## A - HISTORIQUE

- De 1880 à 1900, sont décrits chez l'homme les bacilles de la lèpre et de la tuberculose ; à cette époque d'autres bacilles acido-alcoolo-résistants sont aussi observés chez des animaux.

En 1885, est décrit chez l'homme, le "bacille du smegma", actuellement nommé mycobactérium smegmatis.

- Entre 1900 et les années 1950, des mycobactéries "non tuberculeuses" sont observées chez l'homme à partir de divers prélèvements (amygdales, peau, liquide pleural, expectorations, urines). Mais il est difficile d'associer clairement la présence de ces germes à une maladie humaine.

- A partir des années 1950, émerge le concept d'infections humaines à mycobactéries non tuberculeuses parce que les examens de laboratoire deviennent plus performants, que la fréquence de la tuberculose commence à diminuer grâce aux antibiotiques, et que des corrélations bactério-cliniques sont effectuées.

- En 1954, un groupe dirigé par Runyon, étudie plusieurs centaines de souches isolées de patients, ce qui aboutit en 1959 à la classification des mycobactéries de Runyon.

D'autres classifications ont ensuite été rapportées :

- Ces germes ont reçu plusieurs appellations : bacilles paratuberculeux, pseudotuberculeux, non classés, anonymes, non tuberculeux, atypiques, opportunistes, tuberculoïdes.

Actuellement, nous retenons le terme de mycobactéries atypiques ou de bacilles autres que ceux de la tuberculose.

Nous allons donc étudier les principales classifications de ces mycobactéries ; les différentes espèces connues ; leur fréquence et répartition géographique ainsi que leur épidémiologie.



## 1 - CLASSIFICATIONS: (11)

### a - Classification de Runyon :

En 1959, Runyon propose la première classification bactériologique des mycobactéries non tuberculeuses. Celle-ci est fondée sur la vitesse de croissance des bactéries in vitro et sur les conditions de pigmentation éventuelles de ces germes en culture.

---> Vitesse de croissance :

l'obtention de colonies matures et macroscopiquement visibles en plus de 5 jours correspond à une croissance lente et en moins de 5 jours à une croissance rapide.

---> Il existe des colonies photochromogènes :

Ce sont des colonies non pigmentées si leur croissance a eu lieu à l'obscurité et pigmentées après exposition à la lumière en présence d'oxygène.

---> Il existe des colonies scotochromogènes :

Ce sont des colonies pigmentées que leur croissance ait eu lieu à la lumière ou à l'obscurité.

Voir tableau 1

---> Cette classification n'est pas absolue car certaines mycobactéries pigmentées peuvent perdre leur pigment après subculture ; par ailleurs, la mycobactérie Szulgai est photochromogène à 25° C et scotochromogène à 37° C.

La mycobactérie Xenopi, scotochromogène à la primoculture uniquement, est souvent classée dans le groupe III en raison de ses nombreuses analogies avec les mycobactéries aviaires.

Classification des mycobactéries non tuberculeuses  
d'après Runyon

<u>Groupe I</u> Photochromogènes	<ul style="list-style-type: none"><li>. Pousent en 12 à 14 jours</li><li>. Colonies produisent 1 pigment jaune à la lumière pendant la croissance</li></ul>	M. Kansasii M. Marinum
<u>Groupe II</u> Scotochromogènes (Bacilles de Battey)	<ul style="list-style-type: none"><li>. Pousent en 12 à 14 jours</li><li>. Colonies produisent 1 pigment jaune ou rouge indépendamment de la présence ou de l'absence de la lumière durant la croissance</li></ul>	M. Scrofulaceum
<u>Groupe III</u> Non chromogènes	<ul style="list-style-type: none"><li>. Pousent en 21 à 42 jours</li><li>. Les organismes produisent peu ou pas de pigments</li></ul>	M. Intra-Cellulare M. Avium
<u>Groupe IV</u> Croissance rapide	<ul style="list-style-type: none"><li>. Croissance rapide (3 à 4 jours)</li><li>. Sans formation de pigments.</li></ul>	M. Fortuitum

Tableau n° 1

**b - Classification de Wolinsky :**

En 1977, Wolinsky propose une classification plus simple des mycobactéries pathogènes, selon leur rapidité de croissance. Ainsi, il isole 2 groupes :

- \* Mycobactéries potentiellement pathogènes de croissance lente
- \* Mycobactéries potentiellement pathogènes de croissance rapide.

voir tableau n° 2

Cette classification a l'avantage d'être plus simple mais aussi moins complète et moins précise.

**c - Classification de Bailey :**

Plus récemment, Bailey classe les mycobactéries suivant leur sensibilité à la thérapeutique standard.

Ainsi se dégagent 2 groupes :

- \* les mycobactéries faciles à traiter
- \* les mycobactéries difficiles à traiter.

voir tableau n° 3

D'autres classifications existent ; elles sont nombreuses. Elles varient en fonction de la répartition géographique des mycobactéries ; de l'organe qu'elles touchent (selon Appling).

Ainsi, nous allons maintenant détailler les différentes espèces de mycobactéries atypiques.

Classification des mycobactéries  
selon Wolinsky

Mycobactéries potentiellement pathogènes de croissance lente

- 1 - M. Avium Intra-Cellulare
- 2 - M. Scrofulaceum  
( 1 et 2 sont également dénommés "complexes MAIS" )
- 3 - M. Kansasii
- 4 - M. Ulcerans
- 5 - M. Marinum
- 6 - M. Xenopi
- 7 - M. Szulgai
- 8 - M. Simiae

Mycobactéries potentiellement pathogènes de croissance rapide

- 1 - M. Fortuitum
- 2 - M. Chelonae  
( 1 et 2 sont également appelées "Complexes M. Fortuitum" )

Tableau n° 2

Classification des mycobactéries selon leur sensibilité

Facile à traiter	Difficile à traiter
M. Kansasii	A - M. Avium Intra-cellulare
M. Xenopi	M. Scrofulaceum
M. Szulgai	M. Simiae
M. Marinum	B - M. Chelonae
M. Ulcerans	M. Fortuitum

Tableau n° 3

## 2 - LES DIFFERENTES ESPECES DE MYCOBACTERIES, LEUR FREQUENCE ET LEUR REPARTITION GEOGRAPHIQUE : (2)

Pour simplifier, nous les classerons un peu comme Wolinsky en fonction de leur pathogénicité.

### a - Mycobactéries considérées comme toujours pathogènes :

- > Mycobactérium ulcerans  
responsable d'ulcères cutanés indolores, chroniques et extensifs sans réaction cellulaire. Observé en Australie, en Afrique Centrale et en Amérique Centrale. L'affection pourrait être due à une toxine sécrétée par la bactérie.
- > Mycobactérium haemophilum  
décrite en Israël en 1978, pour la 1ère fois, elle est responsable de lésions cutanées disséminées avec réactions cellulaires (infiltrations, abcès, granulomes, fistules).
- > Mycobactérium Szulgai  
Décrite en 1972, elle est surtout responsable d'affections pulmonaires, simulant une tuberculose mais elle peut aussi entraîner des bursites (de l'olécrâne). On l'a également retrouvée dans des adénopathies et des lésions cutanées.  
Son habitat naturel est inconnu.
- > Mycobactérium Malmoense  
Décrite en 1977, elle a toujours été associée à des affections pulmonaires (Suède, Pays de Galles, Australie).

b - Mycobactéries souvent pathogènes :

---> Mycobacterium Marinum

responsable de granulomes cutanés chroniques siégeant de préférence au niveau des membres. C'est "le granulome des piscines" qui guérit spontanément en quelques mois ou provoque des ulcérations profondes avec réaction cellulaire. Son réservoir naturel est représenté par les animaux à sang froid (poissons exotiques), piscines, littoral maritime...

---> Mycobacterium Kansasii

Elle cause des affections pulmonaires pouvant ressembler cliniquement et histologiquement à une tuberculose. Mais on l'a aussi retrouvée dans des adénopathies, des affections cutanées, des bursites, des infections urogénitales et des méningites. Assez fréquente, dans sa forme pulmonaire aux USA.

Son réservoir naturel est inconnu. Elle a parfois été isolée dans des échantillons d'eaux et de lait et exceptionnellement chez des bovidés et des porcs.

---> Mycobacterium Simiae

Parfois responsable d'affections pulmonaires chez l'homme ; on l'a parfois trouvé associé à mycobactérium tuberculosis chez certains patients. Son réservoir est inconnu.

Cette bactérie n'a été isolée que chez le singe et l'homme.

---> *Mycobacterium Scrofulaceum*

Responsable d'adénopathies sous-maxillaires purulentes chez les enfants de moins de 8 ans. Quelques cas d'affections pulmonaires ont été décrits, surtout chez des patients ayant déjà des cavernes d'origine tuberculeuse. Son réservoir est mal connu et certaines souches ont été isolées du lait, d'huitres, des eaux et du sol.

---> *Mycobacterium Avium* et *Mycobacterium Intracellulare* (ou bacille de Battey)

Biochimiquement, ces deux espèces ne peuvent être différenciées et font partie du complexe avium-intracellulare.

Chez l'homme, ce complexe est responsable d'affections pulmonaires ; chez l'enfant parfois d'adénopathies cervicales. Des infections articulaires, génito-urinaires et méningées ont parfois été décrites.

Depuis le déclenchement de l'épidémie du SIDA, ce type de mycobactérie a une fréquence accrue : elle occupe la 3ème place (après pneumocystis carinii et cytomégalovirus) des infections opportunistes terminales chez ces malades. En effet, on les retrouve dans les organes de près de la moitié des malades morts de SIDA aux USA. Cette bactérie résiste habituellement à la plupart des anti-tuberculeux, d'où les difficultés thérapeutiques.

Le germe s'isole aussi chez les oiseaux atteints de tuberculose aviaire, chez les mammifères et dans l'environnement ; il semble rester viable et virulent dans le sol pendant plusieurs années.



---> Mycobacterium Xenopi

Souvent responsable d'affections pulmonaires chroniques en Europe du Nord et en Australie. Parfois, elle colonise d'anciennes lésions tuberculeuses ; elle a aussi été isolée dans des amygdales.

Le germe a été retrouvé dans de l'eau du robinet chaude ou froide, dans le milieu extérieur et rarement chez l'animal (porc).

c - Mycobactéries peu pathogènes :

---> Mycobacterium Asiaticum

Initialement isolée chez le singe, on l'a retrouvée chez l'homme aux Etats-Unis et en Australie.

---> Mycobacterium Fortuitum et Chelonae

Regroupées sous le nom de "complexe fortuitum" elles peuvent se trouver partout dans l'environnement (eaux, sols, poussières) et chez les animaux à sang froid (poissons, grenouilles). C'est un commensal habituel de l'homme.

Elles provoquent surtout des abcès au point d'injection de produits médicamenteux.

On les trouve dans les infections après chirurgie orthopédique ainsi que dans des kératites et des arthrites. De rares abcès pulmonaires ont été observés sur lésions pré-existantes ou après inhalation de particules huileuses ou de corps étrangers.

C'est la mycobactérie la plus souvent responsable d'infections graves post-chirurgicales chez des malades soumis à un traitement immuno-suppresseur. Ce sont des infections à incubation et évolution longues.

d - Mycobactéries considérées comme non pathogènes pour l'homme :

---> Espèces pathogènes pour les animaux :

- \* Mycobactérie paratuberculosis :  
agent de l'entérite diarrhéique hypertrophicante des bovidés.
- \* Mycobactérie Microti :  
agent de la tuberculose du campagnol.
- \* Mycobactérie Leptraemurium :  
agent de la lèpre murine  
(utilisé pour le sérodiagnostic de la lèpre).
- \* Mycobactérie farcinogène :  
agent du farcin du boeuf du Tchad.
- \* Mycobactérie Senegalense :  
agent du farcin du boeuf du Sénégal.

---> Espèces saprophytes trouvées tant dans l'environnement que chez l'homme :

- \* Mycobactérie Gordonae :  
Saprophyte très répandue dans la nature.
- \* Mycobactérie Flavescens :  
Saprophyte fréquente dans l'environnement et au laboratoire.
- \* Autres :  
Mycobactéries gastri, nonchromogenicum, terrae, triviale.

e - Au total :

Il existe donc de nombreuses espèces de mycobactéries atypiques plus ou moins pathogènes pour l'homme.

Par ordre de fréquence, on retrouve comme la plus répandue dans le monde la mycobactérie scrofulaceum ; vient ensuite le complexe avium-intracellulare puis la mycobactérie kansasii.

### 3 - RESERVOIR DE GERMES ET EPIDEMIOLOGIE : (18)

- Les mycobactéries atypiques sont largement répandues dans la nature. Ubiquitaires, elles sont isolées de l'eau, de la terre, de végétaux et de nombreux animaux tant domestiques que sauvages, mais il n'existe pas à proprement parler de réservoir naturel dûment démontré comme c'est le cas pour *Mycobacterium tuberculosis* ou *bovis*.

Ces germes sont fréquemment isolés des circuits de distribution des eaux, y compris dans les hôpitaux.

- Les sujets les plus exposés aux mycobactérioses sont ceux qui présentent un déficit global de l'immunité cellulaire (cancéreux, transplantés, patients atteints du SIDA) ou un déficit local de l'immunité par diminution de l'activité des macrophages alvéolaires (silicose, pneumoconiose).

Ces infections peuvent produire des adénopathies chez les enfants. Elles sont souvent bénignes et ne touchent généralement qu'un ganglion lymphatique. La distribution de ces ganglions infectés suggère une colonisation localisée des muqueuses nasopharyngée, bronchique et aussi intestinale par des bactéries d'origine hydrique. L'homme s'infecte en buvant de l'eau contaminée ou en étant exposé à des aérosols produits par de l'eau du robinet (douches).

- Il existe également des infections liées à l'introduction accidentelle de germes dans les tissus (seringues, implantation de matériel étranger contaminé).

- De nombreux cas d'infections à mycobactéries atypiques ont été rapportés de par le monde, parfois même sous la forme d'épidémie. Nous allons en citer maintenant quelques uns.

#### 4 - QUELQUES CAS DE MYCOBACTERIOSES OBSERVES DANS LE MONDE :

Nous avons rassemblé quelques observations mondiales d'infections à mycobactéries atypiques qui nous ont semblé intéressantes.

##### a - Endémie de SAN-DIEGO - étude de 1986 à 1989 : (31)

Il s'agit d'une étude faite à l'hôpital de San-Diégo aux USA sur une période de 33 mois, s'étendant de mai 1986 à février 1989, intéressant 36 patients.

##### - Généralités - Description de l'étude :

\* Sur les 36 malades, 22 présentent les critères d'infections mycobactériennes, à savoir : une culture positive, mycobactérie isolée par coloration, test cutané positif.

\* Les patients sont essentiellement des enfants âgés de 6 mois à 9 ans qui présentent une masse cervicale asymptomatique, parfois un abcès pyogénique aigu, réclamant une incision et un drainage.

\* Les différents prélèvements effectués par excision ou curetage sont envoyés aux laboratoires pour étude histopathologique.

\* Sur 22 prélèvements, 20 permettent l'identification de mycobactéries non tuberculeuses. L'espèce isolée dans la majorité des cas est le complexe avium intra-cellulaire.

\* La complication survenue le plus fréquemment est la récurrence, nécessitant souvent une reprise chirurgicale.

##### - Discussion :

\* La fréquence de ce type d'infections augmente constamment aux USA.

\* La localisation de la maladie dans cette étude permet de penser à une transmission orale, par l'intermédiaire d'eau contaminée mise au contact d'une plaie de la muqueuse buccale.

\* Un pédiatre de San Diégo a alors eu l'idée de cultiver l'eau de ses robinets provenant de chauffe-eaux et y a retrouvé des mycobactéries de type avium. L'étude a été généralisée à tous les chauffe-eaux de San-Diégo et a confirmé la présence de ce type de germes.

\* Cette endémie aurait donc été dûe à une contamination par les eaux de robinet.

**b - Etude à l'hôpital Royal de Melbourne (Australie) :**

(17)

Il s'agit d'une étude faite à l'hôpital Royal de Melbourne en Australie sur une période de 9 ans, de janvier 1976 à décembre 1985, intéressant 86 patients.

- Description :

\* Les 86 malades sont des enfants de moins de 15 ans atteints d'infections ganglionnaires lymphatiques.

\* Chez les patients opérés, des prélèvements sont effectués et analysés. Ils mettent en évidence, après examen histologique et mise en culture, des mycobactéries non tuberculeuses de type avium et scrofulaceum.

\* La rechute est là aussi, la complication la plus fréquente.

- Discussion :

\* Dans cet échantillon, aucun enfant n'avait été vacciné par le BCG. Corrélation ? Il n'existe aucune preuve ; ce n'est qu'une constatation.

\* La localisation cervicale suggère une porte d'entrée oropharyngée.

\* Un diagnostic précoce et une résection chirurgicale adéquate ont été nécessaires dans la plupart des cas.

c - Etude au centre médical de Tucson (USA) : (36)

Il s'agit d'une étude faite au centre médical de Tucson aux USA, sur une période de 10 ans, de 1973 à 1983, intéressant 30 malades.

- Description :

\* 30 malades ont été identifiés, mais seulement 24 inclus dans l'étude (les autres ne correspondant pas aux critères bactériologiques fixés), la culture de leur prélèvement étant positive.

\* Le type isolé était avium intra-cellulaire.

- Discussion :

\* La mycobactérie en question fut isolée dans de l'eau potable provenant d'une source de la région.

\* La contamination était donc là aussi oropharyngée.

\* L'infection touchait des enfants jeunes ; ceux-ci ayant encore des défenses immunitaires faibles, le terrain n'était-il pas favorable à la contamination ?

d - Cas clinique décrit à l'hôpital d'Ancona (Italie) :

- Description :

\* Il s'agit d'une petite fille, âgée de 9 ans, qui présente une adénite cervicale droite.

\* La biologie et la radiographie pulmonaire sont normales.

\* Les tests cutanés spécifiques sont positifs.

\* Dans ses antécédents, on note un père atteint d'une tuberculose pulmonaire traitée.

\* L'excision chirurgicale ganglionnaire est effectuée. Les prélèvements sont envoyés à l'analyse. La culture met en évidence une mycobactérie de type avium.

\* Après 6 mois de traitement médical (INH, Rifampicine), la petite fille semble guérie.

- Discussion :

\* Son père était-il porteur de mycobactéries atypiques sur lésions tuberculeuses pré-existantes ?

\* Les cultures mycobactériennes mixtes (tuberculeuses et non tuberculeuses) représentent 1 % de toutes les cultures mycobactériennes. Il est donc parfois difficile de faire la part des choses.

## 5 - CONCLUSION

Il existe donc de nombreux cas d'infections à mycobactéries atypiques. Depuis les premières constatations faites en 1938, leur fréquence augmente désormais avec le développement du SIDA ; mais le recul est encore insuffisant pour mener des études objectives avec des conclusions satisfaisantes.

Après avoir retracé l'historique de ces mycobactéries atypiques, nous allons décrire les formes cliniques liées au développement de ces germes.

## B - CLINIQUE

Comme on l'a déjà précisé, il existe de nombreuses formes cliniques d'atteinte à mycobactéries atypiques. Les plus courantes : formes broncho-pulmonaires, lymphadénites, formes disséminées liées au SIDA. D'autres plus rares : formes cutanées, formes ostéo-articulaires, urinaires, oculaires, ORL.

Nous allons maintenant les détailler.

### 1 - LES FORMES BRONCHO-PULMONAIRES : (2, 3, 26, 19, 41)

#### a - Généralités :

. Le poumon représente la cible la plus fréquemment atteinte (80 - 90 %) par les mycobactéries, en particulier mycobactéries *Kansasii*, mycobactéries *Avium* intracellulare, et mycobactéries *Xenopi*. Plus rarement sont incriminés : mycobactéries *Scrofulaceum*, mycobactéries *Szulgai*, mycobactéries *Fortuitum-Chelonae*, mycobactéries *Malmoense*, mycobactéries *Simiae*, mycobactéries *Asiaticum*.

. Elles sont rares chez les enfants, mais leur fréquence sera probablement croissante avec l'extension du SIDA et la survie accrue des malades atteints de mucoviscidose.

. Le malade type est un homme du sexe masculin, âgé de plus de 40 ans et présentant des lésions pulmonaires chroniques.

Ainsi, les mineurs, les soudeurs à l'arc sont particulièrement exposés. Toutefois, des cas sont observés chez des femmes ; des hommes jeunes sans lésions pulmonaires préexistantes ou sans déficit de l'immunité cellulaire.





**b - Facteurs favorisants :**

En effet, il existe des facteurs favorisant l'éclosion d'une mycobactériose pulmonaire non tuberculeuse, qui sont :

- . des facteurs liés à la nature du germe infectant ;
- . des facteurs liés à la résistance de l'organisme infecté ;

\* le niveau de la résistance locale liée à des affections broncho-pulmonaires sous-jacentes (pneumoconioses, bronchite chronique, dilatation des bronches, séquelles de tuberculose, cancer pulmonaire).

\* le niveau de la résistance générale.

**c - Signes cliniques :**

Ce sont habituellement des formes indolentes avec des symptômes non spécifiques. En effet, on constate une toux productive parfois avec hémoptysie, une hypothermie ou au contraire une hyperthermie et la plupart du temps une perte de poids. Il existe parfois des sueurs nocturnes.

**d - Examens complémentaires :**

- IDR à la tuberculine variable (souvent négative).
- La radiographie pulmonaire peut présenter plusieurs images non spécifiques rappelant les images radiologiques de la tuberculose (adénopathies médiastinales, images calcifiées, bulle, emphysème, opacités alvéolaires, granulome, atélectasies au niveau des lobes supérieurs, infiltrats).

- Examen bactériologique des expectorations.

L'isolement de mycobactéries saprophytes y est fréquent. C'est pour cela qu'il ne permet pas de confirmer un diagnostic.

- Eventuellement, la bronchoscopie : elle peut révéler la présence d'un granulome endobronchique et s'accompagne de prélèvement.

e - Critères diagnostiques :

Le diagnostic de mycobactériose pulmonaire ne sera porté que sur la convergence des arguments suivants :

- Existence d'un syndrome radio-clinique plus ou moins évocateur de tuberculose.

- Absence de mycobactéries de la tuberculose sur les différents prélèvements (les infections mixtes sont fréquentes).

- Isolement répété de la même mycobactérie, à plusieurs jours ou semaines d'intervalle avec un nombre important de colonies à la culture et/ou avec des examens microscopiques directs positifs (coloration de Ziehl).

- Eventuellement isolement de la mycobactérie directement dans les lésions après exérèse chirurgicale ou autopsie.

- L'absence d'autres causes plausibles de maladie pulmonaire (cancer, mycose).

f - Evolution :

Elle est mal connue, variable, et tient compte du terrain, de la réponse au traitement.

- Elle est très lente, faite d'une succession d'amélioration et de poussées évolutives.

- La guérison spontanée semble possible ; toutefois, la mort peut s'observer, liée en règle à l'évolution de la maladie sous-jacente (le SIDA notamment). Le traitement anti-tuberculeux est en général peu ou pas actif.

Contrairement à la tuberculose, ces mycobactérioses pulmonaires ne sont habituellement pas contagieuses d'homme à homme : les mycobactéries en cause provenant de l'environnement.

## 2 - LES FORMES LIEES AU SIDA : (2, 19, 13, 41, 24)

### a - Généralités :

Les mycobactéries sont des parasites intra-cellulaires qui se multiplient à l'intérieur des macrophages. L'immunité à médiation cellulaire capable de contrer l'infection implique la mobilisation des lymphocytes T, qui sont précisément les cellules cibles détruites par le VIH, agent du SIDA. Donc, chez les sujets atteints par le VIH, l'un des facteurs essentiels de l'immunité protectrice est supprimé, et le risque de développer une infection mycobactérienne est alors très élevé.

### b - Données épidémiologiques :

L'incidence des mycobactérioses est difficile à déterminer précisément car ces maladies ne sont pas à déclaration obligatoire et à l'inverse de la tuberculose, l'isolement de mycobactéries atypiques n'est pas toujours lié à une pathologie.

Depuis 1981, on assiste à une recrudescence des cas de mycobactéries atypiques notamment de type Avium intracellulare responsable de plus de 90 % des mycobactérioses atypiques au cours du SIDA. La fréquence, d'après Horsburgh, des mycobactéries atypiques, parmi 41 349 cas de SIDA aux USA est de 5,5 %.

En France, d'après le bulletin épidémiologique de Février 1990, on estime la fréquence de cette infection opportuniste à 1,3 %.

Lors des recherches systématiques de ces bacilles, on retrouve dans la période ante-mortem de 17 à 28 % de prélèvements positifs ; lors des autopsies, ce taux de prélèvements positifs s'élève entre 50 et 56 %.

Actuellement, les mycobactéries (tout type confondu) arrivent en deuxième position des infections opportunistes, après celles liées au Pneumocystis Carinii.

. Il est surprenant de constater que par contre il existe un moins grand nombre d'infections à mycobactéries atypiques lorsque le sujet présente un sarcome de Kaposi (simple constatation qui demeure sans explication).

. Les mycobactérioses se rencontrent surtout chez les ressortissants des pays industrialisés. A ce sujet, l'étude réalisée à Claude Bernard à Paris chez les malades atteints du SIDA parmi lesquels une mycobactérie était isolée, est très démonstrative : plus de 60 % des Européens développaient une infection à mycobactérie atypique alors que 60 % des Africains et seulement 20 % des Européens souffraient de tuberculose.

. Le complexe Mycobactérium Avium-Intracellulare est très largement majoritaire dans les isolements des mycobactéries atypiques chez les malades atteints du SIDA avec un pourcentage qui varie de 50 à 90 %. Il est frappant de constater que les mycobactéries à signification clinique chez ces malades appartiennent à moins de 10 espèces différentes (alors qu'il en existe 56).

. Enfin, chez ce type de malades, il faut signaler des cas de mycobactérioses massives disséminées où pratiquement tous les échantillons, y compris le sang, sont positifs à l'examen direct et où toutes les cultures restent négatives.

#### **c - Manifestations cliniques :**

. Les mycobactéries atypiques sont omniprésentes dans l'environnement. On les retrouve dans le sol, les poussières, toutes sortes d'eaux.

En conséquence, la colonisation des voies aériennes supérieures, du système digestif ou de la peau, est fréquente.

. Les mycobactérioses se manifestent généralement au stade final du SIDA, chez des patients souvent déjà préalablement atteints d'une ou plusieurs infections opportunistes.

Chez ces malades, les arguments cliniques et radiologiques sont difficiles à interpréter car ils peuvent tout aussi bien être dûs à d'autres infections opportunistes.

L'infection à mycobactérie Avium est généralement disséminée et les symptômes les plus fréquents sont non spécifiques.

Ils associent de façon plus ou moins complète, de la fièvre, une altération de l'état général, une perte de poids, des sueurs nocturnes, des frissons, une anorexie, une diarrhée, des douleurs abdominales.

Le bilan biologique et la radiographie pulmonaire sont anormaux mais non spécifiques.

#### d - Diagnostic :

L'examen histologique avec coloration de Ziehl des biopsies de tissus infectés peut révéler la formation de granulomes si le degré d'immunodépression du malade n'est pas trop avancé, ou la présence de bacilles acido-résistants dans les macrophages spumeux.

En l'absence de critères spécifiques, le diagnostic est difficile chez ces malades. Infection et colonisation sont différenciés selon les critères bactériologiques suivants :

\* infection : culture positive à partir du sang ou d'une biopsie, ou à partir de tissus à l'autopsie.

\* Colonisation : culture positive à partir d'expectorations, de selles ou d'urines, mais résultats histologiques négatifs à l'autopsie.

Cette classification souligne l'importance diagnostique de l'hémoculture qui est l'examen clé, et qui, comme pour la tuberculose, est souvent le seul échantillon positif chez les malades atteints du SIDA.

De plus, dans de nombreux cas, l'autopsie révèle une mycobactériose disséminée restée inaperçue du vivant du patient.

e - Evolution :

Les traitements entrepris restent décevants. D'une part en raison de la résistance des germes aux médicaments, d'autre part en raison des défenses affaiblies du patient.

Le traitement anti-tuberculeux standard est recommandé pour les mycobactérioses dues aux mycobactéries *Kansasii* ou *Xenopi*.

Pour les autres espèces, il n'existe aucun traitement réellement efficace.

De nombreux essais sont à l'étude (avec macrolides, quinolones), mais ils sont encore parcellaires et rassemblent un trop faible nombre d'individus. Ceci ne permet donc pas, à l'heure actuelle, de dégager une attitude thérapeutique univoque.

f - Conclusion :

L'introduction de nouvelles techniques assurant un diagnostic précoce, ainsi que la mise au point de schémas thérapeutiques efficaces sont nécessaires pour améliorer le pronostic de ces infections chez ces patients atteints du SIDA.

3 - LES FORMES GANGLIONNAIRES :

(2, 3, 26, 19, 41, 29, 12, 17, 39)

a - Généralités :

Elles constituent la mycobactériose la plus fréquente chez l'enfant où elles s'observent d'une façon générale avant l'âge de 6 ans (de 7 mois à 12 ans).

Elles sont dues en général à des mycobactéries *Avium-Intracellulare* pour 75 %, puis aux mycobactéries *Scrofulaceum* et *Kansasii*.

. Ces adénopathies sont le plus souvent cervicales et seraient responsables selon Del Beccaro, de 7 à 8 % de toutes les adénopathies superficielles biopsiées chez l'enfant. Toutefois, elles peuvent parfois siéger au niveau des membres ou dans la région parotidienne. En localisation cervicale, elles intéressent la partie haute de la chaîne cervicale, le plus souvent sous la mandibule.

. La porte d'entrée est sans doute muqueuse au niveau des voies aérodigestives supérieures.

**b - Signes cliniques :**

. L'adénopathie est la plupart du temps cervicale haute, unilatérale, unique parfois multiple, relativement indolore, ferme.

. L'état général est bon, la température normale.

. L'évolution est très lente, s'étalant sur plusieurs mois ; elle se fait vers le ramollissement et la fistulisation avec écoulement intermittent mais de longue durée.

Elle aboutit finalement à la guérison sans autre séquelle qu'une cicatrice généralement discrète mais souvent rétractile et inesthétique. Il arrive que la fistulisation ne se produise pas et que la guérison soit obtenue par fibrose avec ou non calcification.

. Les examens complémentaires notent une radiographie pulmonaire normale, une IDR à la tuberculine faiblement positive.

c - Diagnostic :

- . Il peut être évoqué sur divers arguments :
- \* le jeune âge des enfants
- \* les caractères de l'adénite
- \* les réactions tuberculiques faibles
- \* l'enquête épidémiologique.

. Il est affirmé sur les résultats des cultures. Celles-ci se font sur des milieux particuliers (Löwenstein-Jensen et Coletsos). Les germes sont identifiés en fonction de la vitesse de croissance des colonies, leur aspect, leur couleur et leurs caractères biochimiques. Il faut bien préciser au laboratoire que l'on recherche des mycobactéries atypiques.

Les mycobactéries apparaissent lentement, ce qui retarde le diagnostic.

. Il est à noter qu'aux USA, sont pratiqués des tests cutanés à des sensitines spécifiques, qui entrent, en fonction de leurs résultats, dans les critères diagnostiques.

Nous développerons ces méthodes un peu plus avant dans notre exposé.

d - Evolution et traitement :

. L'évolution, comme on l'a vu, se fait en général vers la fistulisation et la guérison spontanée. Mais on peut observer des rechutes.

. D'un point de vue pratique, puisqu'il faut plusieurs semaines pour obtenir les résultats de laboratoire, il paraît prudent, étant donné l'incertitude initiale, de prescrire un traitement antibiotique associant le plus souvent Isoniazide et Rifampicine.

Mais il se trouve que la plupart de ces germes sont résistants aux antibiotiques.



Le traitement chirurgical reste alors la meilleure solution ; en effet, il raccourcit l'évolution, évite la fistulisation et ses séquelles cicatricielles.

Il consiste en une résection économique des tissus atteints, ou en un simple curetage par incision à minima.

Les adénites cervicales représentent une forme clinique fréquente d'atteinte à mycobactéries atypiques, en particulier chez les enfants, ce qu'illustre notre cas clinique.

#### 4 - LES FORMES ATTEIGNANT LA PEAU ET LES PARTIES MOLLES :

(3, 13, 41, 42)

##### a - Généralités :

. Il s'agit d'ulcérations cutanées, de granulomes chroniques, d'abcès localisés secondaires à des injections médicamenteuses.

. Les mycobactéries isolées sont par ordre de fréquence : mycobactéries Ulcerans, mycobactéries Marinum, mycobactéries Fortuitum-Chelonae.

. La forme la plus souvent décrite est le granulome des piscines.

##### b - Le granulome des piscines :

. Il est dû à la mycobactérie Marinum.

La contamination se fait soit lors d'un bain dans une eau contaminée (piscine, mer), soit lors de l'entretien d'un aquarium contenant des poissons contaminés.

. L'incubation moyenne est de 3 semaines.

. La lésion généralement unique, siège dans une région exposée au contact de l'eau (mains, pieds, coudes, genoux). Il s'agit d'une papule érythémateuse, infiltrée, d'aspect lupoïde ou verruqueux, ou ulcéreux, indolore, sans adénopathie satellite, avec un état général conservé.

. L'évolution se fait en général vers l'ulcération, qui reste superficielle et guérit spontanément au bout de plusieurs mois. Parfois, cependant, des foyers secondaires apparaissent sur le trajet des lymphatiques de drainage réalisant une forme sporotrichoïde.

. Le diagnostic est porté par l'anamnèse, l'histologie et l'identification du bacille dans la pièce d'exérèse. L'examen anatomo-pathologique chez les sujets non immuno-déprimés révèle des images typiques de granulome épithélio-giganto-cellulaire dermique sans nécrose caséuse.

. Plusieurs attitudes thérapeutiques sont proposées :

- \* l'abstention
- \* l'exérèse chirurgicale
- \* le traitement médical avec application locale de Rifampicine associée à une prise per os de cyclines (Minocycline).

#### c - L'ulcère cutané :

. Il est dû à la mycobactérie *Ulcerans*.

. Il a été observé en Australie (ulcère de Bairnsdale), en Afrique Centrale (ulcère de Buruli, en Ouganda).

. La contamination semble être due à la piqûre par des épines de végétaux.

. Il s'agit d'abord d'un nodule érythémateux généralement unique, siégeant sur le bras ou la jambe.

. Il évolue vers un ulcère indolore, profond et à bords décollés, inflammatoire et nécrotique, entraînant d'importants délabrements cutanés et musculaires.

. Le diagnostic est fait ici aussi par identification, culture et analyse anatomopathologique d'un prélèvement.

. Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale large sans traitement médical.

#### d - Abcès sous-cutanés :

. Ils ont été observés à la suite d'injection avec du matériel contaminé.

. Ils sont surtout dûs au complexe Fortuitum - Chelonae.

. Ils se traduisent de plusieurs façons : cellulite ; nodules ; abcès ou lésions sporotrichoïdes.

. Certaines formes peuvent être dues à l'introduction de corps étrangers contaminés ; leur retrait est nécessaire pour l'éradication de l'infection.

. On note également des infections de ce type en post-opératoire de mammoplastie se traduisant par un écoulement aqueux, abondant de 10 à 14 jours après l'opération au niveau de la plaie chirurgicale.

. Le traitement constiste bien sûr en une exérèse chirurgicale totale. Celui-ci est parfois complété par un traitement médical associant Amikacine, Erythromycine et parfois les cyclines.

## 5 - LES FORMES OSTEO-ARTICULAIRES : (13, 16)

. Les infections ostéo-articulaires à mycobactéries atypiques sont peu fréquentes et concernent tous les éléments articulaires (synoviales, gaines des tendons, bourses séreuses...)

. Certaines sont primitives dues aux mycobactéries *Avium-Intracellulare*. D'autres sont secondaires à un traumatisme avec effraction cutanée ; une injection intra-articulaire de corticoïdes ; une intervention orthopédique ; la pose d'une prothèse ; une infection hématogène favorisée par un terrain fragilisé (polyarthrite rhumatoïde, lupus, corticothérapie au long cours). Dans ce cas, l'espèce est variable : mycobactéries *Fortuitum*, *Kansasii*, *Szulgai*).

. Les arthrites sont les plus fréquentes.

. Leur expression clinique, non spécifique, est généralement peu bruyante, la douleur et la gêne fonctionnelle restant souvent modérées ; il s'agit souvent de lésions chroniques froides. Elles siègent électivement au niveau du genou ou des poignets (le genou étant touché dans 50 % des observations).

. Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques.

. Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement des mycobactéries atypiques dans le liquide de ponction articulaire ou sur les biopsies d'os ou de synoviale.

. Le traitement des arthrites associe une antibiothérapie adaptée et la chirurgie (synovectomie).

. On décrit également des ténosynovites et bursites de localisation rétro-olécrânienne et pré-rotulienne.

. Les ostéites proprement dites, se localisent surtout aux os plats et se manifestent par une tuméfaction plus ou moins douloureuse évoluant vers la fistulisation.

. Des ostéomyélites du sternum ont été décrites après chirurgie cardiaque.

. Enfin, les spondylites, qui restent exceptionnelles, ont un siège lombaire 8 fois sur 10.

## 6 - LES FORMES GENITO-URINAIRES : (13, 16)

. Seuls 13 cas ont été répertoriés dans la littérature, étant dûs aux mycobactéries Avium et Kansasii.

. Les infections urinaires à mycobactéries atypiques sont de diagnostic difficile, car leur présence dans les urines n'est pas exceptionnelle et traduit dans la plupart des cas une colonisation non pathogène de l'arbre urinaire.

. L'isolement répété de mycobactéries Fortuitum dans les urines de patients sous corticoïdes justifie, pour certains auteurs, l'instauration d'un traitement par Fluoroquinolone.

. Deux cas d'épididymites à mycobactérie Kansasii et une prostatite granulomateuse à mycobactéries Kansasii et Fortuitum ont été rapportés.

## 7 - LES FORMES OCULAIRES : (13, 16)

. Elles sont représentées essentiellement par des kératites. Leur étiologie est post-traumatique, ou plus rarement post-chirurgicale.

. L'ulcération cornéenne y est traînante, sur plusieurs semaines, souvent aggravée par la prescription de corticoïdes.

. Leur diagnostic repose sur la culture par empreinte de cornée sur milieu spécifique pour mycobactéries atypiques.

. La mycobactérie Fortuitum est l'espèce la plus fréquemment en cause.

. Les injections locales d'Amikacine éventuellement associées à une excision chirurgicale en constituent le traitement.

. Malgré cela, ces kératites revêtent une particulière gravité par leur évolution torpide.

. Il est à noter qu'ont été décrites quelques formes de dacryocystites.

#### 8 - LES FORMES ORL : (16)

. Elles sont très rares.

. Une épidémie d'otites moyennes chroniques à mycobactéries Chelonae est survenue dans une unité de soins en Louisiane chez 17 patients porteurs de drains transtympaniques contaminés ou atteints de perforation du tympan.

. Quatre autres observations de mastoïdite aiguë ont été rapportées ; ainsi que quelques cas d'adénites cervicales à mycobactéries Chelonae à porte d'entrée dentaire.

## 9 - LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES EN HEMATOLOGIE : (13)

. Les mycobactérioses atypiques en hématologie ne sont pratiquement plus observées.

. Une manifestation pulmonaire, localisée, était particulière à l'évolution d'une leucémie à tricholeucocytes. Celle-ci survenait toujours à distance de l'allogreffe et était d'évolution défavorable. Elle posait bien sûr un problème diagnostique avec une tuberculose, une aspergillose, ou encore une mycose.

. Des formes disséminées systémiques ont été décrites mais de façon exceptionnelle.

## 10 - MALADIE DISSEMINEE ET MENINGITE : (42)

. Liées presque toujours à une immunodépression qu'elle qu'elle soit, les premières formes ont été rapportées par Wolinsky en 1979.

. Les espèces isolées les plus fréquentes sont les mycobactéries Avium-Intracellulare et Kansasi.

. L'immunodéficience sous-jacente peut être génétique ou acquise : néoplasies, leucémies, insuffisance rénale chronique, traitement immunosuppresseur, SIDA.

. Les signes cliniques regroupent fièvre, diarrhée, douleurs abdominales, plus ou moins signes pulmonaires.

. 7 cas de méningite ont été décrits.

. La fréquence de cette forme augmente constamment comme on l'a déjà vu, avec le développement du SIDA.

## 11 - DERNIERS CAS EXCEPTIONNELS : (42)

. Récemment, ont été rapportées, deux petites épidémies de péritonite à mycobactéries atypiques chez des patients sous dialyse péritonéale atteints d'insuffisance rénale chronique.

. L'agent en cause était la mycobactérie Chelonae.

## 12 - CONCLUSION :

. Comme on a pu le constater, il existe de nombreuses formes cliniques d'atteintes à mycobactéries atypiques.

. Les plus fréquentes sont représentées par les formes pulmonaires et les formes ganglionnaires chez les enfants.

. Les formes liées au SIDA sont en augmentation constante.

. Les autres ne sont citées qu'à titre informatif.

Nous allons maintenant voir rapidement quelles sont les modifications biologiques entraînées par les infections à mycobactéries atypiques.



## C - BIOLOGIE

Les examens biologiques représentés par les prélèvements sanguins n'ont que peu d'intérêt. En effet, ils ne sont pas spécifiques. Seule l'hémoculture peut être intéressante, en particulier dans les formes liées au SIDA (comme on l'a déjà précisé).

### 1 - NUMERATION FORMULE SANGUINE :

. Elle note le plus souvent une hyperleucocytose avec augmentation des polynucléaires essentiellement, traduisant donc un syndrome infectieux.

. Les autres lignées globulaires restent normales, ainsi que les plaquettes.

. Bien sûr, ceci n'est pas valable en cas de déficit immunitaire, les lignées globulaires étant déjà initialement fortement perturbées.

### 2 - VITESSE DE SEDIMENTATION :

Elle est augmentée, signant une composante inflammatoire.

### 3 - DOSAGE DE LA C-REACTIVE PROTEINE :

Celle-ci est également anormalement élevée, traduisant la présence d'une inflammation.

#### 4 - ELECTROPHORESE DES PROTIDES :

On y note une élévation anormale de la composante alpha 2, confirmant donc la présence d'un syndrome inflammatoire.

#### 5 - AU TOTAL :

Peu de choses intéressantes pour le diagnostic donc, si ce n'est la présence d'un syndrome inflammatoire infectieux.

Ces résultats ne peuvent faire partie des critères diagnostiques en raison de leur aspécificité.

Nous allons maintenant aborder un paragraphe important puisqu'il concerne le diagnostic bactériologique.

## D - BACTERIOLOGIE

Nous arrivons maintenant à un moment important, car nous allons développer les techniques et les résultats des examens bactériologiques. Or, ce sont eux qui permettent de faire un diagnostic de certitude.

Nous verrons tout d'abord quels sont les modes et techniques de prélèvement ; puis comment faire l'identification des mycobactéries au laboratoire ; nous parlerons du pouvoir pathogène expérimental ; nous dirons quelques mots sur les tests cutanés utilisés aux USA ; nous étudierons la sérotypie des mycobactéries atypiques.

### 1 - MODES ET TECHNIQUES DE PRELEVEMENT :

. Ils varient en fonction de l'organe atteint.

. Pour les formes liées au SIDA, l'hémoculture reste l'examen de choix, et est déterminant pour le diagnostic.

. Pour les formes pulmonaires, on peut pratiquer un examen cyto-bactériologique des crachats ; ou bien récupérer du liquide de lavage alvéolaire par fibroscopie.

. Pour les formes ganglionnaires, mais aussi ostéo-articulaires et cutanées, l'examen essentiel reste la ponction-biopsie après un geste chirurgical (parfois prélèvement de pus dans les formes cutanées).

. Enfin, pour les formes génito-urinaires, l'examen cyto-bactériologique des urines doit être répété un certain nombre de fois car les germes existent à l'état saprophyte dans les urines.

. Le prélèvement étant fait, nous passons à l'étape suivante qui est déterminante pour le diagnostic, l'identification du germe.

## 2 - IDENTIFICATION DES MYCOBACTERIES AU LABORATOIRE :

### a - Mise en évidence du germe : (2, 8)

. Les techniques utilisées sont les mêmes que celles que l'on emploie pour les bacilles de la tuberculose.

Entre autres, la coloration de Ziehl pour pratiquer un examen direct révélant la présence de bacilles acido-alcoolorésistants.

. Cependant, certaines mycobactéries (Fortuitum, Chelonae), sont très sensibles aux décontaminants habituellement utilisés.

. Par ailleurs, la culture de mycobactérie Haemophilum exige des milieux spéciaux : gélose chocolat ou milieux additionnés d'érythrocytes lysés, ou milieu de Löwenstein-Jensen additionné de 1 % de citrate ferri-ammoniacal.

. Le milieu de culture le plus utilisé reste cependant celui de Löwenstein-Jensen, mais aussi celui de Coletsos dont l'oeuf est la composante essentielle.

. La température d'incubation est en général à 37°C, mais pour les produits de revêtement cutané ou d'origine superficielle, elle doit être à la fois de 30° C et 37° C.

. La rapidité de pousse des bactéries sur ces milieux est variable. Ainsi, pour les mycobactéries atypiques, certaines poussent rapidement en moins d'une semaine (Fortuitum) et d'autres en plus de 15 jours (Kansasii, Avium, Scrofulaceum, Gordonae).

Toute culture apparaissant sur les milieux ensemencés doit être soumise à une discussion critique ; en effet, compte tenu du saprophytisme habituel des mycobactéries atypiques, ces espèces sont souvent à l'origine de contamination des prélèvements, tels les écoulements de cavité ouverte, les crachats, les pus, etc...

Pour retenir le diagnostic de mycobactériose, on devra s'appuyer sur les critères suivants :

- \* multiplication des isoléments à partir de prélèvements différents ;
- \* abondance de la culture : une colonie sur l'ensemble des tubes ensemencés ne signifie rien ; une culture confluyente est très évocatrice ;
- \* identification de l'espèce à une espèce habituellement impliquée dans un processus pathogène.

Les germes sont identifiés en fonction de la vitesse de croissance des colonies ; de leur aspect (lisse, rugueux) ; de leurs caractères pigmentaires (à l'obscurité ; après exposition à la lumière) ; de caractères biochimiques divers ; et éventuellement dans certains laboratoires spécialisés par diagnostic immunologique, études sérologiques, sensibilité aux mycobactériophages.

#### **b - Tests d'identification des mycobactéries : (2)**

Il y a plusieurs conditions à remplir :

- \* vérifier que ce sont des bacilles acido-alcoolorésistants ; ceci à l'examen direct par technique de coloration (de Ziehl) ;

- \* vérifier la pureté de la souche ;  
en effet, les associations de mycobactéries ne sont pas rares ;

\* étudier la vitesse de croissance du germe ; ceci à diverses températures (28° C, 37° C, 42° C) ;

la vitesse et la température optimales de croissance seront estimées sur une subculture de la souche présentant des colonies isolées ;

\* observer l'aspect des colonies :

colonies rugueuses (R) (ou eugoniques), comme mycobacterium Tuberculosis ;

colonies lisses S (smooth), comme mycobacterium Bovis ;

Aspect intermédiaire ;

Pigmentation : colonies photochromogènes, scotochromogènes, non pigmentées.

NB : La recherche d'une pigmentation photo-inductible doit s'effectuer de la manière suivante : une suspension de la souche à tester est diluée de façon à obtenir des colonies isolées sur 3 tubes de milieu à l'oeuf (Coletsos). 2 de ces tubes sont enveloppés d'une feuille d'aluminium et le 3ème reste non protégé de la lumière. Quelques jours après l'apparition de colonies sur le tube non protégé, on contrôle la croissance de la mycobactérie dans les tubes enveloppés et l'un d'eux seulement est exposé pendant 5 heures à une lampe de 100 W après avoir décapuchonné le tube ou avoir desserré le capuchon à vis pour favoriser l'oxygénation de la culture.

Toutes les cultures sont remises à l'étuve, et l'apparition d'une éventuelle pigmentation s'observe après 24, 48 ou 72 heures.

\* Etudier les propriétés biochimiques :

Synthèse et libération d'acide nicotinique dans le milieu.

Etudes d'activités enzymatiques : nitrates - réductase ; catalase à 22° C ; catalase à 68° C et à pH 7 ; arylsulfatase ; hydrolyse du tween 80 ; uréase ; pyrazinamidase, amidases ; beta-glucosidase ; croissance en présence de fructose...

\* Voir la résistance à certains agents :

NaCl 5 % ; NaNO<sub>2</sub> ; TCH (hydrazide de l'acide thiophène-2 Carboxylique), Tbl (Thiosemicarbazone) PAS, Ethambutol, milieu de Mac Conkey sans cristal violet, acide paranitro-benzoïque, hydroxylamine, D-cycloserine.

c - Identification proprement dite : (2)

1) Bactéries à croissance lente et photochromogènes :

. Les études de photochromogénicité doivent être effectuées avec soin car elles sont importantes pour l'identification correcte de ces germes.

. Les cultures à croissance confluyente ou les colonies vieilles peuvent ne pas produire de pigment après exposition à la lumière.

. Ces bactéries ont une catalase thermostable.

. Si l'activité catalasique de la mycobactérie *Kansasii* est élevée, le germe est réputé plus pathogène que s'il a une faible activité. A la coloration de Ziehl, il présente un aspect granuleux.

. Ces bactéries sont représentées par les mycobactéries du groupe I de la classification de Runyon.

. Nous avons regroupé dans un tableau les principaux caractères d'identification des espèces de mycobactéries du groupe I :

tableau n° 4

Principaux caractères d'identification  
des espèces de mycobactéries du groupe I.

		M. Kansasii	M. Marinum	M. Simiae
Température de Croissance	30 °C	+	+	+
	37 °C	+	-	+
Hydrolyse du Tween 80	5 jours	+	+	-
	10 jours	+	+	-
Croissance en présence de Tb1		-	+	+
Niacine		-	+/-	+
Nitrate Réductase		+	+	-

Tableau n° 4

Tb<sub>1</sub> : thiosemicabazone



2) Mycobactéries à croissance lente et  
scotochromogènes

. Ces bactéries ont une catalase thermostable.

. La mycobactérie Szulgai est photochromogène à 24°C et scotochromogène à 37° C.

. La mycobactérie Xenopi n'est souvent pigmentée qu'à la primoculture. Ce sont de petites colonies de longs bacilles. La mycobactérie Xenopi pousse plus vite à 42° C qu'à 37° C.

. Ces bactéries sont représentées par le groupe II de la classification de Runyon. Leurs caractères d'identification sont rassemblés dans le tableau n° 5.

3) Bactéries à croissance lente et non pigmentées :

. Mycobactérie Africanum, mycobactérie Malmoense et mycobactérie Gastri ont une catalase thermolabile à 68° C.

. La mycobactérie Ulcerans est isolée de lésions cutanées ou sous-cutanées. Elle croit à 30° C en 6 à 9 semaines seulement.

. La mycobactérie Malmoense résiste à l'INH, à la Streptomycine, au PAS et à la Rifampicine.

. La mycobactérie Haemophilum pousse à 30° C, requiert de l'hémine ou pousse sur milieu de Löwenstein-Jensen contenant 1 % de citrate ferri-ammoniacal.

. Autres bactéries sans intérêt clinique : mycobactéries du complexe "Radish" ou "Terraе" ; ce groupe est sensible à l'Ethambutol.

Principaux caractères d'identification  
des espèces de mycobactéries du groupe II

		M. Flavescens	M. Gordonae	M. Szulgai	M. Scrofulaceum	M. Xenopi
Nitrate réductase		+	-	+	-	-
Uréase		V	-	+	+	-
Hydrolyse du Tween 80	5 jours	+	+	-	-	-
	10 jours	+	+	+	-	-
Croissance sur gélose ordinaire		V	-	-	-	-
Croissance sur Tb <sub>1</sub>		+	+	+	V	+
Arylsulfatase		V	-	+	-	+
Beta-glucosidase		V	-	+	-	V

V = Variable  
Tb<sub>1</sub> = Thiosemicarbozone

Tableau n° 5

. Ces bactéries sont représentées par le groupe III de la classification de Runyon et leurs caractères d'identification sont regroupés dans le tableau 6.

#### 4) Bactéries à croissance rapide : (30)

. Elles forment des colonies en 5 - 7 jours et se développent sur les milieux bactériologiques usuels gélosés.

. Il en existe 9 espèces dont les plus fréquentes sont les mycobactéries Fortuitum et Chelonae. Elles sont étroitement liées entre elles bien que la plupart des souches soient bien séparées.

. Il existe une similitude phénotypique entre mycobactérie Fortuitum et mycobactérie Chelonae.

. Elles possèdent une séquence 16 SrRNA qui a beaucoup de valeur pour leur identification et le développement des techniques d'identification rapide par sondes nucléiques que nous développerons ultérieurement.

##### . Mycobactéries Fortuitum-Chelonae :

Elles ne sont pas pigmentées. Elles croissent sur milieu de Mac Conkey sans cristal violet. Parfois, la mycobactérie Fortuitum absorbe le vert malachite et présente des colonies vertes sur milieu à base d'oeuf.

##### . Les espèces pigmentées :

Il en existe un grand nombre sans intérêt médical, mais parfois rencontrées au laboratoire d'analyse (Mycobactéries Vaccae, Aurum, Parafortuitum, Neoaurum...).

##### . Les espèces thermophiles :

Plus ou moins pigmentées (mycobactéries Phlei, Thermosresistibile, Smegmatis parfois utilisée comme stimulant non spécifique de l'immunité en cancérologie).

Principaux caractères d'identification des espèces de mycobactéries  
du groupe III

		M. Avium Intra- Cellulare	M. Malmoense	M. Ulcerans	M. Gastri	M. non Chromo- Genicum	M. Terraе	M. Triviale
Hydrolyse du Tween 80	5 jrs	-	+/-	-	+	+	+	+
	10 jrs	-	+	-	+	+	+	+
Nitrate Réductase		-	-	-	-	-	V	+
Catalase thermosta- ble		+	-	+	-	+	+	+
Arylsulfatase		-	-	-	-	+	-	+
Croissance sur Tb <sub>1</sub>		+	V	+	-	+	+	+
Croissance à 43° C		V	-	-	-	-	-	-
Uréase		-	+	-	-	-	-	-
Réduction tellurite (3 jours)		+	+	-	-	-	-	-

Tableau n° 6

Les bactéries à croissance rapide sont représentées par le groupe IV de la classification de Runyon et leurs caractères d'identification sont regroupés dans le tableau 7.

5) Identification rapide sur cultures de mycobactéries  
(2, 19, 10, 14, 20, 4, 34)

Ces 15 dernières années, différentes méthodes de détection et de diagnostic rapide des mycobactéries ont été développées afin de diminuer les délais d'identification. En effet, la lenteur de croissance des mycobactéries constitue un handicap pour le diagnostic rapide de ces maladies.

Certaines de ces méthodes comme l'amplification génique in vitro (PCR), la chromatographie gazeuse liée à la spectrométrie de base, la détection d'antigènes spécifiques sont directement applicables aux échantillons cliniques.

D'autres comme la méthode radiométrique ou l'utilisation de milieu biphasique permettent l'obtention plus rapide de primocultures. Enfin, d'autres comme la détection de glycolipides ou d'acides gras (acides mycoliques) ou l'utilisation de sondes nucléiques autorisent l'identification rapide de primocultures.

Nous allons dire juste quelques mots sur celles qui nous ont semblé intéressantes pour l'avenir, à savoir la technique de détection rapide de la croissance des mycobactéries par respirométrie radiométrique, l'amplification génique (PCR) et la technique des sondes nucléiques.

---> La respirométrie radiométrique (BACTEC) :  
(14)

Elle permet la détection rapide de la croissance de mycobactéries en milieu de culture liquide. La méthode est basée sur la mesure du  $CO_2$  marqué par un isotope radioactif, le carbone 14, libéré par la respiration de la mycobactérie au cours de sa multiplication dans un milieu où la seule source de carbone est l'acide palmitique marqué par le carbone 14.

Principaux caractères d'identification  
des espèces de mycobactéries du groupe IV

	M. Fortuitum	M. Chelonae	Autres
Croissance sur Mac Conkey sans cristal violet	+	+	-
Arylsulfatase 3 jours	+	+	-
Béta-glucosidase	+	-	V
Pénicillinase	-	+	V
Capture du fer	+	-	V
Nitrate Réductase	+	-	V

Tableau n° 7

La croissance n'est pas affirmée sur l'apparition de colonies ou d'un trouble du bouillon de culture mais sur la libération même minime de CO<sub>2</sub> marqué. Le diagnostic se fait donc en 10 à 12 jours et non pas en 21 à 28 jours, temps habituellement nécessaire au développement de colonies sur milieu solide. Cette méthode est fiable et ses résultats sont justes et reproductibles. Elle permet de rechercher les mycobactéries dans tous les produits pathologiques (crachats, pus, liquide de ponction...). Elle permet aussi de mesurer la sensibilité aux antibiotiques de la mycobactérie isolée.

---> La technique par détection d'antigènes spécifiques :

Elle est peu utilisée car elle comporte de nombreux faux positifs au niveau des résultats. Pour l'instant, elle ne semble fiable que pour la détection de mycobactéries Tuberculosis dans le LCR en cas de méningite tuberculeuse.

---> La détection des mycobactéries par méthode chimique :

Une des caractéristiques des mycobactéries est de posséder des parois riches en acides gras à longue chaîne, appelés acides mycoliques. Ceux-ci sont présents en quantité plus ou moins importante dans chaque espèce de mycobactéries. Par chromatographie liquide à haute performance, on peut déterminer le profil en acides mycoliques de chaque espèce et ainsi obtenir ses "empreintes digitales" qui sont quantitativement différentes d'une espèce à l'autre. Malheureusement, cette méthode exige au moins  $2,5 \times 10^6$  mycobactéries viables et est donc beaucoup moins sensible que l'examen microscopique d'un frottis coloré par la méthode de Ziehl-Neelsen. Cependant, elle permet toutefois une classification-identification reproductible des mycobactéries obtenues en culture pure.

---> L'amplification génique (PCR) (Polymerase Chain Reaction) : (20)

Le principe est l'amplification d'une séquence d'ADN particulière en un nombre de copies suffisant pour en assurer la détection. Pour cela, sont utilisées des amorces nucléotidiques sélectionnées pour leur spécificité quant à l'ADN à détecter. Grâce à une polymérase thermostable, l'ADN cible est copié. Puis chaque copie est utilisée comme nouvelle matrice. La répétition des différentes étapes permet la reproduction de l'ADN cible en plusieurs millions de copies. Ce ne sont donc pas des bacilles ni des produits de bacilles existant dans l'échantillon qui sont identifiés, mais des produits artificiellement synthétisés à partir d'une matrice originelle.

La méthode suit trois étapes :

\* traitement des échantillons :

Il s'agit de lyser les mycobactéries pour libérer l'ADN qui sera par la suite purifié.

\* l'amplification proprement dite :

L'ADN à amplifier est soumis à une série de cycles de dénaturation, fixation des amorces (hybridation) et copie de l'ADN cible par la Taq polymérase en présence de nucléotides exogènes.

\* détection du fragment amplifié :

La plus courante est celle de Southern où les fragments amplifiés sont soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose puis hybridés après transfert sur membrane de nylon.

Cette technique d'avenir se développe de plus en plus car elle peut utiliser dans la phase de détection, des sondes nucléiques, technique que nous allons voir maintenant.



---> Les sondes nucléiques - Technique  
d'hybridation : (10, 4, 34)

\* Cette technique est basée sur l'hybridation d'une sonde composée d'ADN simple brin, marqué à l'Iode 125 avec l'ARN ribosomal de l'organisme à identifier.

\* La colonie isolée sur milieu de Löwenstein-Jensen est homogénéisée dans 0,3 à 2 ml d'eau distillée stérile. 100 µl de cette suspension sont alors ajoutés à un réactif de lyse. Le mélange est ensuite soniqué 15 mn à une température de 60° C.

1ml de la solution comprenant la sonde radiomarquée est ajouté, et après homogénéisation, le mélange est incubé à 72° C pendant une heure.

Une suspension de séparation est alors ajoutée et après 5 mn d'incubation à 72° C, l'ensemble est centrifugé 2 mn à 2500 g et le surnageant écarté.

La radioactivité contenue dans le culot est déterminée à l'aide du compteur à scintillation Cobra (capable de traiter 10 échantillons à la minute en simultanément).

Le pourcentage d'hybridation est alors calculé. Une valeur égale ou supérieure à 10 % est considérée comme un résultat positif pour la sonde correspondante.

\* Cette technique ne comporte pour l'instant aucun faux-positif ou faux-négatif.

\* Ces sondes présentent un haut degré de spécificité, sont d'emploi aisé, de lecture objective, et fournissent des résultats beaucoup plus rapidement que la méthode conventionnelle, 2 heures contre 10 à 15 jours. L'identification complète des souches est possible en moins de 3 heures. Cette technique apparaît donc bien adaptée aux grandes séries.

### Conclusion :

Le prix des réactifs, la nécessité de disposer d'équipements et de personnel spécialisé sont deux des inconvénients majeurs de ces nouvelles méthodes. Cependant, le temps gagné dans la mise au point d'un traitement plus efficace, ainsi que l'apparition de sondes froides non radiomarquées, devraient permettre à ces nouveaux réactifs d'être largement utilisables par un grand nombre de laboratoires dans un avenir proche.

D'autre part, l'utilisation combinée de sondes nucléiques et de dispositifs accélérant la croissance bactérienne ou sa détection (PCR) devrait permettre un gain de temps supplémentaire de plusieurs semaines dans l'identification de ces mycobactéries.

### 3 - POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL :

. Celui-ci s'étudie par inoculation à l'animal.

. Le cobaye n'est pas sensible aux mycobactéries atypiques injectées par voie sous-cutanée.

. Le lapin et la poule sont sensibles aux mycobactéries Avium administrées par voie intra-veineuse.

. La souris peut être utile, mais n'est pas nécessaire pour différencier mycobactérie Kansasii, mycobactérie Marinum et mycobactérie Ulcerans. La mycobactérie Kansasii injectée par voie intra-veineuse chez cet animal produit une maladie des organes internes seulement. La queue et les coussinets plantaires, dont la température est inférieure à 37° C restent indemnes. Les 2 autres espèces, après injection intra-veineuse ou dans les coussinets plantaires, produisent des lésions dans les parties les plus froides du corps comme la queue, les coussinets plantaires, le nez, le scrotum, etc...

La mycobactérie Ulcerans se développe très lentement par rapport à la mycobactérie Marinum mais provoque des lésions plus graves.

#### 4 - SEROTYPAGE DES MYCOBACTERIES ATYPIQUES : (2, 34)

. Certaines espèces de mycobactéries comprennent divers sérotypes. Ceci présente un intérêt pour les études épidémiologiques.

Ces différents sérotypes sont d'ailleurs maintenant identifiés grâce aux techniques par sondes nucléiques.

. La mycobactérie Avium-Intracellulare possède 28 sérotypes (de 1 à 28), le sérotype n° 8 étant le plus souvent rencontré chez l'homme.

. La mycobactérie Scrofulaceum possède 3 ou 4 sérotypes (41 à 43 ou 44).

. La mycobactérie Marinum possède 2 sérotypes (1 à 2).

. La mycobactérie Fortuitum possède 2 sérotypes (1 à 2).

. La mycobactérie Gordonae possède 7 sérotypes (1 à 7).

. La mycobactérie Simiae possède 2 sérotypes.

. Enfin, mycobactéries Chelonae, Szulgai et Kansasii sont sérologiquement homogènes et possèdent un seul sérotype.

#### 5 - QUELQUES MOTS SUR LES SENSITINES - TESTS CUTANES : (2)

. Les mécanismes de l'immunité et de l'hypersensibilité provoqués par les mycobactéries non tuberculeuses sont similaires à ceux de la tuberculose.

. Les sensitines sont des antigènes solubles dérivés de fractions cytoplasmiques après rupture de la paroi des bacilles.

Leur emploi est le même que celui de la tuberculine : déceler l'hypersensibilité retardée à une mycobactérie non tuberculeuse, par intra-dermo-réaction.

Malheureusement, il existe d'importantes réactions croisées entre les diverses sensitines, c'est-à-dire que l'infection par une mycobactérie donnée sera détectée par la sensitine homologue et par des sensitines provenant d'autres espèces de mycobactéries. Cependant, la réaction homologue est en général plus importante que la réaction hétérologue, à condition d'utiliser des sensitines bien standardisées. Actuellement on utilise des fractions purifiées de sensitines appelées PPD ("purified protein derivative"). Par exemple dans le cas d'une infection à mycobactérie Avium-Intracellulare, on effectuera en parallèle une intra-dermo-réaction à la PPD aviaire à un bras du malade et une autre à la PPD de la tuberculose à l'autre bras. On comparera les surfaces des 2 réactions : la lecture devra être faite par 2 observateurs au moins ; si la surface de la réaction à la PPD aviaire est plus importante que celle de la réaction à la PPD de la tuberculose, on conclura à une infection par mycobactérie Avium-Intracellulare. En pratique, cette technique est utile chez de jeunes enfants n'ayant pas eu de contact avec d'autres antigènes mycobactériens, particulièrement dans le cas d'adénopathies. Chez l'homme adulte, la situation est plus complexe à envisager.

Les PPD sont fournies par le Statens Serum Institut de Copenhague.

Mais ces tests cutanés sont utilisés aux USA et progressivement abandonnés car ils ne permettent pas un diagnostic de certitude, surtout, avec le développement des techniques d'identification rapide des mycobactéries atypiques.

Après avoir appris comment faire un diagnostic de certitude, nous allons voir quelles sont les maladies qui sont à différencier des atteintes à mycobactéries atypiques.

## E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ces atteintes à mycobactéries atypiques sont à distinguer d'autres maladies qui peuvent s'en rapprocher de par leur forme clinique et leur analyse bactériologique.

Ainsi, arrive en premier lieu, la tuberculose, puis d'autres maladies générales ; enfin des problèmes de diagnostic peuvent se poser au niveau clinique, dans les formes ganglionnaires cervicales.

Nous allons maintenant les détailler.

### 1 - LA TUBERCULOSE : (9, 40, 1, 15)

. Elle arrive en effet en tête du diagnostic différentiel en particulier, en ce qui concerne les formes pulmonaires et ganglionnaires.

. Elle est évoquée avant tout sur l'anamnèse. Présence de facteurs favorisants : milieu social défavorisé, cas existant dans l'entourage et notion de contagion, voyage dans un pays contaminé (Afrique du Nord), terrain fragilisé (diabète, malnutrition), sujet non vacciné par le BCG.

. Elle se manifeste dans sa forme pulmonaire ou sa forme ganglionnaire. Les signes généraux sont alors bien plus marqués que dans les formes à mycobactéries atypiques. D'autre part, les ganglions sont souvent multiples et bilatéraux.

. La radiographie pulmonaire est très évocatrice.

. L'IDR à la tuberculine est fortement positive.

. L'examen cytobactériologique des crachats revient souvent positif notant la présence à l'examen direct de bacilles acido-alcoolo-résistants.

. Des tubages gastriques sont également effectués afin de recueillir les mucosités bronchiques ; éventuellement, on peut récupérer celles-ci en faisant une fibroscopie.

. L'agent causal est une mycobactérie ; mycobacterium Tuberculosis.

. La confirmation du diagnostic n'est faite qu'après culture et détermination des caractères biochimiques, complétés par une inoculation au cobaye.

. Un antibiogramme est effectué permettant de mettre en place un traitement adapté.

. Le traitement est basé sur une poly-antibiothérapie mais marqué de façon de plus en plus fréquente par une résistance des germes aux produits utilisés.

## 2 - AUTRES MALADIES :

### a - La maladie des griffes du chat :

. C'est une maladie d'inoculation qui développe une hypertrophie ganglionnaire.

. Elle peut donc poser problème dans les formes ganglionnaires de mycobactéries atypiques.

. Les ganglions hypertrophiés sont là aussi multiples et s'accompagnent de signes généraux, en particulier une hyperthermie.

. C'est le bilan sérologique qui permet de faire un diagnostic de certitude, sans oublier la notion de contexte (griffure de chat quelques jours ou semaines avant). L'agent causal n'appartient pas au groupe des mycobactéries atypiques.

**b - La lèpre : (9)**

. Elle est observée à l'état endémique en Afrique.

. L'agent causal appartient au groupe des mycobactéries : mycobacterium Leprae.

. Le diagnostic est essentiellement clinique. En effet, les symptômes sont suffisamment évocateurs (en particulier les atteintes nerveuses).

. Le diagnostic direct est confirmé par l'examen microscopique des produits prélevés, en particulier les biopsies de lésions cutanées. Il note la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants non cultivables sur milieu de Löwenstein-Jensen.

. Le traitement curatif est fondé sur l'administration prolongée d'antibiotiques sur plusieurs années, notamment la Rifampicine, les sulfones et les sulfamides.

. La prophylaxie reste essentielle et repose sur le dépistage et le traitement des sujets contagieux.

. Les difficultés de lutte anti-lépreuse résident dans le dépistage précoce de la maladie avant que les lésions nerveuses ne soient définitives.

c - Hémopathies, maladie d'Hodgkin :

. Elles sont citées dans le cadre des formes ganglionnaires.

. En particulier, on note des adénopathies médiastinales.

. Mais les analyses biologiques sont suffisamment perturbées pour être évocatrices.

. Le diagnostic est confirmé par examen tomodesitométrique (pour Hodgkin) et par la réponse au traitement chimiothérapique anti-cancéreux.

d - Autres :

. Sont à signaler aussi dans le cadre du diagnostic différentiel, des maladies telles que l'histoplasmosse, la coccidiose, la mononucléose infectieuse...

. Les diagnostics se font par analyses sérologiques.

3 - LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA LYMPHADÉNITE CERVICALE :

. Le principal diagnostic différentiel et le plus difficile est effectivement lié aux formes ganglionnaires.

. Peu de choses différencient les masses cervicales.

. Il peut s'agir :

\* en région médiane :

. kyste du tractus thyroïdienne ; tumeur thyroïdienne ;

. kyste dermoïde ; grenouillette sus-hyoïdienne.



\* en région bicarotidienne :

bulbe carotidien hyperpulsatile chez un sujet maigre, anévrisme carotidien, tumeur glomique vasculaire, tumeur du corpuscule carotidien, tumeur nerveuse (schwannome du X, kyste de la 2ème fente brachiale au bord antérieur du sterno-cléido-mastoïdien), laryngocèle externe extériorisé à travers la membrane thyroïdienne.

\* masse cervicale d'une autre origine :

Proéminence de l'apophyse transverse de l'atlas chez le sujet maigre, un cancer du sinus piriforme, une phlébectasie, un kyste amygdaloïde, une tumeur parotidienne, une cellulite diffuse, un ganglion tuberculeux, une actinomyose cervicale, enfin une métastase ganglionnaire ou la manifestation d'un lymphome.

. Donc, des diagnostics différentiels variés et nombreux surtout dans la forme ganglionnaire cervicale.

## F - TRAITEMENT

. Enfin, nous allons aborder le dernier volet de notre exposé. Il concerne le traitement des infections à mycobactéries atypiques (5).

. Aucune preuve de contamination interhumaine n'ayant jamais été rapportée, il n'apparaît donc pas nécessaire d'envisager des mesures de prophylaxie.

. Les mycobactéries atypiques sont fréquentes dans l'environnement. En général, elles ne deviennent pathogènes qu'en cas de déficience des défenses locales (silicose, séquelles de tuberculose...) ou de déficience des défenses générales (SIDA ou autres...).

. Le traitement des infections localisées fait encore appel à la chirurgie ; en particulier dans les formes ganglionnaires, devant quelques formes osseuses et cutanées, mais pratiquement plus jamais dans les formes pulmonaires, car c'est une technique invalidante et où il existe un risque de récurrence important sur le poumon restant. Le traitement est alors essentiellement médical.

. L'épidémie de SIDA a profondément modifié l'épidémiologie de ces infections et a relancé la recherche sur le traitement médical de ces maladies auparavant rares. Actuellement, plus de 80 % des mycobactérioses observées en France surviennent chez les sujets infectés par le VIH.

. Nous allons donc développer maintenant les différentes formes de traitement, d'abord chirurgical, puis médical de ces infections à mycobactéries atypiques.

## I - TRAITEMENT CHIRURGICAL : (2, 8)

Il est donc essentiellement utilisé dans les formes localisées, à savoir : ganglionnaires, cutanées, parfois osseuses.

Il doit obéir aux règles suivantes :

\* résection économique des tissus cutané, sous-cutané et lymphatique malades. Dans la forme ganglionnaire simple, une adénectomie suffit, sans curage.

Dans les formes plus étendues, des incisions plus larges sont parfois nécessaires et peuvent être complétées par un curetage.

\* Pas de chirurgie si la lésion est proche du nerf facial. Il n'est pas justifié de faire courir un risque au nerf pour une lésion qui évolue spontanément vers la guérison.

Dans la lymphadénite cervicale, Olson a remarqué que le simple curetage par une incision à minima effectué aux fins de recueillir du matériel pour le laboratoire, avait été suffisant pour guérir un certain nombre de malades. Kahana va même jusqu'à prôner l'abstention thérapeutique complète.

On ne pratique plus de lobectomie dans les formes pulmonaires, celle-ci étant très invalidante et le risque de récurrence au poumon restant étant très important.

Mais de plus en plus, le traitement chirurgical est complété par un traitement médical.

## 2 - LE TRAITEMENT MEDICAL :

Plusieurs types de médicaments sont utilisés, seuls ou en association, ceci en fonction de la localisation de l'atteinte et surtout de l'identification du germe en cause.

Ainsi, on peut utiliser les anti-tuberculeux : Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol, Streptomycine ; des quinolones ; certains sulfamides (Sulfométhoxazole) ; des aminosides (Amikacine, Gentamycine) et des cyclines (Doxicycline).

Mais actuellement, un nouvel espoir se développe avec l'utilisation des nouveaux macrolides et surtout la Clarithromycine.

Pour traiter de façon efficace et adaptée, il faut effectuer des tests de sensibilité aux antibiotiques en laboratoire afin de sélectionner les drogues qui seront les plus actives sur le germe isolé.

### a - Mesure de la sensibilité des germes aux antibiotiques

(2, 25)

La sensibilité des mycobactéries dites atypiques est habituellement évaluée par la méthode des proportions en milieu solide. Cette mesure réalise une des étapes du diagnostic bactériologique.

Les mycobactéries atypiques sont presque toujours résistantes au PAS et à l'Isoniazide (INH), et beaucoup sont sensibles à de D-cyclosérine.

Cependant, la sensibilité observée in vitro ne se traduit pas toujours in vivo par une efficacité du médicament ; les raisons en sont pour l'instant mal connues.

L'antibiogramme par la méthode habituelle, radiométrique, n'est pas applicable aux mycobactéries atypiques. De nombreux protocoles alternatifs sont en cours d'étude, visant à une standardisation de l'antibiogramme de ces mycobactéries non tuberculeuses.

Les tests doivent être nombreux, répétés, afin que les résultats soient objectifs, et puissent être utilisés de manière efficace.

**b - Résultats aux tests de sensibilité aux antibiotiques**

(2, 42, 5, 6)

**- Mycobactérie Kansasii : (5)**

\* responsable de mycobactérioses pulmonaires. Son traitement est actif et bien codifié. En effet, il est habituellement sensible aux fortes doses d'Isoniazide, à la Rifampicine et à l'Ethambutol. Le traitement recommandé comprend donc :

- . Isoniazide 5 mg/kg durant 12 mois
- . Rifampicine 10 mg/kg durant 12 mois
- . Ethambutol 20 mg/kg durant 3 mois.

\* Chez les patients non immunodéprimés, Ahn rapporte 100 % de négativation en 4 mois chez 115 patients infectés par la mycobactérie Kansasii et aucune rechute.

\* Cependant, des échecs avec acquisition de résistance à la Rifampicine ont été décrits, le plus souvent après utilisation de doses trop faibles d'Isoniazide. Cette émergence de souches résistantes à la Rifampicine est un phénomène récent et est la principale cause d'échec thérapeutique. En cas de résistance acquise, Ahn recommande l'association Triméthoprime/Sulfaméthoxazole, Isoniazide et Ethambutol qui lui a permis de stériliser 9 cas sur 9 devenus résistants.

**- Mycobactérie Xenopi : (5)**

\* Responsable d'infections pulmonaires.

\* Il est sensible in vitro à la Streptomycine, la Kanamycine, la Cyclosérine, parfois à l'Ethambutol, aux quinolones, aux sulfamides, à certains macrolides et aux fortes doses d'Isoniazide. Ces résultats in vitro n'ont pas été confirmés in vivo malgré plusieurs essais.

On ne peut donc actuellement recommander de traitement codifié.

\* Si un traitement est tenté, il doit : être assez long ; associer plusieurs médicaments ; ne pas négliger les traitements locaux quand ceux-ci sont possibles. Les meilleurs résultats cliniques ont été obtenus avec l'association Rifabutine, Isoniazide, Ethambutol et Ofloxacine. La Clarithromycine est actuellement testée.

**- Mycobactérie Avium Intra-Cellulare : (42, 5, 25)**

\* Responsable chez l'homme d'infections sous cutanées, articulaires ou pulmonaires, et chez les patients atteints de SIDA, de mycobactérioses disséminées.

\* In vitro, le germe est sensible à la Clofazimine (anti-lépreux), à la Cyclosérine et dans certaines conditions à la Rifabutine, la Clarithromycine, l'Amikacine et certaines quinolones.

\* En fait, il n'existe pas de traitement standard reconnu des infections à mycobactéries Avium.

\* Deux régimes ont montré, dans le cadre d'essais ouverts, une certaine efficacité. Le régime associant Rifabutine, Clofazimine, Ethambutol et Isoniazide a permis une négativation des hémocultures à mycobactéries chez 60 % des sujets infectés par le VIH, et un certain degré d'amélioration clinique. Des résultats positifs sur le plan clinique et bactériologique ont été rapportés (par Chiu) avec l'association Ciprofloxacine, Amikacine, Ethambutol, Rifampicine. L'utilisation de Clofazimine (Lamprène : anti - lépreux), de Clarithromycine et d'Ansamycine (dérivé de la Rifampicine) a également été préconisée dans les infections généralisées à mycobacterium Avium - Intra-cellulare. D'ailleurs, dans notre cas clinique, il a été associé Clofazimine, Clarithromycine et Rifadine ; or il s'agissait bien d'une mycobactérie Avium-Intra-cellulare.

\* Récemment, la Clarithromycine s'est révélée être le premier médicament clairement actif contre la mycobactérie Avium et en a révolutionné le traitement. Cela constitue un nouvel espoir et nous en verrons les détails ultérieurement dans un paragraphe consacré à ce nouveau macrolide.

- **Mycobactérie Marinum : (2, 5)**

\* Responsable de granulomes cutanés.

\* Il n'existe pas de traitement établi.

\* In vitro, il est généralement résistant à l'Isoniazide, modérément résistant à la Streptomycine, mais sensible à la Rifampicine, Rifabutine, Ethambutol, Ethionamide, Cyclosérine, Kanamycine, aux cyclines, aux quinolones, à la Clarithromycine et au Cotrimoxazole.

\* Il a été rapporté à la fois des succès et des échecs avec différentes associations thérapeutiques, sans que rien d'objectif ne se dégage.

Cependant, le traitement doit être poursuivi 4 à 6 semaines après la guérison clinique et doit durer au total au moins 3 mois, quel que soit le traitement entrepris.

\* Enfin, il faut savoir que les infections cutanées guérissent souvent spontanément mais lentement (plusieurs mois).

- **Mycobactérie Chelonae :**

\* Responsable de rares cas d'infections pulmonaires ou sous-cutanées.

\* Des traitements par cyclines, quinolones, Sulfaméthoxazole ont été recommandés.

\* Mais seule la Clarithromycine a montré sur quelques malades ayant une infection sous-cutanée, sa remarquable efficacité même dans un traitement écourté de 1 mois. Cependant il est proposé une durée de 3 mois pour les lésions superficielles et de 12 à 18 mois pour les lésions profondes.

- **Mycobactérie Scrofulaceum :**

\* Responsable d'infections ganglionnaires.

\* In vitro, elle a une sensibilité variable aux anti-tuberculeux, au Triméthoprime/Sulfaméthoxazole et aux macrolides.

\* Le traitement est difficile et reste avant tout basé sur le traitement chirurgical.

\* La Clarithromycine est actuellement testée.

- **Autres mycobactéries :**

\* Elles sont très rares et n'ont pas de traitement codifié.

Nous avons résumé tous ces résultats dans un tableau afin de clarifier.

Tableau n° 8

c - La Clarithromycine : (5, 27, 32, 23, 7, 37)

- Quelques généralités :

\* Comme nous l'avons déjà vu, la Clarithromycine semble être un antibiotique d'avenir pour le traitement des infections à mycobactéries atypiques.

\* Elle fait partie d'une nouvelle classe de macrolides.



Traitement des mycobactérioses atypiques

Mycobactérie	Fréquence	Traitement proposé	Efficacité
M. Avium	+++++	Clarithromycine 30mg/kg/12 mois Clofazimine Ethambutol Rifabutine - Rifampicine	Proche de 100 %, mais rechutes Résistances acquises
M. Kansasii	+++	Rifampicine 10 mg/kg/12 mois Isoniazide 5 mg/Kg/12 mois Ethambutol 20 mg/kg	Proche 100 %
M. Xenopi	+++	Clarithromycine Quinolones Rifabutine - Rifampicine	Faible ou nulle
M. Chelonae	++	Clarithromycine 30 mg/kg Rifampicine Minocycline	Probable en évaluation
M. Marinum	++	Clarithromycine 30 mg/kg Rifabutine - Rifampicine	Probable en évaluation
M. Scrofulaceum	++	Clarithromycine Rifampicine + INH + Streptomycine + Cyclosérine	En évaluation
M. Asiaticum	+	Rifampicine + Ethambutol	Inconnue
M. Fortuitum	+	Quinolone, Clarithromycine Cotrimoxazole	Inconnue
M. Gordonae	+	Kanamycine + Cyclosérine + Ethambutol	Inconnue
M. Malmoense	+	Rifampicine + INH + Ethambutol	Inconnue
M. Simiae	+	Rifampicine + INH + Ethambutol + Streptomycine	Inconnue
M. Szulgai	+	Rifampicine + INH + Ethambutol	Inconnue
M. Terrae	+	Rifampicine + Ethambutol	Inconnue

Tableau n° 8

\* Elle est bien absorbée par voie orale et se concentre très bien dans les poumons, ce qui explique son efficacité dans les formes à mycobactérie Avium. En effet, ces bacilles sont des pathogènes intracellulaires, or, la Clarithromycine se concentre à l'intérieur des macrophages et des tissus. Elle est capable de pénétrer les macrophages infectés par mycobactérie Avium et de tuer les phagosomes et les phagolysosomes. D'autre part, à dose efficace, elle est bactéricide contre beaucoup de souches mycobactériennes testées. Elle a une double activité intra et extra-cellulaire.

\* Elle est donc le premier médicament véritablement actif contre la mycobactérie Avium. Il a été démontré qu'à 2000mg par jour de Clarithromycine, la réponse bactériologique initiale est proche de 100 %.

\* L'efficacité de ce nouveau macrolide est confirmée par l'apparition de résistances dans près du tiers des cas quand l'administration du médicament est poursuivie au long cours.

\* Ce médicament est donc très actif, mais il existe une certaine toxicité et un risque de rechute lié à la sélection de colonies résistantes. Des associations thérapeutiques, avec entre autres les anti-tuberculeux, sont en cours d'évaluation. Il semble se dégager une nouvelle notion d'efficacité accrue de la Clarithromycine en association avec Ethambutol et Rifampicine. Mais ceci n'est pour l'instant qu'à l'étude, et rien n'a encore été prouvé in vivo bien qu'il semble que l'on soit sur la bonne voie.

- Essai randomisé : (7)

\* Nous allons étayer notre discours en rapportant un essai randomisé qui a été effectué en 1990 dans le service de pneumologie GH à la Pitié-Salpêtrière à PARIS.

Après randomisation, 22 malades atteints de SIDA et d'infections à mycobactéries Avium Intra-Cellulare ont été traités quotidiennement durant 6 semaines par soit 2000 mg de Clarithromycine seule, soit un placebo (phase 1) ; puis durant les 6 semaines suivantes en cross over, soit placebo, soit Clarithromycine associés à Rifampicine, Isoniazide, Clofazimine et Ethambutol (phase 2).

L'efficacité bactériologique a été évaluée par numération des bacilles dans le sang prélevé et ensemencé sur milieux de Löwenstein-Jensen.

---> 6 malades n'ayant pas eu d'hémoculture positive n'ont pas été retenus pour l'analyse d'efficacité.

---> 2 malades du groupe placebo sont décédés précocément.

---> Chez les 6 malades ayant reçu le placebo durant la phase 1, le nombre moyen de bacilles par ml de sang a augmenté par rapport à la valeur initiale.

---> Chez les 8 malades ayant reçu de la Clarithromycine, le nombre moyen de bacilles a diminué de 99,98%.

---> Durant la phase 2, le nombre moyen de bacilles a diminué, chez les malades ayant reçu la Clarithromycine et les 4 drogues associées et a augmenté chez les malades qui ont reçu le placebo et les drogues associées.

---> La tolérance de la Clarithromycine a été relativement bonne, si ce n'est la survenue d'une hépatite biologique (élévation des transaminases) et de deux hypoacusies cliniques.

En conclusion ; dans les conditions de l'essai, la Clarithromycine apparaît active et efficace dans les infections disséminées à mycobactéries atypiques chez les malades atteints du SIDA.

- Conclusion sur la Clarithromycine :

De par son activité extra et intra-cellulaire, la Clarithromycine semble efficace sur de nombreuses souches mycobactériennes et en particulier sur celles qui atteignent les malades du SIDA. Elle paraît donc très importante pour l'avenir du traitement de ces infections.

3 - CONCLUSION :

Comme on a pu le constater, les traitements des infections à mycobactéries atypiques sont variés et plus ou moins efficaces. Ils dépendent surtout de la souche de mycobactéries isolées et de sa sensibilité aux antibiotiques.

D'autre part, les antibiotiques utilisés doivent rencontrer des conditions physicochimiques favorables à leurs activités bactériostatiques et bactéricides. Ces derniers facteurs sont encore assez mal connus et les méthodes destinées à les préciser encore insuffisamment standardisées.

Les avantages et les indications préférentielles des différents antibiotiques, les anciens (anti-tuberculeux) et les plus récents (Clarithromycine), ne pourront donc être affirmés et précisés qu'après l'obtention de résultats cliniques au cours d'études méthodologiquement bien conduites.



*IV*

***CONCLUSION***

Les mycobactéries atypiques étaient des germes rarement pathogènes pour l'homme. Mais avec le développement de l'épidémie de SIDA, nous les voyons apparaître de façon de plus en plus fréquente, dans le diagnostic des infections opportunistes, chez ce type de malades.

L'étiologie et la clinique sont en règle générale des éléments de présomption dans la démarche diagnostique, mais seule l'analyse bactériologique permet de confirmer le diagnostic d'infections à mycobactéries atypiques.

L'introduction de nouvelles techniques assurant un diagnostic précoce et permettant la mise au point de schémas thérapeutiques efficaces sont nécessaires pour améliorer le pronostic de ces infections à mycobactéries atypiques.

S'il n'est pas possible actuellement d'établir un véritable consensus thérapeutique, la prévention peut être source d'espoir. Ainsi la contagiosité universelle permet tout au mieux de contrôler l'environnement aqueux, animal. Cependant, il faut noter comme particularisme que les espèces pathogènes pour l'homme sont en fait peu fréquentes dans l'environnement.

Enfin, les méthodes de diagnostic à l'aide de sondes nucléiques représentent le progrès de demain. Elles permettront un diagnostic de certitude beaucoup plus rapide, éviteront les tâtonnements thérapeutiques.

Les voies de recherche thérapeutique, avec l'arrivée des nouveaux macrolides semblent donner de premiers résultats encourageants. Cependant, les dosages et les médicaments à associer restent encore à évaluer afin d'obtenir une efficacité optimale.

V

***BIBLIOGRAPHIE***

- 1 - ARMENGAUD M. ; BOTREAU ; CHRETIEN J.  
Reconnaître, traiter, prévenir la tuberculose.  
A. FOR.CO.PI. 1990, p 18, 22, 50, 102.
- 2 - AVRIL J. L. ; DABERNAT H. ; DENIS F. ; MONTEIL H.  
Mycobactéries dites atypiques.  
Bactériologie Clinique, 2ème édition 1992 : 411 - 421.
- 3 - BEGUE P. ; ASTRUC J.  
Infections à mycobactéries atypiques.  
Pathologie infectieuse de l'enfant, Flammarion, 1988 :  
146 - 147.
- 4 - BRISSON-NOEL A. ; NGUYEN S. ; BONETE R. ; AZNAR C. ;  
PIERRE C. ; PIALOUX G. ; GARRIGUE G. ; CHUREAU C. ;  
BARTOLI M. ; GICQUEL B.  
Diagnostic de la tuberculose par amplification de  
l'ADN : évaluation en pratique clinique.  
The Lancet, édition française, décembre 1991 :  
40 - 43.
- 5 - DAUTZENBERG B.  
Peut-on traiter les infections à mycobactéries  
atypiques ? Diversité et complexité.  
La Revue du Praticien, 1993, 43 : 1959 - 1962.
- 6 - DAUTZENBERG B.  
Le traitement curatif de la tuberculose et des myco-  
bactéries atypiques en 1991.  
La Revue du Praticien - Médecine générale.  
octobre 1991, 151, 5 : 2157 - 2159.
- 7 - DAUTZENBERG. B. ; LEGRIS S. ; TRUFFOT C. ; MERCAT A ;  
MEYCHAS M.C. ; BERLIE H.C. ; GROSSET J.  
La Clarithromycine dans le traitement des infections à  
mycobacterium Avium Intracellulare : essai randomisé  
contre placebo.  
Revue des Maladies Respiratoires, 1990, n° 7, R5-A138.



- 8 - DESNOS J. ; CARBONELLE B. ; DUBIN J.  
Infections cervico-faciales à mycobactéries atypiques  
et tuberculose ganglionnaire.  
Annales d'Oto-rhino-laryngologie, 1982, 99 : 391 - 396.
- 9 - FERRON A.  
Mycobactéries.  
Bactériologie Médicale, Ed. C et R.  
12ème édition, 1984, 209 - 220.
- 10 - FRENEY J. ; LASNE Y. ; MEUGNIER H. ; HANSEN W. ;  
BOUJAAFAR N. ; GRAZ G. ; FLEURETTE J.  
Identification rapide de cultures de mycobactéries  
appartenant aux complexes mycobacterium Tuberculosis  
et mycobacterium Avium à l'aide de sondes à ADN.  
Revue française des laboratoires, avril 1989, 189 :  
33 - 36.
- 11 - GARABEDIAN E.N ; ROELLY Ph.  
Adénite cervicale à mycobactérie non tuberculeuse  
Service d'ORL et Chirurgie cervico-faciale.  
Hôpital Trousseau, Paris : 6 - 8.
- 12 - GRELLET M.  
Adénites cervicales à mycobactéries atypiques.  
Revue stomatologie - chirurgie maxillo-faciale,  
1983, 84 n° 2 : 116 - 117.
- 13 - GROSSET J. ; LEVY-FREBAULT V ; BENET J.J. ;  
LAGRANGE Ph.H. ; PAPILLON F. ; CHRETIEN J. ;  
BONAFE J.L. ; TOURNIER G. ; DONADIO D. ; MAY Th. ;  
DAVID H.L. ; VILDE J.L.  
Un germe et sa pathologie : les mycobactéries  
atypiques.  
Pathologie Infectieuse - Pharmuka, 1991, n° 82 :  
1 - 4.

- 14 - GROSSET J. ; TRUFFOT-PERNOT Ch.  
Le diagnostic rapide de la tuberculose.  
La Revue du Praticien, médecine générale,  
mai 1991, 138, 5, : 1219 - 1225.
- 15 - GROSSET J.  
Physiopathologie de la tuberculose et son traitement.
- 16 - HATEM N.  
Mycobactéries atypiques : manifestations cliniques  
inhabituelles.  
Le Concours Médical, septembre 1991 : 2456 - 2457.
- 17 - JOSHI W. ; DAVIDSON P.M. ; JONES P.G. ; CAMPBELL P.E ;  
ROBERTON D.M.  
Non tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children  
In European Journal of Pediatrics 1989, 148 :  
751 - 754.
- 18 - KWAN KEW LAI MD ; STOTTMEIER K. D. DSc ;  
SCHERMAN I.H. MS ; MAC CABE W.R, MD.  
Mycobacterial cervical lymphadenopathy  
Relations of etiologic agents to age.  
In Jama 1984 : n° 10, 251 : 1286 - 1288.
- 19 - LEVY-FREBAULT V.  
Mycobactéries et SIDA.  
Option Bio n° 45 : 16 - 19.
- 20 - LEVY-FREBAULT V.  
Méthodes rapides de détection et de diagnostic des  
mycobactéries ; actualité et perspectives.  
Revue générale - Médecine maladies infectieuses,  
1992, 22 : 391 - 406.

- 21 - LUMLEY (De) L. ; TUEL M.C ; BORREDA D.  
Mucoviscidose et mycobactéries.  
3èmes journées de la mucoviscidose dans le grand  
Sud-Ouest, décembre 1994.
- 22 - MANIPOUD P. ; MOM T. ; GAILLARD DE COLLOGNY L. ;  
LAFAYE M.  
Tuberculose ganglionnaire cervicale.  
La Gazette Médicale, octobre 1992, 99, 31 : 41 - 43.
- 23 - NAIK. S. ; RUCK R.  
In vitro activities of several new macrolide antibiotics against mycobacterium Avium complex.  
In Antimicrobial Agents and Chemotherapy,  
september 1990, 33, n° 9 : 1614 - 1616.
- 24 - NUNN P.P. ; MAC ADAM KPWJ.  
Mycobacterial infections and AIDS.  
Tuberculosis and Leprosy.  
In British Medical Bulletin, july 1988, 44, 33 :  
300 - 313.
- 25 - OZENNE G. ; MOREL A. ; MENARD J.F. ; THAUVIN C. ;  
SAMAIN J.P. ; LEMELAND J.F.  
Susceptibility of mycobacterium Avium complex to  
various two-drug combinations of antituberculosis  
agents.  
AM Revue Respir. Disease. 1988, n° 138 : 878 - 881.
- 26 - PERELMAN R.  
Mycobactérioses.  
Encyclopédie Pédiatrique Bactériologique - Maladies  
Infectieuses.  
Pédiatrie pratique II, Maloine 1990 : 1458 - 1461.

- 27 - PERRONE C. ; GIKAS A. ; TRUFFOT-PERNOT C. ; GROSSET J. ;  
VILDE J.L. ; POCIDALO J.J.  
Activities of Sparfloxacin, Azithromycin, Temafloxacin  
and Rifapentine compared with that of Clarithromycin  
against multiplication of mycobacterium Avium complex  
within human macrophages.  
In Antimicrobial Agents and Chemotherapy, july 1991,  
35, 7 : 1356 - 1359.
- 28 - PIERSIMONI C. ; FELICI L. ; MORBIDUCCI V.  
Mixed mycobacterial infection of cervical lymph nodes.  
In the Pediatric Infectious Disease Journal,  
july 1991, n° 7, 10 : 544 - 545.
- 29 - PIQUET J.J., CHEVALIER D.  
Adénopathies cervicales.  
Encyclopédie médico-chirurgicale, ORL, 1990,  
n° 20870 A 10 : 1 - 6.
- 30 - PITULLE C. ; DORSCH M. ; KAZDA J ; WOLTERS J. ;  
STACKEBRANDT E.  
Phylogeny of rapidly growing members of the genus  
mycobacterium.  
In International Journal of Systematic Bacteriology,  
july 1992, 42, n° 3 : 337 - 343.
- 31 - PRANSKY S, MD ; REISMANN B.K., MD ; KEARNS D.B., MD ;  
SEID A.B., MD ; COLLINS D.L., MD ; KROUS H. F., MD.  
Cervicofacial mycobacterial adenitis in children :  
endemic to San Diego ?  
In Laryngoscope 100 : september 1990 : 920 - 925.
- 32 - RASTOGI N. ; LABROUSSE V.  
Extracellular and intracellular activities of Clary-  
thromycin used alone and in association with Etham-  
butol and Rifampin against mycobacterium Avium complex.  
In Antimicrobial Agents and Chemotherapy, march 1991,  
35, n° 3 : 462 - 470.

- 33 - ROSENZWEIG D.Y.  
Therapy for atypical mycobacterial infections.  
In Tuberculosis second edition, David Schlossberg Ed.  
Clinical topics in infectious diseases : 213 - 218.
- 34 - SAITO H. ; TOMIOKA H. ; SATO K. ; TASAKA H. ;  
DAWSON D.J.  
Identification of various serovar strains of mycobacterium Avium complex by using DNA probes specific for mycobacterium Avium and mycobacterium Intracellulare.  
In Journal of Clinical Microbiology, august 1990,  
1694 - 1697.
- 35 - SAITZ E.W.  
Cervical lymphadenitis caused by atypical mycobacterium.  
In Pediatric Clinics of North America, november 1981,  
28, n° 4 : 823 - 839.
- 36 - SPARK R.P. ; FRIED M. L ; BEAN C.K. ; FIGUEROA J.M. ;  
CROWE P ; CAMPBELL D.P.  
Non tuberculous mycobacterial adenitis of childhood  
In American Journal of Diseases of Children,  
january 1988, 142 : 106 - 108.
- 37 - THABAUT A.  
Les macrolides en 1992.  
La lettre de l'infectiologue, novembre 1992, VII :  
585 - 589.
- 38 - THOMPSON J.N. ; WATANABE M.J. ; GREENE G.R. ;  
MOROZUMI P.A. ; KOHUT R.I.  
Atypical mycobacterial cervical adenitis : clinical presentations.  
In the Laryngoscope, 1980, n° 90 : 287 - 294.

- 39 - TIRUVILUAMALA ; REICHMAN.  
Mycobacterial infections.  
In Non Tuberculous Mycobacterial : 69 - 72.
- 40 - TOURNIER G.  
Que reste-t-il de la tuberculose infantile en 1990 ?  
Le Concours Médical, novembre 1990 : 3101 - 3103.
- 41 - WHEELER A. P. ; GRAHAM B. S.  
Atypical mycobacterial infections : saturday  
conference.  
In Southern Medical Journal, october 1989, 82, n° 10:  
1250 - 1258.
- 42 - YEAGER H. J.  
Clinical syndromes and diagnosis of non tuberculous  
("atypical") mycobacterial infection.  
In Tuberculosis (II edition), David Schlossberg Ed.,  
1987 : 201 - 211.

## TABLE DES MATIERES

	Pages
SOMMAIRE	8
I - INTRODUCTION	10
II - PRESENTATION DU CAS CLINIQUE	14
A - ANTECEDENTS	14
1 - Familiaux	14
2 - Personnels	14
B - HISTOIRE DE LA MALADIE	14
C - EXAMEN CLINIQUE DE L'ENFANT	16
D - BILAN BIOLOGIQUE	17
E - EVOLUTION	18
F - SUIVI POST-HOSPITALIER EN CONSULTATION	23
III - DISCUSSION	25
A - HISTORIQUE	25
1 - Classifications	26
a) Runyon	26
b) Wolinsky	28
c) Bailley	28

2	-	Les différentes espèces de mycobactéries atypiques, leurs fréquence et répartition géographique	31
	a)	Mycobactéries considérées comme toujours pathogènes	31
	b)	Mycobactéries souvent pathogènes	32
	c)	Mycobactéries peu pathogènes	34
	d)	Mycobactéries considérées comme non pathogènes pour l'homme	35
	e)	Au total	35
3	-	Réservoir de germes et épidémiologie	36
4	-	Quelques cas de mycobactérioses observés dans le monde	37
	a)	Endémie de San Diégo	37
	b)	Etude à l'Hôpital Royal de Melbourne	38
	c)	Etude au Centre médical de Tucson (USA)	39
	d)	Cas clinique décrit à l'Hopital d'Ancona (Italie)	39
5	-	Conclusion	40
 <b>B - CLINIQUE</b>			<b>41</b>
1	-	Les formes broncho-pulmonaires	41
	a)	Généralités	41
	b)	Facteurs favorisants	42
	c)	Signes cliniques	42
	d)	Examens complémentaires	42
	e)	Critères diagnostiques	43
	f)	Evolution	43



2	- Les formes liées au SIDA	44
	a) Généralités	44
	b) Données épidémiologiques	44
	c) Manifestations cliniques	45
	d) Diagnostic	46
	e) Evolution	47
	f) Conclusion	47
3	- Les formes ganglionnaires	47
	a) Généralités	47
	b) Signes cliniques	48
	c) Diagnostic	49
	d) Evolution et traitement	49
4	- Les formes atteignant la peau et les parties molles	50
	a) Généralités	50
	b) Le granulome des piscines	50
	c) Ulcère cutané	51
	d) Abscess sous-cutanés	52
5	- Les formes ostéo-articulaires	53
6	- Les formes génito-urinaires	54
7	- Les formes oculaires	54
8	- Les formes ORL	55
9	- Les mycobactéries atypiques en hématologie	56
10	- Maladie disséminée et méningite	56
11	- Derniers cas exceptionnels	57
12	- Conclusion	57

<b>C - BIOLOGIE</b>	<b>58</b>
1 - N.F.S.	58
2 - VS	58
3 - CRP	58
4 - Electrophorèse des protides	59
5 - Au total	59
<b>D - BACTERIOLOGIE</b>	<b>60</b>
1 - Modes et techniques de prélèvement	60
2 - Identification des mycobactéries au laboratoire	61
a) Mise en évidence du germe	61
b) Tests d'identification des mycobactéries	62
c) Identification proprement dite	64
3 - Pouvoir pathogène expérimental	75
4 - Sérotypie des mycobactéries atypiques	76
5 - Quelques mots sur les sensitines - tests cutanés	76
<b>E - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b>	<b>78</b>
1 - La tuberculose	78
2 - Autres maladies	79
a) La maladie des griffes du chat	79
b) La lèpre	80
c) Hémopathies - maladie d'hodgkin	81
d) Autres	81
3 - Diagnostic différentiel de la lymphadénite cervicale	81

F	-	TRAITEMENT	83
		1 - Traitement chirurgical	84
		2 - Traitement médical	85
		a) Mesure de la sensibilité des germes aux antibiotiques	85
		b) Résultats aux tests de sensibilité aux antibiotiques	86
		c) La Clarithromycine	89
		3 - Conclusion	93
IV	-	CONCLUSION	95
V	-	BIBLIOGRAPHIE	97
		TABLE DES MATIERES	104

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 34

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## MOTS-CLES

- Mycobactérie atypique
- BAAR
- SIDA
- Mycobacterium Avium Intra-Cellulare
- Diagnostic bactériologique
- Sondes nucléiques
- Clarithromycine



## RESUME

Les mycobactéries atypiques sont fréquemment présentes dans l'environnement. Parfois, elles sont pathogènes pour l'homme dans certaines conditions. Les infections qu'elles provoquent ont des formes cliniques variées. Le diagnostic de certitude se fait grâce à l'analyse bactériologique qui permet l'identification du germe. Avec le développement de l'épidémie du SIDA, nous assistons à une recrudescence de ces infections. Grâce à de nouvelles techniques d'identification du germe, le diagnostic pourra être établi plus rapidement. Le traitement de ces infections est en perpétuelle évolution. Il n'existe pas de schéma thérapeutique classique. La prescription d'anti-tuberculeux associés aux nouveaux macrolides en particulier la Clarithromycine, semble efficace et laisse entrevoir de réels espoirs.