

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1996

Thèse N° 611

**LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE.**

THÈSE



pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le :

25 octobre 1996

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100802 9

par

Catherine CARRÉ épouse PRADEAU

née le 12 juillet 1967 à Brive (CORREZE)

Membres du Jury

M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR..... Président
M. le Professeur DENIS Juge
M. le Professeur SAUTEREAU Juge
M. le Docteur MARTIN Juge
Melle le Docteur TUEL Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1996

Thèse N° 161

**LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE.**

THÈSE



pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le :

25 octobre 1996

par

Catherine CARRÉ épouse PRADEAU

née le 12 juillet 1967 à Brive (CORREZE)

Membres du Jury

M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR..... Président
M. le Professeur DENIS Juge
M. le Professeur SAUTEREAU Juge
M. le Docteur MARTIN Juge
Melle le Docteur TUEL Membre invité

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
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	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
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
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)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
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 (C.S)	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

A mes parents,

votre soutien et votre affection
ne m'ont jamais fait défaut,
vous m'avait donné une enfance heureuse
et permis de réaliser ces études,
que ce travail soit votre récompense.

A Jean-François,

mon petit frère préféré

A ma famille,

A ma belle famille,

A Adèle et Alexandre,

A tous mes amis,

A Vincent-Eric,

Ton soutien permanent
m'est très précieux.
Chaque jour passé auprès de toi
est un peu plus de bonheur.

A NOS JUGES,

A Monsieur le Professeur DENIS

Professeur des Universités de Bactériologie,
Virologie et Hygiène
Biologiste de Hôpitaux
Chef de service

Durant nos études vous nous avez enseigné avec humour et passion le monde de l'infiniment petit. Laissez-nous vous exprimer, ici, notre gratitude pour l'honneur que vous nous faites de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur SAUTEREAU

Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie
Praticien Hospitalier

Qu'il nous soit permis, ici, de vous exprimer tous nos remerciements pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur MARTIN

Bactériologie Virologie Hygiène
Praticien Hospitalier

Votre accueil, votre compétence, votre disponibilité de tous les instants, ont été pour nous des guides essentiels dans la conduite de ce travail que vous nous faites l'honneur de juger aujourd'hui.

Laissez-nous vous exprimer publiquement notre infinie reconnaissance.

Au Docteur Marie Claire TUEL,

Pédiatre

Ton aide m'a été précieuse à l'initialisation de ce travail. Entre Brive et Limoges, nous nous sommes souvent suivies, peu croisées; mais aujourd'hui je suis très touchée par la spontanéité avec laquelle tu as accepté de juger ce travail.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur DE LUMLEY WOODYEAR

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez confié ce travail. et vous nous faites
l'honneur de présider notre jury.

Vous nous avez appris qu'au-delà du savoir les relations
humaines sont choses indispensables en médecine; votre gentillesse et
votre humanisme seront toujours pour nous un exemple.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. HISTORIQUE

III. POPULATION ET METHODE

1. POPULATION ETUDIEE

2. LES METHODES DE RECHERCHE ET D'IDENTIFICATION BACTERIOLOGIQUE .

2.1. Recueil des prélèvements

2.2. Traitement des expectorations

2.3. Examen direct

2.4. Culture et Identification des mycobactéries

2.4. Culture

2.4. L'identification des mycobacteries

2.4.1. Méthodes Classiques

2.4.2. Méthodes moléculaires

2.4.3. En pratique

2.5. Méthodes de détection moléculaire

2.6. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

IV. RESULTATS

1. DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION .
2. L'OBSERVATION D'ERIKA .
3. L'OBSERVATION DE LIONEL .

V. COMMENTAIRES

- 1.GENERALITES SUR LES MYCOBACTERIES .
- 2.MODE DE TRANSMISSION ET CLINIQUE
 - 2.1.Mode de transmission
 - 2.1.1.De la tuberculose
 - 2.1.2.Des mycobactéries
 - 2.2.Clinique
 - 2.2.1. De la tuberculose
 - 2.2.2.Des mycobactéries
- 5.3. DISCUSSION .

VI. CONCLUSION

TABLEAUX

FIGURES

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est l'affection génétique la plus grave dans les pays développés environ un sujet sur deux mille naissances.

De manière presque constante vont apparaître chez ces patients des infections broncho-pulmonaires récidivantes pour lesquelles les germes les plus souvent impliqués sont le *staphylococcus aureus*, l'*haemophilus influenzae*, le *pseudomonas aeruginosa*.

Responsables d'une importante morbi-mortalité, ce sont bien sûr ces types d'infections qui ont été les plus étudiés permettant d'adapter une stratégie thérapeutique efficace, cette dernière a pris une bonne part dans l'amélioration de la survie de ces patients qui décédaient antérieurement avant l'âge de 20 ans. Mais à côté de ces trois germes souvent rencontrés, de nombreux autres bactéries, virus ou champignons peuvent infecter ces patients dont le *Mycobacterium tuberculosis* et les mycobactéries atypiques.

Profitant des progrès récents des techniques d'identification bactériologique, il nous est paru intéressant de reprendre les observations de vingt patients suivis régulièrement dans le service de Pédiatrie I du CHU de Limoges et pour lesquels une recherche systématique de mycobactérie a été réalisée de 1993 à 1996 afin d'en apprécier l'incidence mais aussi d'étudier des manifestations cliniques et paracliniques qui leurs sont associées et de comparer ces résultats à ceux déjà publiés sur le sujet.

HISTORIQUE

2. HISTORIQUE

Dès 1865, le caractère microbien de la tuberculose a été suspecté par Villemin. Dix huit cent soixante treize est l'année où Hansen découvre le bacille de la lèpre. C'est seulement en 1882 que la bactérie responsable de la tuberculose fût mise en évidence par Robert Koch, biologiste allemand. Zahn en 1884 puis Alvarez et Tavel en 1885 décrivent la présence dans l'environnement de nombreux BAAR (bacille alcool-acido-résistant); ils les ont alors appelés bacilles para- tuberculeux.

Les travaux de Rivolta et de Maffuci, en 1889-1890, ont permis de différencier les bacilles tuberculeux aviaires du bacille tuberculeux humain. Ceux de Smith ont mis en évidence le bacille de la tuberculose bovine. De 1908 à 1921, Calmette et Guérin mettent au point le vaccin qui porte leur nom : le BCG.

Waksman, en 1944 découvre la streptomycine premier antibiotique actif sur le bacille de la tuberculose; puis viennent l'acide para-aminosalicylique (PAS), l'isoniazide et la rifampicine en 1967.

Le pouvoir pathogène occasionnel de certaines espèces de mycobactéries a été déterminé en 1953 par Buhler et Pollak. Les mycobactéries sont actuellement en recrudescence en raison de leur survenue dans certaines pathologies responsables d'immunodépression comme le SIDA.

Les infections par mycobactéries n'ont pas été très souvent décrites au cours de la mucoviscidose car elles n'apparaissaient pas comme très fréquentes. Wood et al.(35), en 1976, ont été parmi les premiers à rechercher, sur une très large population de patients mucoviscidodiques (700 patients), les infections à mycobactéries durant une longue période de 18 ans. Ils ont découvert deux tuberculoses et trois sujets infectés par des *mycobactérium (M.) fortuitum* dont un qui en est décédé. Boxerbaum (2), en 1980, ensuite relate un cas d'infection par *M. chelonae* qui a été fatal pour un sujet souffrant de mucoviscidose, le diagnostic n'avait alors été fait qu'à la nécropsie. Smith et al.(28), en 1984, Hjelte et coll.(11), en 1990, Kilby et coll. (13) en 1992, ont ensuite poursuivi ces recherches afin d'essayer de trouver des facteurs favorisant ces infections chez les patients atteints de mucoviscidose.

POPULATION ET METHODE

III. POPULATION ET METHODE

1. POPULATION ETUDIEE .

Nous avons recruté toute la population suivie pour mucoviscidose au C.H.R.U. de Limoges. Le centre de soin de mucoviscidose est implanté dans le service de pédiatrie 1. Ce service comporte 32 lits d'hospitalisation, il est réservé à des personnes âgées de moins de 20 ans. Mais en raison de leur faible nombre, les mucoviscidosiques de plus de vingt ans sont suivies dans le service de pédiatrie 1.

Le suivi et les soins sont réalisés soit en consultation, soit en hôpital de jour, soit en hospitalisation classique . La consultation est assurée si possible dans une consultation spécialisée à laquelle participent le médecin référent et une "infirmière coordinatrice des soins ". Cette consultation fonctionne trois matinées par semaine mais chaque malade peut consulter à tout moment un médecin référent ou le médecin de garde.

La prise en charge des mucoviscidosiques repose sur l'ensemble du personnel de pédiatrie 1 comportant à temps plein : 3 médecins, 2 pédopsychiatres, 1 psychologue, 17 infirmières, 1 kinésithérapeute; à temps partiel : une diététicienne et un assistante sociale de référence pour la pédiatrie.

Le Centre de soins pour la mucoviscidose du C.H.R.U. de Limoges a un recrutement qui s'étend essentiellement sur trois départements : Haute Vienne, Corrèze, Creuse. Mais un certain nombre de malades sont suivis par d'autres médecins ou d'autres centres, par le centre de soins de l'hôpital de Brive. Un certain nombre de malades viennent de la Charente, de l'Indre, ou de la Dordogne.

Notre étude repose sur 20 malades atteints de mucoviscidose dont le diagnostic est confirmé par un test de la sueur et suivis dans le service, répartis en 11 sujets de sexe féminin âgés de 8 à 28 ans dont la moyenne d'âge est de 14 ans, et 9 de sexe masculin âgés de 5 à 26 ans dont la moyenne d'âge est de 16 ans (cf tableau I).

- Le groupe féminin est composé de :

- 7 sujets homozygotes Δ F 508 x 2
- 2 sujets hétérozygotes Δ F 508 et indéterminé
- 2 sujets dont les 2 mutations sont non déterminées

Le groupe masculin comporte :

- 6 sujets homozygotes Δ F 508 x 2
- 2 sujets hétérozygotes Δ F 508 et indéterminé
- 1 sujets hétérozygote Δ F 508 et R 553 X

Pour ces patients l'indice de Shwachman et Kulczysci est réparti de la façon suivante :

- 4 possèdent un indice supérieur à 86
- 8 possèdent un indice compris entre 71 et 85
- 6 possèdent un indice compris entre 56 et 70
- 1 possède un indice compris entre 41 et 55
- 1 possède un indice inférieur à 40

Nous avons également déterminé leur département de naissance et d'habitation, leur score de Shwachman-Kulczysci. Aucun de ces patients n'a eu de corticothérapie au long cours.

2. LES METHODES DE RECHERCHE ET D'IDENTIFICATION BACTERIOLOGIQUE

(26, 29, 35, 36)

2.1. RECUEIL DES PRELEVEMENTS

Pendant deux an et demi, de 1993 à 1996 nous avons recherché des mycobactéries dans l'expectoration de nos patients. Le rythme souhaité était d'un examen tous les 3 mois pendant un an puis un examen tous les 6 mois pendant un an puis un examen annuel. Ce rythme n'a pas pu toujours être respecté car nos patients ont parfois décalé leurs consultations.

Le prélèvement est recueilli au centre de soin après expectoration provoquée par un kinésithérapeute. L'examen cytobactériologique des crachats (ECBC) est acheminé immédiatement au laboratoire de bactériologie .

2.2. TRAITEMENT DES EXPECTORATIONS

Normalement les prélèvements ne sont pas décontaminés mais les expectorations contenant des germes commensaux, vont être fluidifiés et décontaminés. Chaque prélèvement est déposé dans un tube à centrifugation de 50 ml auquel on ajoute un volume égale de soude associée à un agent fluidifiant (N-Acétyle-L-Cystéine). La solution est ensuite mélangée en inversant le

le tube, puis elle est agitée pendant 20 minutes sur un agitateur de Kahn. Après neutralisation par du tampon phosphate (pH 6,8) et centrifugation pendant 30 minutes, le culot est repris dans 1 à 2 ml de tampon phosphate pH 6,8 à l'aide d'une pipette Pasteur. Le frottis et l'inoculation des milieux de culture sont alors effectués à partir de cette suspension.

2.3. EXAMEN DIRECT

A partir du culot, les frottis sont confectionnés. Ils doivent être fins et peu étalés pour faciliter la lecture au microscope. La coloration à l'auramine est faite pour un examen à la fluorosceïne. Le frottis sec est fixé et coloré avec de l'auramine, dans un second temps une décoloration sélective par de l'alcool et de l'acide a lieu, suivie d'une contre coloration par le rouge thiazine. La lecture à l'aide d'un microscope optique équipé d'un dispositif à fluorescence et d'un objectif de grossissement X40 permet de visualiser les mycobactéries sous forme de bacilles fluorescents jaune-vert sur un fond rouge. Le frottis est considéré comme négatif après une lecture de 5 minutes si aucune mycobactérie n'a pu être visualisée. Chaque frottis positif est contrôlé par la méthode Ziehl-Neelsen. La coloration de Ziehl-Neelsen consiste à colorer la lame avec de la fushine, puis à la décolorer avec un mélange acide-alcool et à finir par une contre coloration à l'aide du bleu de méthylène. L'observation au grossissement X100 permet de visualiser des bacilles rouges vifs colorés par la fushine phéniquée sur le fond bleu de la préparation. Le réponse indique la présence ou l'absence de B.A.A.R.. Lorsqu'un frottis est positif, la densité bacillaire doit être appréciée. Il est nécessaire d'observer au moins 300 champs avant de conclure à une recherche négative.

2.4. CULTURE ET IDENTIFICATION DES MYCOBACTERIES

2.4.1. CULTURE

Les cultures sont faites systématiquement sur milieu de Loewenstein-Jensen, milieu gélosé à l'oeuf contenant du vert malachite comme inhibiteur. C'est le milieu de culture de choix en France en raison de sa grande sensibilité et de son faible prix de revient. Placées en incubation à 37°C, elles sont lues une fois par semaine pendant 2 mois.

La méthode de détection radiométrique de culture en milieu liquide de Middlebrook 7H12, BACTEC, est effectuée systématiquement dans le laboratoire. Elle est basée sur la mesure du CO₂ marqué par du carbone 14 (¹⁴C) qui est libéré par la respiration des mycobactéries au cours de leur multiplication dans un milieu de culture, où la seule source de carbone est l'acide palmitique marqué par le carbone 14. La quantité de CO₂ détecté reflète le pourcentage et l'importance de la croissance dans le flacon, elle est exprimée en Index de croissance (Gi). Comme la détection de la croissance est calculée sur la libération même minimale de CO₂ marqué, l'obtention du diagnostic s'effectue en une dizaine de jours au lieu de 3 semaines par les méthodes classiques de culture sur milieux solides. Avant l'inoculation, une lecture des flacons BACTEC 12B permet de vérifier que l'atmosphère contient 5 à 10 % de CO₂. Dans les flacons BATEC 12B on introduit 0,1 ml de la solution de PANTA (solution contenant polymyxine B, amphotéricine B, acide nalixidique, trimethoprime, azlocilline) puis on ajoute 0,5 ml du culot de centrifugation de

l'échantillon préalablement fluidifié et décontaminé selon les techniques vues précédemment. Dans le même temps pour diminuer le nombre de manipulations, on inoculera un milieu de culture de Loewenstein-Jensen avec un prélèvement similaire. Après inoculation les bouchons des flacons BACTEC sont nettoyés avec une solution à base de phénol, puis ils sont placés en incubation à 37 °C sans être agités et loin d'une source lumineuse. La première lecture a lieu au 4ème jour puis les flacons négatifs (indice inférieur à 20) sont lus 2 fois par semaine pendant 15 jours puis 1 fois par semaine jusqu'à 7 semaines. Les flacons positifs (indice supérieurs à 20) sont lus tous les jours. Un frottis est fait lorsque l'indice est supérieur à 500 unités. Lorsque la culture sur BACTEC est positive un ensemencement sur gélose est systématique à la recherche d'une souillure; si la culture sur gélose est positive on doit reprendre les manipulations au départ après nouvelle décontamination du prélèvement.

2.4.2. IDENTIFICATION DES MYCOBACTERIES (7, 5, 9, 15, 18, 24, 31, 37)

L'emploi des différentes méthodes d'identification est tout d'abord guidé par l'aspect morphologique du bacille à l'examen direct. Le bacille de Koch est un fin batonnet rouge de 2 à 4 µm de long sur 0,2 à 0,5 µm de large isolé ou en amas. Parmi les mycobactéries atypiques , le *mycobacterium (M.) kansasii* apparait long épais de 8 micromètre (µm) sur 1 µm en forme d'échelle, le *M.Xenopi* a un aspect chevelu de grande taille (8 à 12 µm de long), tandis que le *M.avium intracellulare* est en général isolé de petite taille (1 à 2 µm de long).

Les techniques d'identification sont nombreuses, nous commencerons par les plus classiques puis nous développerons les dernières techniques plus spécifiques .

2.4.2.1. Méthodes classiques

Les techniques de recherche de mycobactéries du groupe “*tuberculosis*” et la recherche des mycobactéries atypiques sont différentes.

Les mycobactéries du groupe “*tuberculosis*” sont différenciées entre elles par différents tests biochimiques : recherche de niacine, test à la catalase, recherche de nitrate réductase, croissance sur milieu TCH. Le *Mycobacterium tuberculosis* possède également une catalase thermolabile à la chaleur à 68 °C à la différence des autres mycobactéries . Il possède une nitrate réductase qui le différencie des autres mycobactéries du groupe “*tuberculosis* “. Le délai d'obtention des cultures sur milieu TCH (acide 2-thiophène carboxylique) et la morphologie des colonies oriente vers le diagnostic de mycobactéries du groupe “ *tuberculosis* “.

La sensibilité à différentes substances chimiques (isoniazide (INH), acide para-amino-salicylique (PAS), hydrazide de l'acide thiopènedicarboxylique (TCH), thiosémicarbazone (Tb1), pyrazinamide (PZA), et cyclosérine) permet un diagnostic différentiel des différentes espèces composant le groupe “*tuberculosis*”. Le *M.africanum* est sensible à tous ces composés, le *M.tuberculosis* croit en présence de TCH, le *M.bovis* pousse sur un milieu contenant de la pyrazinamide alors que le B.C.G. croit en présence de Tb1, de pyrazinamide et de cyclosérine (cf tableau II).

Les mycobactéries atypiques sont identifiées par leurs caractères culturels et biochimiques. Actuellement 45 espèces différentes de mycobactéries sont décrites. La classification proposée par Ryon en 1959 reste employée de nos jours (6, 30, 31). Basée sur la vitesse de croissance et la pigmentation des colonies, elle permet de classer les mycobactéries en 4 groupes (tableau III). Leurs caractéristiques biochimiques (figure 1) permettent dans un second temps d'affiner l'identification.

- Groupe I ou mycobactéries photochromogènes, les colonies des espèces de ce groupe se pigmentent en jaune après exposition à la lumière (caroténogénèse photoinductible). On y retrouve les espèces suivantes : *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*.

- Groupe II ou mycobactéries scotochromogènes, les colonies sont de croissance lente, colorées à l'obscurité et plus intensément à la lumière (caroténogénèse constitutive). Ce groupe est constitué de mycobactéries saprophytes (*M. gordonae*, *M. flavescens*) mais aussi de mycobactéries responsables d'infection (*M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. scrofulaceum*).

- Groupe III ou mycobactéries non pigmentées, de croissance lente. Le *Mycobacterium avium-intracellulare* est le plus isolé. C'est un bacille court dont les colonies apparaissent en 3 semaines à 37°C. Elles se caractérisent par leur dissociation spontanée en grandes colonies plates, opaques et régulières et en petites colonies transparentes et irrégulières, qui sont les plus virulentes et les plus résistantes aux antibiotiques. Elles présentent une photoinduction tardive car non pigmentées au début de la culture, elles se pigmentent plus ou moins fortement en beige-jaune sous l'effet de l'âge et de lumière. Elles ne possèdent pas de nitrate réductase, ni de phosphatase

acide et n'hydrolysent pas le Tween 80. Leur activité catalasique est parfois thermolabile. *Mycobacterium avium* et *M. intracellulare* sont individualisés par sérotypie et utilisation de sonde génomique. Appartiennent également à ce groupe : *M. terrae* (saprophyte), *M. malmoense*, *M. ulcerans* (responsables d'ulcérations cutanées profondes dans les pays tropicaux), *M. haemophilum* (agent de lésions cutanées extensives chez les malades immunodéprimés).

- Groupe IV ou mycobactéries à croissance rapide, les colonies apparaissent en 3 à 4 jours. Leur croissance sur gélose ordinaire a lieu en moins d'une semaine, les colonies sont non pigmentées, lisses; lorsqu'elles possèdent une activité nitrate réductase elles sont appelées *M. fortuitum*, lorsqu'elles n'en possèdent pas elles sont appelées *M. chelonae*. Les plus rencontrées sont celles appartenant au complexe "*fortuitum*". Existente aussi les mycobactéries du complexe "*vaccae -aurum*" comprenant les *M. phlei* et les *M. smegmatis*.

L'identification des mycobactéries atypiques repose donc sur la vitesse de croissance, l'aspect morphologique des colonies, la présence d'une pigmentation inductible ou non, l'existence ou l'absence de réaction d'hydrolyse du Tween 80, la recherche de nitrate réductase mais aussi grâce à la sensibilité des bactéries vis à vis de certains composés chimiques.

Il existe également des techniques d'identification biochimique par chromatographie, mais elles ne représentent qu'un complément dans la caractérisation des mycobactéries et ne sont employées qu'au niveau de centres spécialisés. La richesse de la paroi des mycobactéries en acides mycoliques est spécifique de chaque bactérie, la détermination de leur profil en A. mycoliques permet une identification rapide en moins de 24 heures.

2.4.2. METHODES MOLECULAIRES

L'identification moléculaire à partir des cultures a été développée à la fin des années 1990. Les méthodes d'hybridation sont fondées sur la spécificité de l'hybridation entre les molécules d'ADN (ou ADN et ARN). Le principe consiste à utiliser une sonde nucléique formée d'une séquence plus ou moins longue d'ADN correspondant à des séquences spécifiques d'une bactérie ou d'une groupe de bactéries, ou correspondant à une séquence d'un gène spécifique (facteur de virulence, résistance à un antibiotique). La formation d'hybride ADN-ADN ou ADN-ARN est ensuite détectée par des méthodes très variées. Le système "GEN-PROBE" fait appel à des sondes d'ADN complémentaires d'ARN 16S ribosomal (complexe "*tuberculosis*", *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. gordonae*) marquées à l'ester d'acrinium. Cette méthode nécessite une culture suffisamment importante de mycobactéries, plusieurs voies ont cherché à augmenter rapidement la quantité d'ADN de l'échantillon clinique : utilisation d'une primoculture sur milieu liquide par le système BACTEC avant l'identification par souche permet de diminuer la durée d'identification mais la sensibilité reste limitée.

2.4.3. EN PRATIQUE

De façon schématique, lorsque le *M. tuberculosis* est suspecté, une identification par sonde Gen Probe des mycobactéries du complexe "tuberculosis" est effectuée. La différenciation est effectuée ensuite par un test au niacide; positif il signifie l'existence de *M. tuberculosis*, négatif on est en présence de *M. bovis* ou d'un BCG. Le *M. bovis* est identifié du BCG par un test à l'urée positif (cf figure 2). Lorsqu'une mycobactérie atypique est recherchée, après avoir éliminé une mycobactérie du groupe "tuberculosis", on emploie une sonde Gen Probe des *M. avium complexe*. Positif, ce test certifie la présence de *Mycobacterium avium complexe* (*M.A.C.*), la sonde du *M. avium* seule ou de *M. intracellulare* seule permet une identification plus précise du genre de la mycobactérie. Lorsque le test par sonde du *M. avium complexe* est négatif, on n'est en présence de mycobactérie atypique n'appartenant pas au groupe des *mycobacterium avium complexe*, on peut alors utiliser une sonde des *M. gordonae*. Si ce dernier test est à nouveau négatif, on se basera sur la classification de Ryon pour différencier notre mycobactérie atypique.

2.5. METHODE DE DETECTION MOLECULAIRE

La recherche de certaines espèces ou groupes d'espèces directement à partir de produits pathologiques a été mise au point depuis le début des années 1990. Des trousse diagnostiques commerciales sont apparues uniquement pour le complexe "tuberculosis". Par exemple, le principe de méthode PCR (Polymérase Chaine Réaction) est le suivant : après extraction de l'ADN du produit pathologique décontaminé et à partir d'amorces spécifiques, une séquence d'ADN est amplifiée à l'aide de nucléotide et d'une ADN polymérase thermostable (Tag polymérase). Le produit d'amplification est ensuite révélé par hybridation. Cette technique sensible a cependant montré des limites pour des prélèvements dont l'examen direct était négatif (sensibilité varie de 60 à 80%). A l'inverse des résultats faussement positifs (clinique et bactériologie standard négatives) ont été observés. L'amélioration notamment la simplification, la standardisation des techniques permettra probablement une plus large utilisation de cette méthode dans les diagnostics des infections à mycobactéries.

2.6. ETUDE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

Un antibiogramme est effectué systématiquement pour le *M.tuberculosis*, pour les mycobactéries atypiques il n'est pas pratiqué. Le but de l'antibiogramme est d'évaluer la proportion de mutants résistants et de la comparer à une porportion "critique " qui a été déterminée en étudiant un grand nombre de souches sauvages. Des coffrets complets commercialisés comprenant des tubes sans ~~et avec~~ antibiotiques (isonizide, rifampicine, éthambutol, streptomycine et pyrazinamide) permettent la réalisation de l'antibiogramme.

Ils peuvent également être effectués sur le système BACTEC en utilisant une méthode dérivée de la méthode des proportions. Cette méthode permet d'obtenir le résultat de la sensibilité aux antituberculeux en une dizaine de jours après la détection de la culture positive.

De telles méthodes nécessitent des règles de travail très strictes afin d'éviter toute contagion du personnel. Tous les prélèvements sont manipulés avec des gants ; la centrifugation est effectuée avec des tubes fermés dans des plots de centrifugeuses munies de capots , toute manipulation avec des pipettes munies de poire ou de système d'aspiration est prohibée. Ce sont des techniques lourdes, le traitement des prélèvements en série doit être effectué avec précision car il existe un risque de contamination croisée. Le système BACTEC doit être traité avec les produits radioactifs.

LES RESULTATS

IV.RESULTATS

1. DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

Pour dix huit de nos sujets, les examens n'ont retrouvé aucune mycobactérie (les résultats avec les dates des différents examens figurent sur le tableau IV).

Chez notre jeune patiente Erika des mycobactéries atypiques de type *M.avium* ont été mis en évidence sur plusieurs prélèvements.

Une tuberculose a été diagnostiquée chez Lionel.

2. L'OBSERVATION D'ERIKA

Erika est une enfant née en février 1986, suivie dans le service de pédiatrie pour une mucoviscidose.

La mucoviscidose a été suspectée quelques mois après sa naissance devant l'apparition d'épisodes infectieux respiratoires sévères. Elle a été confirmée par des tests de la sueur en avril et octobre 1986. Des valeurs de 106 Meq (milli-équivalents) de chlore ont alors été retrouvées .

Dans ces antécédents, sur le plan pulmonaire, elle a présenté des surinfections à *Haemophilus influenzae*, à Staphylocoques dorés et une infection chronique à *Aspergillus fumigatus*. Dès 1987, des cures d'antibiotiques trimestrielles par voie parentérale sont débutées pour prévenir les récurrences d'infections pulmonaires.

Aucune recherche de mycobactérie n'avait été pratiquée avant Mars 1993.

Elle avait été vaccinée par le BCG et le contrôle de l'IDR était positif. Les IDR aux sensitines n'ont pas été faites.

Un syndrome mixte à prédominance restrictive est confirmé par l'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) pratiquée en novembre 1992 : la capacité vitale fonctionnelle (CVF) est à 60% de la théorique, le volume expiratoire maximum seconde (VEMS) à 47% de la théorique, le débit expiratoire moyen (DEM) 25-75 à 36%, le Tiffeneau à 77%, et la pression capillaire en oxygène à 72 mm Hg (millimètre de mercure).

Génétiquement, une mutation homozygote delta F 508, delta F 508 est présente.

Sur le plan général l'indice de Shwachman-Kulczycki est de 70. Il existe une altération pancréatique.

Son traitement comporte une supplémentation pancréatique et vitaminique avec EUROBIOL, AROVIT, EUPHYNAL, UVESTEROL.

L'histoire de la maladie débute en 1992, où des infections respiratoires sévères apparaissaient avec une fréquence élevée, environ 1 fois par mois. Des staphylocoques dorés, de l'*haemophilus influenzae* et des streptocoques non hémolytiques étaient présents sur les examens cyto bactériologiques des crachats (ECBC), aucune recherche de mycobactéries n'avait été alors entreprise.

La radiographie pulmonaire se dégradait peu à peu. Avant 1992, une distension emphysémateuse bilatérale avec des opacités micronodulaires apparaissaient dans les deux champs. Puis, l'image s'est détériorée avec la présence de distension emphysémateuse diffuse rétrosternale, rétrocardiaque, une accentuation des trames bronchiques et des opacités micro et macronodulaires diffuses.

Sur le plan clinique, est apparue en mars 1993 une altération dans le développement pondéral avec un poids de moins 1/2 D.S. (dérivation standard), la taille de 117 cm (centimètres) restait dans la norme pour un âge de 7 ans. Depuis 3 à 4 mois une toux grasse se majorait, la fièvre oscillait pendant de nombreux jours autour de 38-39°C, l'auscultation restait sans particularité.

Sur la radio apparaissait une opacité alvéolaire systématisée du lobe supérieur droit. Un scanner thoracique du mois de mai 1993, visualisait au niveau du lobe supérieur droit une dilatation monoliforme et sacciforme des bronches avec de nombreuses impactions mucoïdes entraînant une atelectasie partielle des segments lobaires supérieurs. Au niveau du lobe moyen une dilatation bronchique était présente avec un épaississement pariétal bronchique mais sans atelectasie notable.

Sur le lobe inférieur droit existait toujours un épaississement des bronches avec une rétention alvéolaire des sécrétions dans le segment latérobasal. Sur le poumon gauche apparaissait une atelectasie partielle du segment apico-dorsal, des dilatations bronchiques au niveau du segment postéro-basal et des impactions mucoïdes étaient présentes sur le segment latéro-basal.

L'EFR de mars 1993 retrouvait une aggravation du syndrome mixte avec une CVF à 33%, un VEMS de 20%, un débit expiratoire moyen 25-75 à 16%, une Po₂ capillaire à 62 mm Hg.

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) du 8 mars 1993 révélait, outre du streptocoque non haemolytique et du staphylocoque doré, des *Mycobacterium avium*, tant retrouvés à l'examen direct que lors de la mise en culture sur le milieu de Loewenstein-Jensen. L'identification de la mycobactérie a été effectuée par sonde.

Un traitement antimycobactérien était alors débuté associant minocycline (MYNOCINE*) 1 gélule à 100 mg (milligrammes) par jour, clarithromycine (ZECLAR*) 2 comprimés à 250 mg par jour, clofazimine (LAMPRENE*) 1 gélule à 100 mg toutes les 48 heures, pendant un mois. La cycline a du être interrompue en raison de problèmes dentaires, remplacée par une fluoroquinolone (OFLOCET*), elle-même arrêtée après l'apparition de phénomène allergique. Le 2 avril, on initiait un nouveau traitement pour une durée de 4 mois et demi avec clofazimine (LAMPRENE*) 1 gélule à 100 mg par jour, clarithromycine (ZECLAR*) 3 comprimés à 250 mg par jour, éthambutol (MYAMBUTOL*) 1 comprimé à 400 mg les jours pairs et 1/2 les jours impairs, rifabutine (ANSATIPINE*) 150 mg 1 par jour.

Sous traitement, l'évolution clinique était satisfaisante, avec amélioration de l'état général, atténuation de la symptomatologie pulmonaire et espacement des épisodes fébriles.

Sur le plan bactériologique, les cultures étaient positives à *M. avium* jusqu'au 27 avril . Un autre germe s'est implanté de façon chronique à partir du mois de juin le *Pseudomonas aeruginosa* malgré des cures répétées de ciprofloxacine (CIFLOX), ticarcilline et acide clavulanique (CLAVENTIN), tobramycine (NEBCINE).

EN RESUME: Plusieurs mois avant la découverte de l'infection à mycobactérie, Erika présentait des épisodes d'infections pulmonaires très fréquents, son état général se dégradait peu à peu avec apparition d'amaigrissement, d'un train fébrile persistant, d'une détérioration de la radio pulmonaire avec apparition d'une opacité alvéolaire systématisée du lobe supérieur droit. Sur l'E.F.R. le syndrome mixte s'aggravait. Toutes ces manifestations ont pu alors être expliquées par l'infection à *Mycobacterium avium* et améliorées par son traitement spécifique.

3. L'OBSERVATION DE LIONEL

Lionel est né le 24 février 1971. C'est à l'âge de 5 ans devant un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë que le diagnostic de mucoviscidose a été suspecté, confirmé par un test de la sueur positif. L'analyse génétique retrouve une mutation hétérozygote delta F508 et indéterminée. Le BCG pratiqué en 1973, est contrôlé positif à l'âge de 7 ans. Lionel présente une atteinte pulmonaire et pancréatique. Son traitement comporte: ALIPASE, MUCICLAR, ALVITYL, EUPHYNAL, une antibiothérapie antistaphylococcique intermittente.

De 1977 à 1981, il présente deux surinfections bronchiques à staphylocoques et une polypose nasale. Lors de l'analyse de ces polypes des bacilles pyocyaniques ont été découverts chez Lionel pour la première fois.

En 1984, deux infections pulmonaires à staphylocoques et à pyocyaniques se sont déclarées.

De 1984 à 1992, une à deux fois par an il présente des surinfections bronchiques au cours desquelles des staphylocoques dorés et des *haemophilus influenzae* sont retrouvés sur les LBA.

En Mars 1993, son poids est stable à 60 kg (kilogrammes), sa taille est de 163 cm, son état clinique est très satisfaisant. L'indice de Shwachman-Kulczycki est de 90. La radio pulmonaire révèle une distension parenchymateuse, avec accentuation des travées péribronchiques, des opacités micronodulaires sans foyer systématisé.

Il n'existe pas d'aggravation de ces images par rapport aux radiographies de 1991. L'EFR retrouve un syndrome obstructif modéré, avec une capacité vitale fonctionnelle à 99%, un VEMS à 82%, un DEM 25-75 à 52 %, une pression capillaire en oxygène à 80 mm Hg.

En novembre 1993, il revient pour une visite systématique. Son état général est très satisfaisant avec un poids de 61kg, il pratique des sports variés comme la boxe, la natation, le football. Il mène une vie normale et ne présente aucune symptomatologie fonctionnelle. L'examen clinique est sans particularité. Au cours du bilan systématique, les examens suivants sont effectués:

- une radiographie pulmonaire : l'image péribronchique est accentuée, quelques opacités micronodulaires sont visualisées ainsi qu'un emphysème modéré mais il n'existe ni infiltrat, ni excavation, ni adénopathie.

- l'intra dermo réaction (IDR) à la tuberculine est positive.

- l'IDR aux sensitines n'est pas pratiquée

- l'EFR n'est pas refaite.

- un LBA retrouve des *Haemophilus influenzae*, des Staphylocoques dorés; la recherche de mycobactérie est demandée. Cet examen n'avait pas été effectué auparavant. A l'examen direct aucun BAAR n'est visualisé. Par contre, la culture sur milieu de Loewenstein-Jensen révèle des mycobactéries de type *M.tuberculosis*. Un autre examen bactériologique demandé le 7 décembre 93 confirme ce résultat sur les cultures. L'antibiogramme retrouve un *M.tuberculosis* sensible à tous les antituberculeux classiques: isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide.

Un traitement antituberculeux est débuté en décembre 93 pour une durée de 6 mois. Il associe isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide pendant 3 mois puis isoniazide, rifampicine seuls 3 mois supplémentaires.

L'évolution clinique est sans particularité. Son bon état général s'est maintenu pendant toute la durée du traitement. Aucune anomalie respiratoire n'est apparue. La radiographie thoracique ne s'est pas modifiée.

L'analyse bactériologique retrouve des cultures positives jusqu'au 6 janvier 1994. Puis deux mois après le début du traitement les cultures reviennent négatives. Les examens bactériologiques n'ont pas retrouvé de flore bronchique modifiée, la recherche de mycobactérie est, depuis, restée négative.

EN RESUME: Lionel est un patient atteint de mucoviscidose, dont le développement staturo pondéral était très satisfaisant et dont l'état clinique ne laissait présager aucune infection broncho-pulmonaire, chez qui l'on a découvert, lors d'une recherche systématique de mycobactérie, une tuberculose.

COMMENTAIRES

V. COMMENTAIRES

1. GENERALITES SUR LES MYCOBACTERIES

Les mycobactéries appartiennent à une vaste famille celle des *mycobacteriaceae* comportant un seul genre : le *Mycobacterium*.

Ce sont des bacilles acapsulés asporulés non mis en évidence par la coloration de Gram. La première étape du diagnostic consiste à mettre en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants : les BAAR.

Les mycobactéries se divisent en plusieurs espèces :

- une pathogène obligatoire, strictement humaine, mais pouvant infecter des animaux vivants aux côtés de l'homme (chien , chat): c'est le *Mycobactérium tuberculosis* appelée bacille de Koch ou B.K: agent de tuberculose humaine.

- une pathogène obligatoire et strictement humaine: le *Mycobacterium leprae* appelé aussi bacille de Hansen: agent de la lèpre. Nous ne détaillerons pas le bacille de la lèpre car aucune publication n'a fait part d'infection par le bacille de la lèpre au cours de la mucoviscidose.

- une pathogène obligatoire pour les animaux pouvant infecter l'homme : le *Mycobacterium bovis*, agent de la tuberculose bovine.

- et de nombreuses espèces saprophytes ou commensales dites mycobactéries atypiques: responsables d'infections humaines opportunistes.

2. MODE DE TRANSMISSION ET CLINIQUE

2.1. MODE DE TRANSMISSION

2.1.1. DE LA TUBERCULOSE

(30, 36, 37)

La transmission est aérienne par l'intermédiaire de fines gouttelettes contenant des mycobactéries et émises par les sujets contaminés.

Après inhalation le B.K. se dépose dans l'alvéole; il est phagocyté par les macrophages à l'intérieure desquels il peut survivre. Le macrophage expose à sa surface les antigènes mycobactériens qui vont attirer et stimuler les lymphocytes T. Ces lymphocytes T à leur tour attirent d'autres macrophages , la réponse immunitaire est ainsi déclenchée .

Après contamination pulmonaire, les bactéries se multiplient, deux cas peuvent alors survenir:

- si la multiplication est peu importante, un processus inflammatoire non spécifique apparaît avec des cellules épithélioïdes, géantes et lymphocytaires : c'est la primo-infection latente. La maladie bénigne va évoluer vers la guérison et la disparition des bacilles.

- si la prolifération bacillaire est plus importante, une lésion de type exsudatif se forme avec présence de macrophages et de polynucléaires, associée à une nécrose solide de couleur blanchâtre: le caséum. A ce stade l'évolution est soit favorable avec encapsulement du caséum et tendance à l'autostérilisation spontanée, soit défavorable avec ramollissement du caséum et diffusion bacillaire.

5.2.1.2. DES MYCOBACTERIES

(7, 9,15, 25, 26)

Les mycobactéries comme *M. avium* , *M.intracellulare*, *M.scroflaceum*, *M.gordonae*, *M.fortitum*, *M.chelonei*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, sont retrouvées dans l'environnement comme le sol, l'eau (des piscines, des aquariums, de distribution), certaines peuvent être présentes dans les aérosols naturels. Elles peuvent être rencontrées chez certaines espèces animales comme les primates (*M.simiae*), les animaux domestiques (*M.fortitutum* , *M.chelonei*), le bétail (*M.avium* , *M.kansasii*), les oiseaux

(*M. avium intracellulare*), les poissons ou autres animaux marins (*M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*). L'homme s'infecte à partir de ce réservoir environnemental ou animalier. Cependant, les mycobactéries ne deviennent pathogènes que dans trois circonstances; premièrement lors d'une introduction accidentelle dans l'organisme soit par une plaie de la main en manipulant un aquarium (*M. marinum*, *M. chelonae*), soit par voie iatrogène lors d'une mésothérapie (15) ou d'une petite chirurgie avec des instruments mal stérilisés (*M. avium*); deuxièmement sur des lésions pulmonaires pré-existantes : dilatation des bronches, séquelles de tuberculose, poumon radique, mucoviscidose (9), troisièmement, lors d'une immunodépression générale. Les mycobactérioses sont généralement rencontrées 9 fois sur 10 chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (9).

Les mycobactéries ne sont pas toutes pathogènes pour l'homme et selon leurs espèces, elles ont des organes de prédilection différents: les atteintes pulmonaires sont plutôt le fait de *M. kansasii*, *M. complexe avium*, *M. xenopi*, *M. malnoense*, *M. szulgai*, les atteintes ganglionnaires se rencontrent surtout avec *M. srofulaceum*, et les atteintes cutanées ou ostéoarticulaires avec *M. marinum* et *M. ulcéraans* (cf tableau V).

La physiopathologie des infections par mycobactéries est peu connue. De nombreuses observations suggèrent qu'elles peuvent survivre dans l'organisme dans un état saprophyte pendant de longues périodes sans induire d'infection (25). La faible proportion de mycobactérioses cliniquement démontrées par rapport aux isolement de mycobactéries dans les expectorations peut être en faveur du caractère saprophyte .

La colonisation de l'arbre respiratoire (25) sera d'autant plus prolongée et éventuellement intense que les mécanismes de clairance mucociliaire seront altérés par une maladie pulmonaire préexistante. Certaines mycobactéries atypiques semblent se comporter comme des bacilles tuberculeux de virulence atténuée. Par exemple, après avoir été ingérés par les macrophages le *M. avium* résiste à l'activité de ces phagocytes en inhibant le processus de fusion phagolysosomiale. Les lésions histologiques observées dans les atteintes à *M. avium intra cellulaire* et *M. tuberculosis* sont superposables.

Dans un organisme sain, la mycobactérie atypique est phagocytée par les macrophages avec l'aide des cellules T spécifiques en fonction de la virulence du bacille et de l'importance de l'inoculum. Plusieurs constations laissent entrevoir le rôle important jouer par ces cellules T : la fréquence des formes disséminées chez des patients ayant un syndrome d'immunodéficience acquise, l'hypersensibilité retardée à des

antigènes spécifiques (sensitines) produits à partir de souches de mycobactéries infectantes est constatée lors de certaines mycobactérioses. De plus des contacts répétés avec des mycobactéries atypiques semblent conférer une certaine immunité vis à vis du "M. tuberculosis."

2.2. CLINIQUE

2.2.1. DE LA TUBERCULOSE (36, 16).

Nous ne ferons ici que rappeler brièvement quelques caractéristiques cliniques de la tuberculose. En général un faisceau d'arguments permet de suspecter une tuberculose : fébricule, sueurs nocturnes, toux tenace sèche, expectoration prolongée, hémoptysie, dyspnée, syndrome fébrile prolongé. La notion de contagion est alors à rechercher. Parfois le diagnostic est évoqué lors d'une radiographie pulmonaire ou lors d'une complication comme une pleurésie, un pneumothorax. L'étude du contexte clinique est indispensable et les facteurs de risque favorisant le développement de la tuberculose sont nombreux (36) comme des conditions sociales économiques défavorables et l'éthylisme. Les immigrés sont plus exposés soit parce qu'ils viennent d'un pays à risque soit parce qu'ils vivent au milieu d'une certaine promiscuité. Les diabétiques, les insuffisants rénaux, les sujets gastrectomisés (36) sont une population à risque ainsi que des patients sous traitements immuno-supresseurs.

De nombreuses formes cliniques existent. La miliaire tuberculeuse survient lors d'infection grave chez le jeune enfant ou chez un patient immunodéprimé. Le foyer de primo infection tuberculeux est le point de départ de la dissémination par voie hématogène ou bronchique. Sur le plan clinique, les manifestations sont progressives avec altération de l'état général (A.E.G.) , fébricule persistant plus rarement brutal avec fièvre élevée. La dyspnée peut être au premier plan avec toux , hémoptysies .Des râles crépitants ,ou des signes de pleurésie sont parfois décelés à l'auscultation. L'aspect de miliaire sur la radiographie pulmonaire est très évocateur.

Le tuberculome se traduit par une opacité ronde intra parenchymateuse sur la radio pulmonaire, souvent les patients sont peu symptomatiques, l'examen bactériologique à partir d'un ECBC ou d'un LBA n'est pas toujours positif. Le diagnostic est alors fait par la fibroscopie ou par l'anatomopathologie.

La pneumonie tuberculeuse se traduit par une pneumonie franche lobaire aiguë avec A.E.G et la radio pulmonaire retrouve une opacité systématisée siégeant le plus souvent au niveau du lobe supérieur, avec parfois un aspect en aile d'oiseau.

2.2.2. DES MYCOBACTERIOSES (3, 4, 9, 25, 23)

Les infections apparaissent généralement sur des poumons préalablement pathologiques (9,25): séquelles de tuberculose, lésions de pneumoconiose, poumons radiques, mucoviscidose .

La symptomatologie évolue à bas bruit (3,4,9,25) avec une toux peu productive (présente dans 75% des cas) ,parfois hémoptoïque. Initialement, la dyspnée est attribuée à la pathologie sous-jacente alors que tardivement l'insuffisance respiratoire provoquée par la mycobactériose peut devenir une cause de mortalité. Les signes généraux sont minimales, la fièvre est peu élevée, l'amaigrissement modéré, les sueurs lorsqu'elles sont présentes sont essentiellement nocturnes. Le plus fréquemment, aucun signe particulier n'est retrouvé à l'auscultation.

La radiographie pulmonaire peut être évocatrice de tuberculose avec des aspects nodulaires. Il est difficile de distinguer sur la radiographie des lésions de tuberculose et des lésions de mycobactérioses. Christensen et coll (9) ont comparé

radiologiquement des séries de tuberculoses à d'importantes séries de pneumopathies à *M.kansasii* et *M.avium* sans obtenir de signe distinctif particulier.

Il existe d'autres localisations des mycobactérioses. Des atteintes ganglionnaires préférentiellement localisées en périphérie touche surtout l'enfant, les ganglions sont inflammatoires douloureux à la palpation, une fébricule est parfois présente. La biopsie fait le diagnostic. Des atteintes cutanées secondaires à des coupures ou à des injections iatrogènes prennent un aspect de nodules inflammatoires intra dermiques se fistulisant facilement (5). Des atteintes péri-articulaires dues à des infiltrations iatrogènes peuvent exister lorsque les règles de stérilisation ne sont pas respectées. Les formes disséminées sont décrites chez des sujets immuno-déprimés par le virus de l'immunodéficience humaine. Le *M.avium* en est le plus souvent responsable. Les manifestations cliniques sont multiples et variées. En plus des signes généraux (fébricule, amaigrissement, asthénie) une symptomatologie pulmonaire, cutanée, abdominale peut être au premier plan. Tous les organes peuvent être envahis ou comprimés par des adénopathies voisines. La bactériologie fait le diagnostic.

3. DISCUSSION

La contamination de Lionel s'est faite probablement auprès de son entourage dans un contexte familial ou professionnel mais la recherche de contagage est revenue négative. La contamination iatrogène par fibroscopie peut être exclue car il n'a pas eu de fibroscopie les mois précédents la découverte de la maladie .

Erika infectée par une mycobactérie atypique a pu être contaminée de multiples façons. L'eau du robinet en est parfois un réservoir. Différents travaux ont corroborés cette hypothèse. Fordham von reyn (8) a retrouvé 30% des prélèvements des eaux du robinet de New York contaminées par *M. avium*. Des malades mucoviscidosiques ont été contaminés à partir d'un bassin d'hydrothérapie selon l'étude de Lichtenstein (17), parfois c'est un réservoir d'eau de douche qui est à l'origine de contamination par *M. kansasii* (25). Des infections pulmonaires par *M. avium* chez des jeunes femmes non immunodéprimées et sans antécédents pulmonaires peut être expliquée par ce mode de contamination (8). La transmission interhumaine est également à envisager. Onstad (21) met en évidence au sein de 2 familles le *M. kansasii* , chez l'une c'est le père et le fils qui sont atteints, chez l'autre ce sont les 2 époux. De même, Wolinski (34) a trouvé une souche identique de *M. intracellulare* à l'autopsie du poumon du père et quelques années plus tard sur les prélèvements bronchiques du fils. Mais aucune mycobactériose n'a été décrite

dans l'entourage proche d'Erika. Les aliments eux-même peuvent être contaminés, des mycobactéries atypiques sont retrouvées dans certains végétaux et chez des animaux comme le bétail, les oiseaux, certains poissons. La voie iatrogène ne peut pas totalement être exclue chez des patients très médicalisés et bénéficiant de fibroscopie. Mais des études comme celle de Kilby (13) semble rejeter cette hypothèse puisque sur 17 patients infectés seulement 6 avaient eu une fibroscopie et de nombreux patients mucoviscidosiques non infectés avaient bénéficié à maintes reprises d'endoscopies pulmonaires.

Au cours de notre étude comprenant 20 patients nous retrouvons deux patients infectés par des mycobatéries très distinctes, Lionel présentant une tuberculose et Erika ayant une infection à mycobactéries atypiques. La prévalence de 10 % de patients infectés par des mycobactéries diverses et la prévalence de 5% de patients infectés par une tuberculose ou par une mycobactérie atypique ne peuvent être pris en compte car ces taux ne sont pas statistiquement significatifs. Notre population est trop réduite pour pouvoir valider de tels chiffres. Aucune étude ne montre de recrudescence de la tuberculose au cours de la mucoviscidose, le taux de contamination par le bacille de Koch parait identique à celui de la population saine.

La fréquence des infections à mycobactéries atypiques est variable selon les études. Kilby et *al.*(13) au cours de leur étude effectuée en Caroline du Nord sur 87 patients révèle 17 patients avec des cultures positives aux mycobactéries atypiques sans retrouver de *M.tuberculosis*, l'incidence mycobactéries atypiques est élevée avec un taux de 19,5%. Selon les études, ces chiffres varient. Dans l'étude de Wood et coll. (35) 3 patients sur 700 sont infectés (0,4%). Kilby et coll. (13) retrouve des mycobactéries atypiques chez 17 patients sur 87 étudiés soit un taux de 19,5% , et Aitken (1) comptabilise 8 patients porteurs de mycobactéries atypiques sur 64 étudiés(soit un taux de 12,5 %) tandis que Bauxerbaum et coll. (2) en dénombrent 7 sur 430 (1,7%). Au cours de la première partie de leur étude Hjelt et *al.* (10) retrouvaient chez 1,6% de leur patients des mycobactéries atypiques : sur 185 patients étudiés, à partir de 3 ECBC recherchés sur une période de 3 mois 2 patients avaient des *M. avium* et un avait un *M. chelonae*, après poursuite de leur étude sur 4 années supplémentaires l'incidence est alors passée à 3,7 : 4 patients supplémentaires présentés des *M. chelonae*. L'incidence élevée dans l'étude de Kilby et coll. et de Aitken et coll. peut éventuellement s'expliquer par la population étudiée dont l'âge est élevé. L'âge de la population étudiée par Kilby s'étend de 18 à 64 ans avec une moyenne de 28 ans et celle étudiée par Aitken va de 17 à 50 ans (cf tableau VI).

Un certain nombre de circonstances semble favoriser cette infection dont l'âge. Avec le temps, le risque d'exposition est plus élevé, la quantité de mycobactéries en contact avec les bronches est plus importante et donc la fréquence des infections peut augmenter. Avec l'allongement de l'espérance de vie, apparaît au cours des années une aggravation progressive de la maladie, et la survenue de ses complications comme le diabète, la dénutrition qui eux même peuvent faciliter l'infection. L'hypothèse d'une modification biochimique lors de la progression de la mucoviscidose a été émise (11), avec apparition d'un déficit en acide gras essentiel qui pourrait favoriser le développement des mycobactérioses pulmonaires. Statistiquement, le diabète est un facteur privilégiant l'apparition de mycobactériose (13) comme le déficit nutritionnel rencontré au cours de la mucoviscidose. L'immunodépression induite par le diabète et la dénutrition peut en être une des explications. Les femmes paraissent plus exposées que les hommes (13). Si l'on associe l'étude de Kilby et de Hjelte et de Aitken, on retrouve 20 femmes contaminées pour une population totale atteinte d'infections à mycobactérie de 30 patients. Le type de mutation génétique peut influencer la survenue d'infection sans qu'aucune explication ne soit décrite à ce jour. Les infections apparaissent plus communément lors de mutations non delta F 508 (13).

Selon les situations géographiques le type de mycobactéries peut varier. Par exemple, le *M. avium complexe* est fréquemment rencontré dans le Sud-Est des Etats-Unis où Kilby trouve parmi ses patients atteints 70% de *M. avium* (13). Alors que les *M. kansasii* prédominent dans le "midwest". Les *M. xenopi* très peu isolées aux Etats Unis, sont fréquemment retrouvées en Europe de l'Est (9).

Différents facteurs iatrogènes peuvent favoriser la colonisation pulmonaire par les mycobactéries. La corticothérapie à forte dose responsable d'immunossuppression favorise ces infections alors qu'à faible dose elle est sans effet (13,1). La transmission au cours des fibroscopies est peu probable (13).

Quelques biais existent pouvant sous estimés ces infections à mycobactéries. Un phénomène de liquéfaction apparaît parfois sur les milieux de culture empêchant la culture et donc de l'identification de la mycobactérie (28). Ce n'est pas une contamination classique par des champignons, par exemple, mais c'est une liquéfaction du milieu de culture rendant impossible le développement de la bactérie. Le plus souvent ce phénomène existe au cours de mise en culture de crachats de patients mucoviscidosiques et exceptionnellement chez d'autres sujets. Les fréquences plus élevées peuvent s'expliquer par une recherche plus systématique de ces infections, ou par des techniques de détection plus fiables, ou bien dans certaines études à une augmentation de l'espérance de vie des patients.

Les variations des taux de ces mycobactérioses au cours des différentes études sont assez surprenantes peut-être sont-elles dues au mode d'études qui s'étendent sur des périodes plus ou moins longues, ou aux différentes techniques d'identification des mycobactéries, ou bien existe-t-il une source contamination commune à un groupe de patients comme l'eau du robinet ?

Un des points indispensables est de bien faire la différence entre une infection proprement dite et une simple colonisation. La découverte de *M. tuberculosis* est toujours synonyme d'infection car il s'agit d'un germe pathogène obligatoire. Pour les mycobactéries atypiques, non pathogènes obligatoires, la distinction entre colonisation et infection doit être faite. Elle est très difficile dans le cadre de la mucoviscidose. L'apparition d'une détérioration clinique avec toux chronique, perte de poids, hémoptysies peut être due soit à une aggravation de la mucoviscidose, soit à une infection à n'importe quel germe (bactéries, champignons, virus). L'American Thoracic Society (1,11) recommande comme critères d'infection à mycobactéries atypiques : l'apparition de nouveaux signes radiologiques (des opacités asymétriques ou une ou des cavités ou des infiltrations) ne pouvant être expliqués par d'autres pathologies, de plus sur le plan bactériologique, on doit retrouver des BAAR de même caractéristique sur au moins deux sécrétions bronchiques, et ou une culture positive, associée à l'absence d'amélioration après une toilette bronchique. Wallace (30) et Papillon (22) suggèrent pour le diagnostic d'infection : l'isolement à plusieurs reprises de

la même mycobactérie dans les produits biologiques sauf lorsqu'il s'agit d'un foyer fermé et un nombre élevé de colonies de mycobactéries (au minimum 20 par tubes). Pour Kilby et coll. (13), il faut répéter l'isolement des mycobactéries, l'infection sera d'autant plus suspectée que l'on aura des modifications radiologiques et une absence d'amélioration sous traitement habituel classique. Un traitement contre les mycobactéries devra alors être débuté. Le diagnostic n'est pas fait sur la clinique seulement mais devant l'association d'un faisceau d'arguments bactériologiques, radiologiques et cliniques. La colonisation par les mycobactéries atypiques se traduit par la découverte isolée d'une mycobactérie sans manifestation clinique. Elle ne nécessite aucun traitement.

La symptomatologie est très variable aucun symptôme ne peut être apparent comme c'est le cas pour Lionel. Dans le cadre de la tuberculose, les manifestations seraient certainement apparues quelques semaines ou mois plus tard avec fièvre, altération de l'état général, l'accentuation de la toux ou l'apparition d'une hémoptysie éventuelle mais la découverte à un moment asymptomatique a permis un traitement plus précoce. Pour Erika, le diagnostic a été trouvé lors l'aggravation de l'état général avec amaigrissement, asthénie, fièvre et majoration de la toux. Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que le diagnostic clinique des mycobactériose ou de la tuberculose est très délicat. En dehors, de quelques patients asymptomatiques où seuls les examens bactériologiques systématiques orientent vers ce type d'infection, les signes cliniques sont peu évocateurs

et fréquemment confondus avec une détérioration de la mucoviscidose ou avec une surinfection bactérienne ou fongique. Smith (28), Hjelte (11), Kilby (13) décrivent l'apparition plus ou moins rapide en quelques semaines ou mois de signes généraux avec amaigrissement, recrudescence de la toux et des expectorations, survenue d'hémoptysies, de fébricule, de sueurs nocturnes. Un pneumothorax spontané peut en être la seule manifestation. Les sueurs nocturnes souvent provoquées par *M. avium* et *M. fortuitum* orientent vers le diagnostic (cf tableau VII).

En général, lorsque le diagnostic est posé et le traitement correctement conduit, les patients guérissent de leur infection. Cette infection peut être mortelle, lorsqu'elle est méconnue ou lorsque le traitement n'est pas toléré par le patient. Le diagnostic est alors fait par la nécropsie devant l'existence de lésions granulomateuses et la présence de mycobactéries.

L'imagerie apporte peu au diagnostic. Aucun signe radiologique évocateur a été vu sur les clichés thoraciques de Lionel. Alors qu'Erika présente une image altérée avec une opacité alvéolaire systématisée sur le lobe supérieur droit. De nouveau, il est très difficile d'évoquer le diagnostic d'infection mycobactérienne sur des images radiographiques déjà remaniées par la mucoviscidose. La plupart des auteurs reconnaissent la difficulté de suspecter cette pathologie sur des clichés pulmonaires de malades atteints de mucoviscidose (2, 28). Tous sont à peu près d'accord pour affirmer que les lésions siègent

majoritairement au niveau des lobes supérieurs des poumons. Pour Moissenet (19) dans 88% des cas on retrouve des infiltrats du lobe supérieur, le plus souvent de façon bilatérale. Pour Jarry et coll. (12), l'aspect radiologique prédominant est celui de nodules pulmonaires bilatéraux, en général diffus et de petites tailles. Un aspect réticulonodulaire sur un cliché thoracique de patient atteint de mucoviscidose est très évocateur de l'infection à *M. chelonae abscessus* selon Wallace (31).

L'épreuve fonctionnelle respiratoire peut-elle nous faire suspecter le diagnostic de tuberculose ou de mycobactériose? Erika, au moment de la découverte de l'infection, présente une aggravation du syndrome mixte par rapport aux dernières EFR d'octobre 1992. Lionel asymptotique lors du diagnostic de tuberculose n'a pas eu d'EFR. Différentes études donnent des résultats très discordants. Chez des patients infectés par des mycobactéries atypiques, Aitken et al. (1) retrouvent une stabilité de la capacité vitale fonctionnelle (CVF), alors que Hjelt et al. (10) constatent une altération de la CVF chez 2 (soit le tiers) des patients infectés et Hjelt L. et coll. (11) comptabilisant les infections à mycobactéries atypiques et à *M. tuberculosis* retrouvent chez tous leurs patients un déclin de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) et du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avec une amélioration de ces tests après traitement de l'infection. L'aggravation des tests fonctionnels respiratoires lors de l'infection semble très inconstant. Cet examen complémentaire normal ne doit pas nous faire réfuter le diagnostic.

Des tests cutanés à la tuberculine, mais aussi à des extraits antigéniques de *M.avium*, de *M.chelonae*, de *M.intracellulare*, de *M.scrofulaceum* sont peu contributifs au diagnostic. Mulherin et al. (20) ont examiné 43 patients mucoviscidosiques de l'hôpital Saint Vincent à Dublin, et ont testé des IDR à 4 antigènes différents *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.bovis*, *M.kansasii* sur des patients atteints de mucoviscidose et sur un groupe témoin. Ils constatent une absence de réponse significative aux IDR entre le groupe des patients et le groupe témoin. L'anergie est plus fréquente chez les patients sous corticothérapie, alors que les réponses sont similaires chez les patients sans corticothérapie et chez les sujets du groupe témoin. L'anergie est probablement due à la prise de corticoïde, ou à la sévérité de la pathologie (conduisant à une dénutrition et diminuant la réaction à immunité cellulaire) ou aux deux. Les réactions croisées sont nombreuses puisque 61 % des patients ont réagi à plus d'un antigène et dans le groupe témoin 69% ont eu plusieurs IDR positives. L'IDR ne permet pas d'orienter vers le type de mycobactérie, dans cette étude l'examen bactériologique a retrouvé chez un seul patient une mycobactérie (*M.avium intracellulaire*) et ce patient a réagi aux 4 IDR.

En 1992, Kilby (13) sur une population de 87 mucoviscidosiques en avait comptabilisés 17 infectés par des mycobactéries atypiques sans retrouver de patient atteint de tuberculose. Une anergie à la tuberculine était constatée chez tous ces patients au moment de l'isolement des mycobactéries. Une allergie est apparue chez un seul patient après le début du

traitement. La corticothérapie ne semble pas responsable de cette anergie : un patient était sous corticothérapie avant l'isolement des BAAR, et 4 l'ont été au moment du diagnostic.

Hjelt K. et *al.* en scandinavie (10) ont étudié les résultats des IDR à la tuberculine et à des extraits antigéniques de *M.cheloniae*, de *M.scrofulaceum*, de *M.avium*, de *M. intracellulare* chez un groupe de patients mucoviscidosiques non vaccinés par le BCG à un autre groupe antérieurement vacciné puis les a comparé à un groupe de sujets sains vaccinés et non vaccinés. Le nombre d'IDR positive est proportionnellement identique entre groupe de patients non vaccinés et le groupe témoin non vacciné. L'état clinique des patients non vaccinés ayant une anergie ne varie pas de ceux présentant une allergie. Et si l'on se base sur les résultats des différents IDR, les patients atteints de mucoviscidose ne présentent pas de prédisposition aux infections à mycobactéries atypiques. Hjelt (10) constate une fréquence plus élevée des tests positifs lorsqu'il existe une infection chronique à *Pseudomonas*. La fréquence des IDR aux sensitines et à la tuberculine positives chez les patients vaccinés est plus élevée que chez les non vaccinés mais identique au groupe témoin vacciné.

Pour Smith et *al.*, les IDR à la tuberculine et aux sensitines n'ont pas de réelle signification. Ils ont testé des IDR à la tuberculine, et aux extraits antigéniques de *M.chelonei*, et de *M. fortitum*. Sur ces 7 patients infectés (3 à *M.tuberculosis*, 1 à *M.chelonei*, 1 à *M.fortitum*, et 1 à une mycobactérie non déterminée). Il retrouve un test cutané à la tuberculine positif

chez le patient infecté par une mycobactérie non identifiée et un test positif aux extraits antigéniques de *M.chelonei* chez le sujet infecté par *M.chelonei*. Tous les autres présentent une anergie.

Au total, tous les auteurs semblent d'accord pour affirmer qu'il existe de nombreuses réactions croisées entre les divers extraits antigéniques. La valeur prédictive de ces tests est très faible pour identifier un sujet infecté.

L'examen bactériologique reste toujours le test de choix pour rechercher les infections par mycobactéries .

CONCLUSION

CONCLUSION

Notre étude a porté sur un nombre restreint de patients. En comparant nos résultats avec ceux de la littérature, l'incidence de contamination par les mycobactéries apparaît non négligeable avec des chiffres variant de 0,1 à 19,5%, alors que l'incidence de la tuberculose n'est pas augmenté par rapport à la population saine. Aucun signe clinique ou paraclinique n'est spécifique de ces infections. Il est donc indispensable d'y songer devant toute fièvre persistante, devant une altération de l'état général, des sueurs nocturnes, une accentuation de la toux, une majoration de l'expectoration non expliquées par des germes plus couramment rencontrés comme le *staphylococcus auréus*, l'*haemophilus influenzae*, le *pseudomonas aeruginosa*.

La prévention de la tuberculose reste toujours la vaccination par le BCG et ne doit pas être oubliée chez ces patients déjà fragilisés par leur maladie. Peut-on envisager une prophylaxie contre les mycobactérioses comme elle existe lors de l'infection par le VIH? De nos jours, elle paraît peu probable, la

compliance et la tolérance de ce traitement vis à vis de cette infection dont l'incidence est encore mal déterminée serait difficile chez des patients déjà polymédicamentés. Actuellement, il faut donc y penser devant toutes manifestations cliniques non expliquées et une recherche annuelle de BAAR chez nos patients lors d'un ECBC de contrôle est souhaitable.

TABLEAUX

TABLEAU I

NOMBRE	PRENOM	SEXE	LIEU NAISSAN CE	LIEU NAISSAN HABITAT	DATE NAISSAN CE	MUTATION	MUTATION	SHWACH -MAN KULZY- SCI	TAIEMENT PAR CORTICOIDE
1	FA	F	87000	87520	17/11/1968	F 508	F 508	75	non
2	SA	M	87000	87220	16/09/1970	F 508	R 553 X	35	non
3	LI	M	13000	87280	24/02/1971	F 508	N.I.	80	non
4	XA	M	87000	87220	21/08/1972	F 508	N.I.	65	non
5	ST	F	16000	16260	05/02/1972	F 508	F 508	70	non
6	NA	F	16000	16000	04/12/1976	N.I.	N.I.	95	non
7	BR	M	36200	36200	14/03/1977	F 508	F 508	55	non
8	ES	F	24000	24160	14/08/1979	N.I.	N.I.	85	non
9	VI	M	19000	19000	25/09/1982	F 508	F 508	80	non
10	CH	F	87000	15000	31/12/1983	F 508	N.I.	70	non
11	FA	M		19270	16/05/1983	F 508	F 508	90	non
12	FA	F	87000	87100	08/08/1984	F 508	N.I.	65	non
13	CE	F	23000	23000	07/07/1985	F 508	F 508	85	non
14	ER	F	87000	74000	21/02/1986	F 508	F 508	70	non
15	RO	M	64100	36200	10/02/1987	F 508	F 508	80	non
16	VAN	F	24330	24000	30/04/1987	F 508	F 508	85	non
17	CE	F	87000	87000	14/08/1988	F 508	F 508	95	non
18	HA	F	24390	33000	27/05/1988	F 508	F 508	85	non
19	AL	M	87000	87000	31/05/1989	F 508	F 508	90	non
20	AR	M	87400	37000	24/01/1991	F 508	F 508	70	non

Caractéristiques des patients étudiés

Tableau II

	<i>M. Tuberculosis</i>	<i>M. Africanum</i>	<i>M. Bovis</i>	<i>B. C. G</i>
NIACINE	+	*/-	-	-
CATALASE 20 °C	+	+	+	+
CATALASE 68°C	-	-	-	-
NITRATES	+	*/-	-	-
PAS 1 mg/l	S	S	S	S
INH à 0.2mg/l	S	S	S	S
TCH à 2mg/l	R	S	S	S
Tb 1 à 10 mg/l	S	S	S	R
Pyrazinamide 40mg/l	S	S	R	R
Cyclosérine à 20mg/l	S	S	S	R

Caractéristiques des différentes mycobactéries du groupe "tuberculosis"

Tableau III

Groupe de Runyon	Potentiellement pathogènes	non potentiellement pathogènes
I Photochromogènes	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i>	
II Scotochromogènes	<i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. srofulaceum</i>	<i>M. gordonae</i> <i>M. flavescens</i>
III Non photochromogènes	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. ulcerans</i>	<i>Complexe terrae</i> <i>M. gastri</i>
IV Croissance rapide	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>	<i>C. vaccae-aurum</i> <i>M. phlei</i> <i>M. smegmatis</i>

Classification des principales mycobactéries atypiques selon leurs pouvoirs pathogènes

TABLEAU V

<i>Mycobactérium</i>	pulmonaire	ganglion-naire	cutanée, sous cutanée, ostéo articulaire	généralisée
<i>kansasii</i>	☐☐☐			☐
<i>marinum</i>			☐☐☐	
<i>simiae</i>	☐		☐	
<i>szulgai</i>	☐☐	☐		
<i>xénopi</i>	☐☐☐			
<i>scrofulacéum</i>		☐☐☐		
complexe <i>avium</i>	☐☐☐	☐☐		☐☐☐
<i>malmoense</i>	☐☐			
<i>ulcérans</i>			☐☐☐	
complexe <i>fortitum</i>	☐		☐☐☐	

Lieux d'infection des différentes mycobactéries atypiques potentiellement pathogènes chez l'homme

TABLEAU VI

Auteurs des études	Année de la publication	durée de l'étude	Nombre de patients étudiés	M. tuberculosis retrouvé	M. atypiques présentes	Sexe ratio de la population infectée par les M. atypiques	Incidence des mycobactéries atypiques
Wood et al.	1976	sur 18 ans	700	2	M. fortuitum=3	?	0,40%
Baxterbaum et al.	1980		430	#	M. chelonae=5 M. fortuitum=2	?	1,60%
Smith et al.	1984	sur 16 ans *	223	M. tuberculosis=3	M. chelonae=1 M. fortuitum=1 M. non identifiée=2	2M/2F	1,70%
Hjelte et al.	1990	sur 3 ans	54 (23 hommes et 31 femmes)	M. tuberculosis=1	M. Avium Intracellulare=2 M. kansasii + M.A.I =1 M. gordonae=1 M. non déterminée=1	1M/4F	9%
Kilby et al.	1992	sur 6 ans	87 (38 hommes et 49 femmes)	0	M.A.I =11 M.A.I. + M. Kansasii=1 M. gordonae=1 M. non déterminée=1	5M/12F	19,50%
Aitken et al.	1993	1 an	64 (36 hommes et 28 femmes)	0	M. Avium=4 M. Avium Intracellulare=1 M. fortuitum=1	4M/4F	12,50%
Hjelte et al.	1994	1 an plus 4 ans	185 (99 hommes et 86 femmes)	#	M. gordonae=5 M. intracellulare=2	?	3,70%

Incidences des infections à mycobactéries atypiques chez des patients atteints de mucoviscidose

TABLEAU VII

Nom de l'étude	nombre de patients infectés	type de mycobactéries retrouvée	signes cliniques récents
Smith et al.	7	M.tuberculosis(3) M.fortuitum(1) M.chelonei(1) M.non identifiée(2)	6/7 augmentation de la toux et des expectorations 1/7 sueurs nocturnes 2/7 pneumothorax
Boxerbaum	8	M.fortuitum(3) M.chelonei(5)	accentuation de la toux , sueurs nocturnes , perte de poids
Wood et al.	5	M.tuberculosis(2) M.fortuitum(3)	Hémoptysies
kinney et al.	1	M.avium complexe (1)	accentuation de la toux et des expectorations , sueurs nocturnes, hémoptysies, amaigrissement

Manifestations cliniques apparaissant chez les patients atteints de mucoviscidose et infectés par des mycobactéries

FIGURES

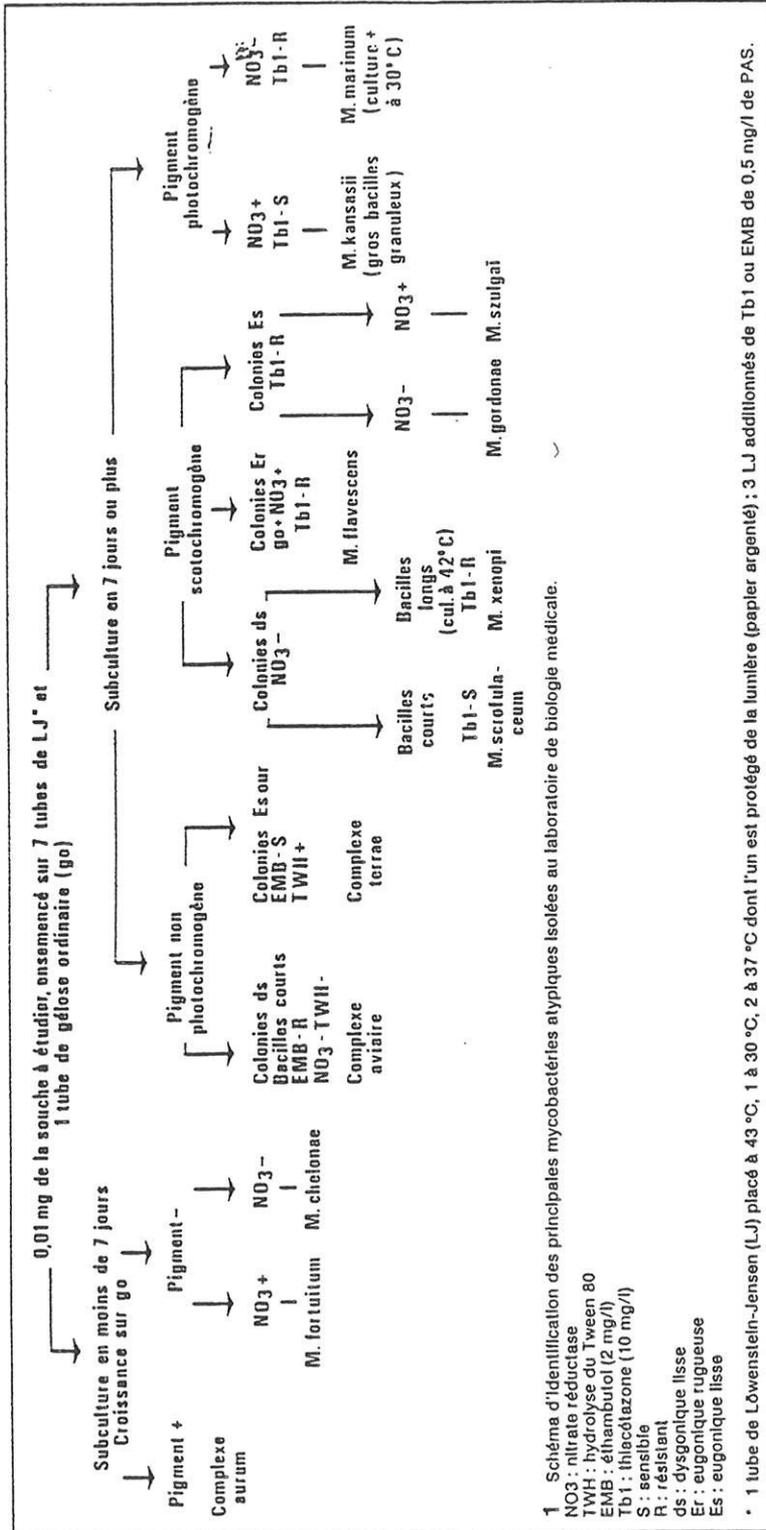


FIGURE 1 (d'après le tableau de C Truffot-Pernaud (30))

PRINCIPE DE L'IDENTIFICATION DES MYCOBACTERIES

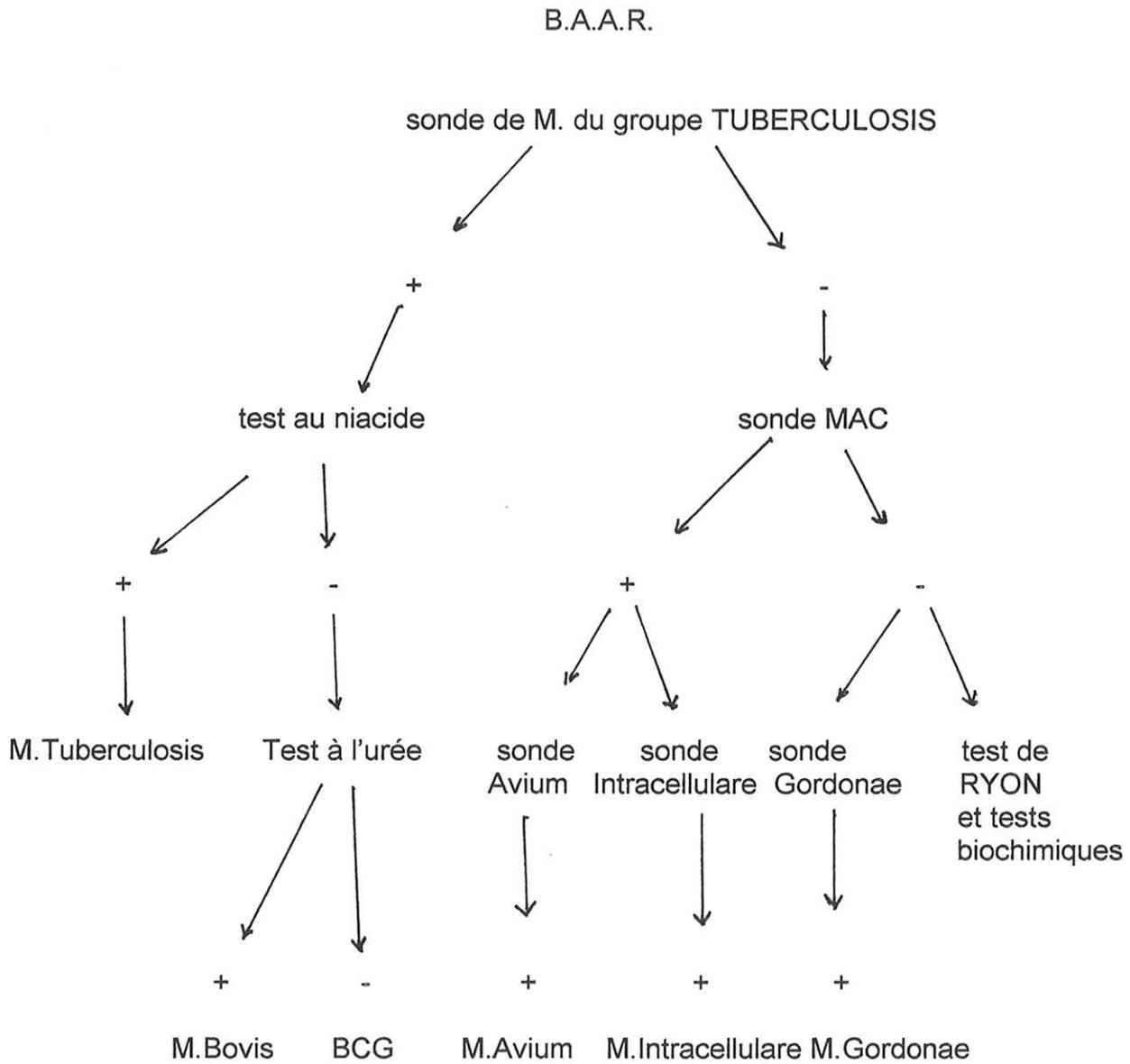


FIGURE 2

ANNEXE

Score global de SHWACHMAN et KULCZYSCI

Etat	Nb de points	Activité générale	Examen physique	Nutrition	Radiologie
Excellent (86 - 100)	25	Activité absolument normale, joue au ballon, scolarité régulière, etc.	Normal : ne tousse pas. Pouls et respiration normale. Auscultation normale. Statique normale.	Poids et taille au-dessus du 25° percentile. Selles normales ou presque. Tonus musculaire bon.	Champs pulmonaires normaux.
Bon (71 - 85)	20	Manque d'endurance et se fatigue en fin de journée. Scolarité satisfaisante.	Pouls et respiration normaux au repos. Toux rare, avec nécessité d'éclaircir la voix. Pas d'hippocratisme. Auscultation normale, emphysème minime.	Poids et taille approximativement entre le 15° et le 25° percentile. Selles un peu modifiées. Tonus musculaire et volume satisfaisants.	Accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire. Emphysème.
Moyen (56 - 70)	15	Se repose volontairement au cours de la journée. Se fatigue facilement après exercice. Assiduité scolaire diminuée.	Toux occasionnelle et parfois au lever le matin. Discrète tachypnée. Emphysème modéré. Râles musicaux, rarement râles localisés. Hippiocratisme débutant.	Poids et taille au-dessus du 3° percentile. Selles habituellement anormales, volumineuses et bouseuses. Discrète distension abdominale. Tonus musculaire médiocre et réduction des masses musculaires.	Emphysème modéré avec atéléctasies en îlots. Exagération nette de la trame broncho-vasculaire.
Médiocre (41 - 55)	10	Nécessité d'un apprentissage scolaire à domicile. Dyspnée après une courte promenade. Repos très fréquent.	Toux fréquente et généralement productive. Rétraction thoracique. Râles pulmonaires. Hippiocratisme de degré 2 ou 3.	Poids et taille au-dessous du 3° percentile. Selles fétiides mal liées, grassesuses. Muscles mous et hypotrophiques. Distension abdominale moyenne ou nette.	Emphysème. Atéléctasies étendues avec images évoquant l'infection. Bronchectasies au début.
Sévère (40 et au-dessous)	5	Orthopnéique. Confiné au lit ou au fauteuil.	Quinte de toux sévère. Tachypnée et tachycardie avec souffles d'auscultation importants. Possibilité de souffles de défaillance du ventricule droit. Hippiocratisme 3 à 4.	Malnutrition importante. Abdomen large et distendu. Prolapsus rectal. Selles volumineuses, fréquentes, grassesuses et fétides.	Images anormales, très étendues avec phénomènes obstructif et infectieux. Atéléctasies lobaires et bronchectasies.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AITKEN M , BURKE W , MC DONALD G. et coll.
Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 1993 ; 103:1096-99 .
2. BOXERBAUM B.,M.P. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis . *J Pediat* 1980 ; 96 : 689-690.
- 3 .DAUTZENBERG B. Peut-on traiter les infections à mycobactéries atypiques ? *Rev Prat* 1993 ;43 : 1959-62 .
4. DAUTZENBERG B. Implications thérapeutiques de la physio-pathologie des infections à mycobactérium avium. *Le concours médical* 1995 ; 117 : 591-595 .
5. DAUTZENBERG B, MERCAT A, Mycobactérioses atypiques *Presse Med* 1994 ; 23 : 1483-8.
6. EL HELALI N, VERGEZ P, Identification des mycobactéries . *Feuillets de biologie*. 1993 ; vol XXXIV , 190 : 5 -19.
- 7 . FERRON A, Bactériologie médicale 15° ed. Bayeux, édition C. et R., 1994
- 8 . FORDHAM VON REYN C , MASLOW JN, BARBER TW et coll. Persistent colonisation of potable water of mycobactérium avium infection in AIDS *Lancet* 1994 ; 6 : 266-310.
- 9.GROSSET J. , TRUFFOT- PERNOT Ch. , BOISVERT H. , LALANDE V. Qu'est-ce que les mycobactéries atypiques ? *Med Mal Infect* . 1991; 21 Spécial :7-15 .

10. HJELT K. , HOJLYNG N. , HOWITZ P. et coll. The role of Mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) in patients with Cystic fibrosis . *Scand J Infect Dis* 1994 26 : 569-576.
11. HJELTE L. , PEDRINI B. , KALLENIOUS G. , STRANDVIK G. Prospective study of mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis . *Thorax* 1990 ; 45 : 397 - 400.
12. JARRY O., BERTOCCHI M., FOURNEL P. Infection à mycobactérium avium révélant tardivement une mucoviscidose. *Rev Mal Resp* 1994 ; 11 : 518 - 521.
13. KILBY J M. , GILLIGAN P. , YANKASKAS J. et coll. M. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992 ; 102:70-75.
14. KINNEY J. , LITTLE B. , YOLKEN R. , ROSENSTEIN B. Mycobacterium avium complex in a patient with cystic fibrosis : disease versus colonization . *Pediatr Infect Dis J* 1989 ; 8 : 393-396 .
15. LABELLE B. Mycobactéries atypiques et mésothérapie . *Le concours médical* 1994 ; 116:3273 -75 .
16. LAGRANGE P.H. Un aspect très actuel du destin des maladies infectieuses: la tuberculose , la lèpre , les mycobactéries opportunistes . *Bull Acad Natl Med* 1995 , 179 n°4 : 805 - 822 .
17. LICHTENSTEIN M.R. , TAKIMURA Y. , THOMSON J. R. , Photochromogenic mycobacterial pulmonary infection in a groupe of hospitalized patients in Chicago *Am Rev Respir Dis* 1965 ; 91 : 592 - 595 .

18. MARTIN C., GOUDEAU A. - Diagnostic bactériologique des mycobactéries de la tuberculose : apport des techniques récentes . *le médecin biopathologiste* 1992 , 21:6 -11.

19. MOISSENET H., VU THIEN H., JUXT J. et coll.
Mycobactériose pulmonaire chez une enfant atteinte de mucoviscidose . *Med Mal Infect* 1995 ; 25 : 953-5

20. MULHERIN D. , COFFEY M.J. , HALLORAN D.O. et al.
Skin reactivity to atypical mycobacteria in cystic fibrosis
Respir Med 1990 ; 84 : 273-276 .

21 . ONSTAD G. D. Familial aggregation of group I atypical mycobactériale disease . *Am Rev Respir Dis* 1969, 99 : 426-429

22 . PAPIILLON F, CHRETIEN J. Mycobactérioses pulmonaires non tuberculeuse en dehors du SIDA
Med Mal Infect . 1991 ; 21 spécial : 46 - 52 .

23 . PERRONNE C. Infections mycobactériennes au cours du SIDA . *Rev Prat* 1995 , 45 : 729 - 732 .

24 . PERRONE C. , VINCENT V. Diagnostic génétique des infections à mycobactéries par réaction de polymérase en chaise (PCR) . *Ann Dermatol Venereol* 1995 , 122 : 213 - 215 .

25. PIEMONT Y., JAULHAC B. Intérêt des méthodes de biologie moléculaire pour le diagnostic en bactériologie
Ann Dermatol Venereol 1995, 122 :206 -12.

- 26 .PIERRE-AUDIGIER C. Techniques biologiques récentes pour le diagnostic des infections à mycobactéries .
Presse med 1994 ; 23 : 665-9 .
27. Pilly E. et association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Montmorency, France, 2M2, 1993.
28. SMITH MJ , EFTHIMIOU J. , HODSON ME , BATTEN JC .
Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis .
Thorax 1984 ; 39 : 369-75 .
29. TRUFFOT , PERNOT C. , GROSSET J. . Diagnostic des infections à mycobactéries en 1991 . *Feuillets de biologie* . 1991 vol .XXXII , 182 : 27-33 .
30. TRUFFOT-PERNOT C., GROSSET J., GICQUEL B. et coll.
Bactériologie de la tuberculose et des infections à mycobactéries atypiques . Editions techniques - *Encycl. Méd. Chir.* (Paris France) ,1992, Pneumologie 6019 A³⁴ , 12 p.
31. VINCENT V. Diagnostic bactériologique de la tuberculose: nouvelles perspectives . *Annales de l'institut Pasteur :actualités* 1993 ; 4 : 167-172 .
32. WALLACE R. J., O'BRIEN R. , GLASSROTH J. et coll.
Diagnosis and treatment of disease caused by non tuberculous mycobactéria . *Am rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 940-53 .
33. WHITTIER S. , HOPFER R. , KNOWLES M. , GILLIGAN P.
Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with Cystic fibrosis . *J Clin Microbiol* 1993 ; 31 : 861-4.

34. WOLINSKI E. Nontuberculosis and associated diseases
Am Rev Respir Dis 1979 ; 119 : 107 - 159 .

35. WOOD R.E., BOAT T.F, DOERSUHUK C.F. . State of the
art : cystic fibrosis . *Am Rev Respir Dis* 1976 ; 113 : 833-878.

36. YERNAULT J.C. La tuberculose : pathogénie , sémiologie
et diagnostic *Encycl Méd Chir* 1986 ; 6019 A³³ : 1-16

37. YERNAULT J.C. Mycobactérioses pulmonaires . *Encycl
Méd chir* . 1991 ; 6019 A³⁷.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION- - -----	p 3
II.HISTORIQUE -----	p 6
III. POPULATION ET METHODE-----	p 9
1. POPULATION ETUDIEE-----	p 10
2. LES METHODES DE RECHERCHE ET D'IDENTIFICATION BACTERIOLOGIQUE .-----	p 12
2.1. Recueil des prélèvements -----	p12
2.2.Traitement des expectorations -----	p12
2.3. Examen direct-----	p13
2.4.Culture et Identification des mycobactérie-----	p14
2.4.Culture -----	p 14
2.4. L'identification des mycobacteries -----	p15
2.4.1.Méthodes Classiques-----	p16
2.4.2. Méthodes moléculaires -----	p19
2.4.3.En pratique-----	p20
2.5. Méthodes de détection moléculaire-----	p21
2.6. Etude de la sensibilité aux antibiotiques-----	p22

IV. RESULTATS	p23
1. DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	p24
2. L'OBSERVATION D'ERIKA	p24
3. L'OBSERVATION DE LIONEL	p29
V. COMMENTAIRES	p32
1. GENERALITES SUR LES MYCOBACTERIES	p33
2. MODE DE TRANSMISSION ET CLINIQUE	p34
2.1. Mode de transmission	p34
2.1.1. De la tuberculose	p34
2.1.2. Des mycobactéries	p35
2.2. Clinique	p38
2.2.1. De la tuberculose	p38
2.2.2. Des mycobactéries	p40
3. DISCUSSION	p42.
VI. CONCLUSION	p54
TABLEAUX	p57
FIGURES	p65
ANNEXE	p68
BIBLIOGRAPHIE	p70
TABLE DES MATIERES	p76
TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	p78

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

I. TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques des patients étudiés	p 58
Tableau II : Caractéristiques des différentes mycobactéries du groupe "tuberculosis "	p 59
Tableau III : Classification des principales mycobactéries atypiques selon leurs pouvoirs pathogènes	p 60
Tableau IV : Résultats de la recherche des mycobactéries chez nos patients	p 61
Tableau V : Lieux d'infections des mycobactéries potentiellement pathogènes	p 62
Tableau VI : Incidences des infections à mycobactéries atypiques chez des patients atteints de mucoviscidose.	p 63
Tableaux VII : Manifestations cliniques apparaissant chez des mucoviscidosiques infectés par des mycobactéries	p 64

II. FIGURES

Figure 1 : Schéma d'identification des principales mycobactéries atypiques	p 66
Figure 2 : Principe de l'identification des mycobactéries	p 67

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 dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

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.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 61

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

EN RESUME

Le but de ce travail a été d'apprécier l'incidence, mais aussi d'étudier les manifestations cliniques et para cliniques, des infections à *mycobacterium tuberculosis* et mycobactéries atypiques, chez des patients mucoviscidosiques. La fréquence de la tuberculose est identique à celle de la population saine, alors que l'incidence des infections par mycobactéries atypiques est supérieure. Aucun signe clinique ou paraclinique n'est spécifique. Ces infections doivent être suspectées devant l'apparition d'une nouvelle symptomatologie (altération de l'état général, des sueurs nocturnes, majoration de la toux ou de l'expectoration, apparition d'hémoptysies) non expliquée. La radio pulmonaire, l'EFR, les IDR à la tuberculine ou aux sensitines ne sont pas de spécificité.

**Mots Clefs : MUCOVISCIDOSE
MYCOBACTERIE**