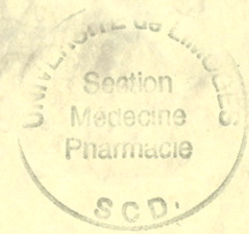


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 124/1

**MYCOBACTERIUM MARINUM :
ATTEINTE SYSTEMIQUE CHEZ UN IMMUNOCOMPETENT
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LITTERATURE.**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 151880 1

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2006

PAR

Vincent ORLIANGE

né le 03/08/1973 à Limoges.

EXAMINATEURS DE LA THESE

M^e. le Professeur VIDAL..... - Présidente
M. le Professeur BEDANE..... - Juge
M. le Professeur BERTIN..... - Juge
M. le Professeur DENIS..... - Juge
M. le Docteur DENES..... - Directeur

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe FF (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
 CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
JULIA Annie	Hématologie
LAPLAUD Paul	Biochimie et Biologie Moléculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
RONDELAUD Daniel	Laboratoire Cytologie et Histologie
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A ma présidente de jury,

A Madame Le Professeur Elisabeth VIDAL,
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de service

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et d'accepter la présidence de mon jury. Je vous remercie vivement pour votre aide et votre soutien.

Votre amabilité, votre disponibilité et votre compréhension m'ont été particulièrement précieuses compte tenu du contexte d'éloignement dans lequel j'ai réalisé cette thèse.

Je vous prie de croire, Madame, à l'assurance de mon profond respect ainsi qu'à l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

A Monsieur Le Professeur François DENIS,

Professeur des Universités de Bactériologie Virologie Hygiène

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Je vous remercie pour l'aide bibliographique et l'avis spécialisé que vous avez apportés à ce travail. Vous me faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury.

Recevez, Monsieur, l'assurance de ma gratitude et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Christophe BEDANE,

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des hôpitaux

Chef de service

Vous me faites l'honneur de votre présence au sein de ce jury.

Je vous remercie et vous prie de croire, Monsieur, à l'expression de mes sentiments respectueux et reconnaissants.

A Monsieur Le Professeur Philippe BERTIN,

Professeur des Universités de Thérapeutique

Docteur en Médecine

Docteur en Sciences

Rhumatologue des hôpitaux

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.

Veillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

A mon directeur de thèse,

A Monsieur Le Docteur Eric DENES,

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre accueil, ainsi que pour l'aide et les conseils apportés lors de la réalisation scientifique et technique de cette thèse.

Je vous suis très reconnaissant.

Veillez trouver ici, Monsieur, l'assurance de toute ma gratitude et l'expression de mon profond respect.

A Stéphanie, toute ma vie

A Maxime et Camille, mes plus beaux cadeaux

A mes parents, merci pour l'amour, l'éducation, et le soutien que vous m'avez apportés au cours de ces longues années. Mon projet n'aurait pas été possible sans vous.

A ma sœur, Laurence, pour toutes ces années communes de complicité, de rires, qui nous ont vus grandir. Merci pour tes multiples talents qui nous ont si souvent dépannés.

A mes grands-parents, trop vite partis, pour leur tendresse et leur gentillesse, ainsi que pour tous ces nombreux moments inoubliables.

A Téo, Zoé et Maël, en espérant vous voir grandir le plus longtemps possible. Je serai toujours là pour vous.

A mes beaux-parents, merci pour votre accueil, votre gentillesse.

A mon oncle Jean-Claude, merci pour ta présence et ton affection.

A toute ma famille.

A mes amis et témoins, Charles et François, que tout reste toujours aussi simple entre nous.

A mes amis de faculté, présents ou perdus de vue, Sandrine, Cyril, Damien, Djaj, Laurent, Richard, Cédric,...

A la Réunion, pour cette année magique, aux personnes que j'y ai croisées ou découvertes, et tout particulièrement Alex et Natacha, les « Taties » de mes enfants.

Remerciements particuliers :

A Monsieur le Docteur MARTIN, Médecin Bactériologiste au CHRU de Limoges, pour son avis spécialisé et ses corrections apportées aux parties concernées.

A Madame le Docteur SPARZA, Dermatologue au CHRU de Limoges, pour sa contribution à l'élaboration de l'iconographie de cette thèse.

A Monsieur le Docteur FISTRE, Médecin généraliste à La Souterraine (23), pour sa collaboration dans l'établissement du dossier clinique.

A Manu, pour son soutien logistique, ses précieux conseils et débrouillages informatiques.

A Laurent, pour son aide et ses dépannages des derniers jours.

A l'ensemble du personnel de la bibliothèque universitaire de La Roche sur Yon, pour m'avoir guidé et aidé dans mes recherches bibliographiques, et tout particulièrement à Monsieur TESSIER.

A Madame GANDOIS de la bibliothèque universitaire de Limoges, pour m'avoir facilité l'emprunt de certains ouvrages nécessaires à l'élaboration de ce travail.

A l'ensemble des enseignants et des personnes qui m'ont aidé au cours de mon cursus universitaire.

TABLE DES MATIERES

<u>Introduction</u>	19
<u>Première partie : le genre <i>Mycobacterium</i></u>	20
A/ Définition	20
B/ Caractéristiques microbiologiques	22
C/ Le complexe tuberculeux : <i>Mycobacterium tuberculosis, bovis, africanum</i>	23
D/ <i>Mycobacterium leprae</i> ou bacille de Hansen	24
<u>Deuxième partie : les mycobactéries atypiques ou environnementales</u>	26
A/ Définition	26
B/ Terminologie, nomenclature	26
C/ Réservoir	26
D/ Epidémiologie	29
I/ Généralités.....	29
II/ Transmission	29
III/ L'épidémie du SIDA : un tournant.....	30
E/ Classification	30
F/ Clinique	31
I/ Généralités	31
II/ Infections pulmonaires	33
III/ Infections ganglionnaires.....	33
IV/ Infections cutanées	33
V/ Infections ostéo-articulaires	34
VI/ Infections disséminées.....	34
VII/ Autres organes cibles	36
G/ Diagnostic biologique	36
I/ Prélèvement	36
II/ Bactériologie.....	37
1/ Examen direct	37
2/ Culture.....	38

a/ Les milieux solides	38
b/ Les milieux liquides	38
c/ Les milieux mixtes	39
3/ Identification	39
a/ A partir de l'examen direct et de la culture	40
b/ Epreuves biochimiques	40
α/ Méthodes biochimiques classiques	40
β/ Etude de la résistance à certains agents chimiques.....	41
γ/ Résultats.....	41
c/ Identification moléculaire par méthodes génotypiques	43
d/ Méthodes de détection directe par amplification génomique.....	44
4/ L'antibiogramme.....	45
5/ Hiérarchisation : Cascade diagnostique	45
III/ Anato-mo-pathologie	47
1/ Histopathologie : les lésions élémentaires.....	47
2/ Aspect morphologique en fonction des tissus	47
a/ Poumons	47
b/ Peau et tissus mous	48
c/ Ganglions	48
H/ Traitement	49
I/ Principaux antibiotiques	49
II/ Principes thérapeutiques des principales mycobactéries	53
1/ NTM du groupe I	53
2/ NTM du groupe II	53
3/ NTM du groupe III	54
4/ NTM du groupe IV	55
<u>Troisième partie : <i>Mycobacterium marinum</i></u>	56
A/ Historique et terminologie	56
B/ Epidémiologie	57
I/ Les études cliniques existantes en 2006.....	57
II/ Incidence.....	57
III/ Age de survenue, sex-ratio.....	57
IV/ Répartition géographique.....	58

VI/ Réservoir.....	58
VII/ Mode de transmission.....	59
VIII/ Incubation	59
VIII/ Sujets atteints, facteurs de risque	60
C/ Formes cliniques	61
I/ Localisation	61
II/ Examen général	61
III/ Classification	62
IV/ Atteintes cutanées	62
V/ Atteintes extra-cutanées	64
1/ Ostéo-articulaires	64
a/ Ténosynovite	64
b/ Autres : bursite, arthrite, ostéite, ostéomyélite.....	64
2/ Disséminées	64
D/ Para-clinique	65
I/ Radiologie	65
1/ Radiographie.....	65
2/ Scintigraphie au ^{99m} Tc.....	66
3/ IRM.....	66
II/ Biologie	67
III/ Bactériologie.....	67
1/ Caractéristiques	67
2/ Prélèvement	67
3/ Examen direct	68
4/ Culture.....	68
5/ Etude in vivo : inoculation à l'animal.....	68
6/ Antibiogramme	69
7/ Identification	71
IV/ Anatomopathologie.....	72
V/ L'intradermoréaction à la tuberculine.....	72
E/ Diagnostic différentiel	72
I / Etiologies infectieuses.....	72
1/ Infections bactériennes.....	72
a/ Tuberculose.....	72
b/ Tularémie	73

c/ Nocardiose	73
d/ Syphilis	73
e/ Maladie des griffes du chat.....	73
f/ Autres mycobactérioses atypiques	74
g/ autres infections cutanéolymphatiques bactériennes	75
2/ Infections fongiques et parasitaires	76
a/ Histoplasmose	76
b/ Sporotrichose	76
c/ Coccidioïdomycose.....	76
d/ Blastomycose	77
e/ Leishmaniose	77
II/ Etiologies non infectieuses	78
1/ Tumeurs cutanées.....	78
2/ Sarcoidose	78
3/ Polyarthrite rhumatoïde	78
4/ Goutte.....	79
F/ Traitement.....	79
I/ Traitement médicamenteux	79
1/ Durée.....	79
2/ Antibiotiques	79
3/ Modalités	80
II/ Traitement chirurgical	81
III/ Autres moyens thérapeutiques.....	82
IV/ Prophylaxie, traitement préventif.....	82
G/ Evolution	82
I/ Guérison.....	82
II/ Échecs	83
III/ Complications.....	84
 <u>Quatrième partie : Cas clinique</u>	 85
A/ Habitus, mode de vie	85
B/ Antécédents	85
C/ Histoire de la maladie.....	85
D/ Examen clinique	86

E/ Examens complémentaires	87
F/ Thérapeutique	87
G/ Evolution	89
H/ Conclusion	90
<u>Cinquième partie : Discussion</u>	91
A/ Terminologie	91
B/ Etude de la littérature	93
I/ Méthode et recrutement	93
II/ Généralités	93
1/ l'âge, le sexe	93
2/ les organes atteints	93
3/ le mode de contamination	93
III/ Terrain.....	94
1/ le VIH.....	94
2/ Les autres causes d'immunosuppressions.....	94
IV/ Diagnostic	95
V/ Principaux diagnostics différentiels	96
VI/ Traitement.....	96
1/ Durée et attitude thérapeutique	96
2/ Les molécules	97
3/La chirurgie.....	97
VII/ Devenir.....	97
<u>Conclusion</u>	102
<u>Bibliographie</u>	103
<u>Serment d'Hippocrate</u>	111

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Liste des espèces mycobactériennes	21
Tableau 2 : Réservoir naturel des principales NTM potentiellement pathogènes	28
Tableau 3 : Fréquence et localisations des infections à mycobactéries atypiques	32
Tableau 4 : Comparaison des principaux critères d'identifications microbiologiques et biochimiques des mycobactéries du complexe tuberculeux et atypiques.....	42
Figure 1 : Les étapes du diagnostic microbiologique des infections à NTM	46
Tableau 5 : Caractéristiques des agents antibactériens les plus fréquemment employés dans le traitement des infections à NTM.....	52
Figure 2 : Lésions cutanées provoquées par <i>M. marinum</i>	63
Tableau 6 : Comparaison de l'activité in vitro des principaux agents antibactériens prescrits dans les infections à <i>M. marinum</i>	70
Figure 3 : Granulome lympho-histiocytaire avec plages de nécrose	88
Tableau 7 : Récapitulatif des cas d'infections systémiques à <i>M. marinum</i> depuis 1968	101

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARN : Acide ribonucléique

ASLO : Antistreptolysine O

augm : augmentation

BAAR : Bacille acido-alcool-résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

CHRU : Centre hospitalier régional universitaire

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CO₂ : Dioxyde de carbone

créat : créatininémie

CRP : C reactive protein (protéine C réactive)

DCI : Dénomination commune internationale

ECG : Electrocardiogramme

GC : Guanine - Cytosine

GB : Globules blancs

γGT : Gammaglutamyl Transférase

HAART : Traitements antirétroviraux hautement actifs

hsp65 : hot shock protein 65 (protéine de choc thermique)

IDR : Intradermoréaction

IFN_γ : Interféron gamma

INR : International normalised ratio (rapport normalisé international)

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineux (-se)

LCR : Ligase chain reaction

M : *Mycobacterium*

MAC : *Mycobacterium avium complex*

MAMT : Mycobactéries autres que les mycobactéries de la tuberculose

manif : manifestations

MOTT : *Mycobacteria other than tuberculous*

NaCl : Chlorure de Sodium

NTM : Non tuberculous mycobacteria (Mycobactérie non tuberculeuse)

O₂: Oxygène

OADC : Acide oléique, albumine, dextrose, catalase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Acide para-amino-salicylique

photosens : photosensibilisation

PCR : Polymerase chain reaction

PPAL : Phosphatases alcalines

SDA : Strand displacement amplification

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

Tb1 : Thiosemicarbazone

^{99m}Tc : Technetium 99m

TCH : Hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxilique

tr : troubles

transa : transaminases

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Mycobacterium marinum (*M. marinum*) est une mycobactérie atypique (ou environnementale) reconnue comme potentiellement pathogène depuis cinquante ans. Ce germe opportuniste a une distribution universelle et vit dans le milieu aquatique. L'eau douce ou salée et la faune aquatique constituent son réservoir naturel. L'infection qu'il provoque est développée chez l'hôte au décours d'une effraction cutanée lors d'un contact avec un poisson ou une eau contaminée.

Cette pathologie infectieuse est rare. Elle présente une incidence annuelle de 0,15 cas pour 100000 habitants dans les pays industrialisés. Responsable de la tuberculose des poissons, elle est connue et classiquement décrite chez l'Homme pour être à l'origine d'un granulome cutané siégeant au niveau des extrémités, ce qui lui valut le nom de « granulome des piscines », un peu désuet de nos jours. La communauté médicale lui préfère aujourd'hui l'appellation de « maladie des aquariums », en rapport avec le mode de contamination actuel. Outre les atteintes cutanées, cette mycobactériose provoque plus rarement des infections ostéo-articulaires, et exceptionnellement des atteintes disséminées et systémiques.

Si ces dernières surviennent majoritairement chez des patients immunodéprimés, nous rapportons et étudions, ici, le cas d'un patient, admis au CHRU de Limoges en 2004, ayant présenté une infection systémique, et chez qui aucun terrain dysimmunitaire sous jacent n'a été retrouvé.

La rareté de cette maladie infectieuse, la diversité des aspects cliniques qu'elle engendre, pouvant évoquer dans un premier temps, bien d'autres pathologies infectieuses, tumorales, voire rhumatologiques, retardent bien souvent le diagnostic de certitude et par conséquent une prise en charge thérapeutique adaptée.

Après avoir établi quelques rappels sur le genre *Mycobacterium* et les mycobactéries atypiques, nous verrons, au travers de ce cas clinique et d'une revue de la littérature, les difficultés diagnostiques et thérapeutiques que peuvent engendrer ces infections peu communes.

PREMIERE PARTIE :
LE GENRE *MYCOBACTERIUM*

Les mycobactéries appartiennent à la famille des Mycobacteriaceae (Ordre des Actinomycetales) qui ne compte qu'un seul genre : *Mycobacterium* (*M.*) [34].

Ce genre est divisé en une centaine d'espèces (*tableau 1*) et divisé en plusieurs groupes :

- le complexe tuberculeux comprenant *M. tuberculosis*, *M. bovis* et *M. africanum*, responsables de la tuberculose humaine et toujours pathogènes.

- *M. leprae* responsable de la lèpre qui reste d'actualité dans les pays en voie de développement, en Asie essentiellement.

- enfin les mycobactéries dites atypiques ou environnementales, dont la reconnaissance remonte à une cinquantaine d'années.

AI Définition.

La famille Mycobacteriaceae et son genre unique sont définis par trois critères : l'acido-alcool-résistance des bacilles, la composition et la structure des acides mycoliques de leur paroi et le contenu en pourcentage du GC (Guanine-Cytosine) (GC%) de leur ADN [34].

- Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) ; une fois colorées par la fushine (coloration de Ziehl-Neelsen à chaud, coloration de Kinyoun à froid) ou par l'auramine, elles ont la propriété de retenir les colorants même après exposition à des solutions de décoloration forte, telles que les acides et les alcools [1,34]. Toutefois, cette propriété est partiellement perdue par certaines mycobactéries à croissance rapide. Les mycobactéries ne prennent que peu ou pas la coloration de Gram [8,34].

- Leur paroi est riche en lipides, contenant des acides mycoliques (acides gras α -ramifiés β -hydroxylés de haut poids moléculaire, à longue chaîne carbonée -60 à 90 atomes de carbone-) formant une barrière hydrophobe les rendant peu colorables par les colorants usuels et leur donnant leur résistance à certains agents chimiques. Ils sont le support moléculaire de l'acido-alcool-résistance. Les formes bacillaires jeunes n'ont pas cette propriété, mais l'acquièrent au cours de leur maturation [34].

- L'ensemble de ces germes ont un GC% variant de 61 à 71% [34,42].

	Pathogènes stricts	Pathogènes Fréquents	Pathogènes rares et/ou saprophytes
Espèces à croissance lente	<i>M. africanum</i> <i>M. bovis</i> <i>M. canetti</i> <i>M. caprae</i> <i>M. leprae</i> <i>M. microti</i> <i>M. pinnipedii</i> <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. avium</i> <i>M. branderi</i> <i>M. celatum</i> <i>M. conspicuum</i> <i>M. genavense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. interjectum</i> <i>M. intermedium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. marinum</i> <i>M. paratuberculosis</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. triplex</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopi</i>	<i>M. asiaticum</i> <i>M. bohemicum</i> <i>M. botniense</i> <i>M. cooki</i> <i>M. doricum</i> <i>M. farcinogenes</i> <i>M. gastri</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. heckershornense</i> <i>M. heidelbergense</i> <i>M. hiberniae</i> <i>M. kubicae</i> <i>M. lacus</i> <i>M. lentiflavum</i> <i>M. lepraemurium</i> <i>M. mageritense</i> <i>M. montefiorensis</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. palustre</i> <i>M. shottsii</i> <i>M. terrae</i> <i>M. triviale</i> <i>M. tusciae</i>
Espèces à croissance rapide		<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. smegmatis</i>	<i>M. agri</i> <i>M. aichiense</i> <i>M. alvei</i> <i>M. aurum</i> <i>M. austroafricanum</i> <i>M. brumae</i> <i>M. chitae</i> <i>M. chlorophenolicum</i> <i>M. chubuense</i> <i>M. confluentis</i> <i>M. diemhoferi</i> <i>M. duvalii</i> <i>M. elephantis</i> <i>M. fallax</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. frederiksbergense</i> <i>M. gadium</i> <i>M. gilvum</i> <i>M. goodii</i> <i>M. hassiacum</i> <i>M. hodleri</i> <i>M. holsaticum</i> <i>M. immunogenum</i> <i>M. komossense</i> <i>M. madagascariense</i> <i>M. methylovorum</i> <i>M. moriokaense</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. murale</i> <i>M. neoaurum</i> <i>M. novocastrense</i> <i>M. obuense</i> <i>M. parafortuitum</i> <i>M. phlei</i> <i>M. porcinum</i> <i>M. poriferae</i> <i>M. pulveris</i> <i>M. rhodesiae</i> <i>M. septicum</i> <i>M. senegalense</i> <i>M. sphagni</i> <i>M. thermoresistibile</i> <i>M. tokaiense</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. vanbaalenii</i> <i>M. wolinskyi</i>

Tableau 1 : Liste des espèces mycobactériennes (d'après Vincent V et al., Centre National de référence des mycobactéries, Institut Pasteur) [88].

B/ Caractéristiques microbiologiques.

Ces bacilles sont aérobies stricts, immobiles, non sporulés et non capsulés.

La vitesse de croissance des mycobactéries varie selon les espèces de deux jours à dix semaines. En fonction de cette caractéristique, il est possible d'individualiser deux groupes [34]:

- les mycobactéries à croissance lente formant des colonies après 7 jours de culture sur milieu solide,
- les mycobactéries à croissance rapide, les formant en moins de 7 jours.

Leur culture se fait sur milieu solide de Löwenstein-Jensen à base d'œuf (le plus courant), sur milieu semi-synthétique gélosé ou liquide [34], qui diminue le temps de culture [1].

La température optimale de croissance est variable selon les espèces : l'échelle varie de 28 à 43°C [69].

Après culture, les colonies apparaissent lisses ou rugueuses, eugoniques (de taille importante) ou dysgoniques (de petite taille), non pigmentées ou produisant des pigments caroténoïdes (jaune-orangé), inductibles ou non à la lumière [8,42].

Pathogénicité : définition.

Koch, à la fin du XIX^{ème} siècle, définit les critères de pathogénicité : une espèce est considérée comme pathogène si l'organisme :

- est isolé dans la lésion,
- est cultivé à partir de prélèvement provenant de cette lésion,
- reproduit la maladie humaine après inoculation à un animal,
- peut être isolé de lésions expérimentales.

Une espèce opportuniste et/ou saprophyte est considérée comme pathogène si elle est le seul agent identifié à plusieurs reprises chez un même malade et si elle est associée à des signes cliniques et/ou à des lésions histologiques [1].

Une bactérie saprophyte (qui vit aux dépens de matières organiques inertes) devient opportuniste, lorsqu'elle devient pathogène pour le sujet qui l'hébergeait jusqu'alors sans inconvénient, lorsque les défenses de celui-ci fléchissent.

C/ Le complexe tuberculeux : *Mycobacterium tuberculosis, bovis, africanum*

M. tuberculosis ou bacille de Koch (BK) est mis en culture et isolé pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle (Koch 1882). *M. bovis* sera décrit en 1902 et *M. africanum* en 1968 [8].

Responsables de la tuberculose humaine, ils sont toujours pathogènes pour l'Homme. Ce dernier est le seul réservoir du BK [8,56]. La transmission est respiratoire (directe, par gouttelette de salive émise lors d'effort de toux [56]), dépendant de la concentration bacillaire du sujet malade [34]. Exceptionnellement, l'inoculation est digestive (*M. bovis*).

La tuberculose est une maladie encore très répandue dans le monde, touchant surtout les pays en voie de développement. On dénombre environ huit millions de nouveaux cas chaque année [56] et trois millions de décès [1].

Précarité, alcoolisme, dénutrition, toxicomanie, traitements immunosupresseurs, leucémies, néoplasies et SIDA sont les principaux facteurs de risque [34]. En France, l'incidence est de 11,2 cas/100000 habitants en 2000. C'est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964 [72].

La localisation pulmonaire est de loin la plus fréquente (73% des cas) [72], mais l'ensemble des tissus et organes peuvent être touchés : les atteintes osseuses, ganglionnaires, séreuses, uro-génitales, méningées sont classiques et donnent des symptômes variés et peu spécifiques. Des signes généraux sont fréquemment associés [56].

Le diagnostic de certitude est bactériologique avec mise en évidence de l'agent pathogène sur les prélèvements collectés du malade. L'émission de bacilles tuberculeux étant souvent discontinue, les prélèvements respiratoires et urinaires sont effectués sur trois jours consécutivement [34]. Un diagnostic indirect simple existe : l'IDR à la tuberculine produit une réaction d'hypersensibilité retardée maximale à la 72^{ème} heure environ. Une induration supérieure ou égale à 5 mm de diamètre constitue une réaction positive [56].

Le traitement recommandé par l'OMS varie de 6 à 12 mois en fonction de la localisation, de la sévérité de l'infection et de la survenue d'éventuelles complications. Il fait appel aux antituberculeux « majeurs » (isoniazide, rifampicine, pyrizinamide et éthambutol) [2,56].

Vaccin vivant atténué [56], le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est issu d'une souche de *M. bovis* ayant perdue sa virulence. L'injection est assurée par voie

intradermique. Elle est obligatoire à l'entrée en collectivité, ou au plus tard à l'âge de 6 ans. L'immunité induite est imparfaite et n'empêche pas une primo-infection, mais diminue l'incidence de formes graves (méningites, miliaires) surtout chez le nourrisson [34].

DI *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen

Le bacille de la lèpre est décrit en 1873 par Hansen.

Il n'a jamais pu être cultivé *in vitro*. *In vivo*, *M. leprae* a été inoculé à des souris et plus récemment au tatou [8].

On estime à dix millions le nombre de cas de lèpre à travers le monde, surtout dans les régions intertropicales [56]. Le Tiers-monde est là encore le plus touché, essentiellement l'Asie du sud est [8]. Quelques rares foyers sporadiques demeurent en Europe [34]. En France, les cas sont des patients revenant d'une zone d'endémie [56].

Le mode de transmission reste incertain, mais actuellement, on tend à considérer que la contamination interhumaine par voie respiratoire est le mode principal, même si traditionnellement, on considérait la peau comme voie de pénétration la plus probable [34].

Cliniquement, atteintes cutanéomuqueuses et nerveuses sont classiquement décrites. Les diverses formes cliniques ont été classées par Ridley et Jophing en fonction de l'aspect clinique, de la réponse immunologique du patient et de l'histopathologie des lésions [34]. Après l'infection primaire (macules hypopigmentées de siège quelconque [56]), guérissant spontanément le plus souvent, deux formes dites stables se distinguent :

- la lèpre tuberculoïde, forme pauci- ou abacillifère, à réponse immunitaire forte, entraînant des lésions cutanées (léprides tuberculoïdes) et une atteinte nerveuse motrice et sensitive très marquée [8]. L'examen histologique montre un granulome bien organisé, riche en lymphocytes [34].

- la lèpre lépromateuse, hautement bacillifère, sans réponse immunitaire cellulaire, produisant des lésions cutanéomuqueuses (rhinite lépromateuse) et au second plan, l'atteinte d'autres organes (nerfs périphériques, ganglions lymphatiques, rate, testicule, foie) [8]. Histologiquement, on ne retrouve

pas de granulome mais les macrophages renferment de nombreux bacilles en globi [34].

Entre ces deux extrémités, les formes intermédiaires interpolaires ou « borderline », immunologiquement instables, donnent lieu à controverse pour leur classification [34,56] : on peut cependant distinguer les formes interpolaires tuberculoïde et lépromateuse.

Sur le plan bactériologique, *M. leprae* se distingue du genre par deux caractéristiques : son acido-alcool résistance est moindre et son contenu en GC% d'ADN est de 56%. En revanche, la structure des acides mycoliques ressemble aux autres membres du genre [34].

Le diagnostic est essentiellement clinique et relativement évident pour les formes polaires et à un stade tardif [56]. La mise en évidence de bacilles est simple dans les formes lépromateuses (hautement bacillifères) sur biopsie cutanée, prélèvement nasal, ou prélèvement capillaire au niveau du lobe de l'oreille [8]. Histologiquement, la biopsie cutanée permet la classification [34].

Comme pour la tuberculose, une IDR à la lépromine (réaction de Mitsuda) existe mais n'a aucune valeur diagnostique [8,56].

La durée du traitement dépend de la forme clinique : de 6 mois pour la forme tuberculoïde (dapsonne, rifampicine), jusqu'à 24 mois pour la forme lépromateuse (clofazimine, dapsonne, rifampicine) [8].

Il n'existe pas de vaccin [34].

DEUXIEME PARTIE :
LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES
OU ENVIRONNEMENTALES

A/ Définition

L'ensemble des mycobactéries autres que celles du complexe tuberculeux et *M. leprae* est dénommé mycobactéries atypiques et rassemblé en un troisième groupe, beaucoup plus vaste.

Leur reconnaissance en tant qu'agent infectieux remonte à une cinquantaine d'années, même si dans la première moitié du XX^{ème} siècle, certaines furent isolées de produits pathologiques. Elles étaient alors considérées comme des souches inhabituelles non pathogènes de *M. tuberculosis*.

B/ Terminologie, nomenclature

Aucune dénomination n'est encore reconnue par l'ensemble de la communauté médicale. De nombreux noms leur ont été attribués : bacilles paratuberculeux, pseudotuberculeux, ou non tuberculeux ; mycobactéries opportunistes, anonymes, anormales. Le terme « atypiques » est très largement employé et répandu mais assez vaste et imprécis pour certains [69].

Plus récemment, le terme « mycobactéries d'environnement » ou « environnementales » semble émerger. Les abréviations anglo-saxonnes NTM (Non Tuberculous Mycobacteria), validée par l'American Thoracic Society, et MOTT (Mycobacteria Other Than Tuberculous) sont très utilisées. La version française, MAMT (Mycobactéries Autres que les Mycobactéries de la Tuberculose) est moins souvent employée.

C/ Réservoir

L'attribution du terme « environnementales » vient du fait que ces bactéries saprophytes sont très répandues dans le milieu extérieur. Ce sont des germes ubiquitaires de l'environnement et du monde animal. Différentes espèces ont pu être isolées du monde aquatique : eau naturelle (conduites d'eau et robinets), eau douce (rivières, lacs), eau salée, eau distillée, eaux de piscines ou d'aquariums mais aussi de la faune et des végétaux [12].

Tous les milieux sont donc des réservoirs potentiels des NTM, y compris l'environnement hospitalier, ce qui laisse entrevoir la possibilité d'émergence d'infections nosocomiales [1,72].

Cependant certaines mycobactéries n'ont pu être isolées de l'environnement et leur réservoir reste pour l'heure mal défini ou inconnu.

Une étude de 1996, réalisée en Lorraine, visait à faire l'inventaire des mycobactéries atypiques dans des prélèvements de terres (jardins, forêts,...) et d'eaux (réseau de distribution, piscines, bassins,...) : sur l'ensemble des prélèvements analysés, environ 60% contenaient des mycobactéries. *M. gordonae*, saprophyte et rarement pathogène, était le plus fréquemment retrouvé. Concernant les espèces plus fréquemment pathogènes, la fréquence d'isolement était semblable pour *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. avium*, et les mycobactéries à croissance rapide. *M. xenopi* n'était en revanche mis en évidence que très rarement : une fois sur 84 échantillons interprétables [33].

La fréquence d'une mycobactériose dépend du lieu de prélèvement et d'étude : si MAC est universelle, *M. ulcerans* a une incidence bien supérieure dans les régions tropicales. *M. xenopi* ou *M. kansasii* sont plus souvent observés dans les pays industrialisés [43].

Les principales mycobactéries et leur réservoir naturel sont recensés dans le tableau 2 [8,12,37,43,69]. Notons ici que *M. avium* et *M. intracellulare* sont regroupés sous le nom de *Mycobacterium avium complex* (MAC).

NTM	Réservoir naturel
<i>MAC</i>	Eau, sol, poussière, aérosols Porc, oiseaux, volailles
<i>M. chelonae</i>	Eau, eau de mer, sol, mousses, poussière Chauve-souris, poissons
<i>M. fortuitum</i>	Eau, eau de mer, sol, poussière Buffles, lait, poissons
<i>M. kansasii</i>	Eau, sol Porc
<i>M. malmoense</i>	Eau, sol
<i>M. marinum</i>	Eau, eau de mer Faune aquatique
<i>M. scrofulaceum</i>	Eau, poussière, aérosols, déchets alimentaires Lait
<i>M. simiae</i>	Eau Singes
<i>M. xenopi</i>	Eau, aérosols Porc
<i>M. szulgai, M. ulcerans, M. haemophilum</i>	incertain ou inconnu

Tableau 2 : Réservoir naturel des principales NTM potentiellement pathogènes.

D/ Epidémiologie

I/ Généralités

L'incidence des infections à NTM est difficilement estimable de manière précise ; la relative rareté de ces affections, le manque d'étude regroupant en effet des échantillons de population suffisamment importants, et les variations ethniques, géographiques, de périodes d'étude, de critères de sélection des patients en sont les causes.

Contrairement à la tuberculose, les mycobactérioses atypiques sont plus souvent retrouvées dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement [43]. Une étude occidentale publiée en 2000, réalisée sur un échantillon de population rurale et urbaine, regroupant l'ensemble des mycobactérioses sur une période de 9 ans rapporte une incidence moyenne de 3,9 cas / 100000 habitants. Celle-ci passe à 2,8 si les patients porteurs du VIH sont exclus [70].

L'infection par le VIH est donc un facteur de risque dans la survenue d'une infection à NTM [2,43]. Les infections pulmonaires sont les plus fréquentes chez l'immunocompétent, tandis que les formes disséminées sont presque exclusivement décrites chez les patients présentant un déficit immunitaire [43,70]. Quelle que soit la forme clinique, *MAC* est le plus souvent en cause [2,70].

II/ Transmission

Les NTM se trouvent dans notre cadre de vie quotidien. En l'absence de contamination interhumaine évidente, les personnes infectées le sont probablement par le biais de sources environnementales [1,43]. L'absence de caractère épidémique et la disparité régionale dans la fréquence des infections confortent cette hypothèse [15,37].

Les infections cutanées sont souvent localisées, faisant suite à une effraction cutanée accidentelle, traumatique, iatrogène et à l'exposition à un milieu aquatique ou à des poissons contaminés.

Une propagation digestive peut survenir, par ingestion d'eau souillée.

Il n'est pas à exclure, pour les formes pulmonaires, qu'une voie de transmission aérienne existe, de la même façon que pour *M. tuberculosis* [43].

III/ L'épidémie du SIDA : un tournant

L'épidémie du SIDA est en grande partie responsable de l'essor des NTM qui se comportent pour la plupart comme des germes opportunistes [15].

Le début des années 80 constitue un cap dans l'émergence des mycobactérioses atypiques. Avant cette période, étaient décrites essentiellement des infections pulmonaires, ganglionnaires ou cutanées, mais très rarement disséminées [1].

Les infections pulmonaires essentiellement dues à *M. kansasii*, et *MAC* se retrouvaient chez des patients ayant des pathologies pulmonaires préexistantes ou étant particulièrement exposés professionnellement à des poussières, aérosols. Les infections ganglionnaires cervicales, incriminant *M. scrofulaceum* étaient décrites chez l'enfant. Les mycobactérioses cutanées étaient locorégionales dans la majorité des cas [43].

Avec l'émergence de l'épidémie du SIDA, la hausse de l'incidence des infections dues aux NTM sera sensible. Les infections disséminées d'emblée se multiplient. On estime que 25 à 50 % des patients séropositifs au VIH des pays occidentaux ont présenté une mycobactériose [1]. *M. avium* est le plus souvent en cause (15 à 30%). Dans 4% des cas, l'infection à *MAC* est le mode d'entrée dans la maladie SIDA [2].

E/ Classification

Dans les années 50, Runyon établit une classification des NTM, s'appuyant sur deux critères : la vitesse de croissance des microorganismes in vitro (obtention de colonies matures et macroscopiquement visibles en plus ou moins 7 jours) d'une part et la pigmentation des colonies d'autre part [34].

Celle-ci permet de distinguer quatre groupes [8] :

- groupe I : Mycobactéries photochromogènes, à croissance lente ; les colonies non pigmentées à l'obscurité, se pigmentent en jaune après exposition à la lumière.

Exemple : *M. asiaticum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*.

- groupe II : Mycobactéries scotochromogènes, à croissance lente ; les colonies sont pigmentées en jaune-orangé dans l'obscurité comme à la lumière.

Exemple : *M. flavescens*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. xenopi*.

- groupe III : Mycobactéries non chromogènes, à croissance lente ; les colonies sont non pigmentées.

Exemple : *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. malmoense*, *M. terrae*, *M. ulcerans*.

- groupe IV : Mycobactéries à croissance rapide, que les colonies soient pigmentées ou non.

Exemple : *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*.

Cette classification vieille d'un demi siècle reste d'actualité, puisqu'elle est encore parfois utilisée dans les laboratoires de bactériologie lors de l'identification des mycobactéries. Cependant, elle ne tient pas compte des relations phylogénétiques comme peuvent le faire les méthodes modernes de la taxonomie bactérienne, basées sur l'étude de l'ARN 16S et laisse maintenant la place aux méthodes moléculaires.

F/ Clinique

I/ Généralités

Seul un nombre limité des mycobactéries atypiques est susceptible d'être responsable de pathologies infectieuses chez l'Homme.

Les atteintes pulmonaires, ganglionnaires, cutanées, ostéo-articulaires ou disséminées sont les plus fréquemment décrites [34].

Les principales NTM et leurs organes cibles sont rapportés dans le *tableau 3* [1,8,14,16,43,56,69]:

NMT (groupe selon la classification de Runyon)	Infections pulmonaires	Infections ganglionnaires	Infections ostéo- articulaires et tendineuses	Infections cutanées	Infections disséminées
<i>M. abscessus</i> (IV)	++		+	++	+
<i>M. asiaticum</i> (I)	+				
MAC (III)	+++	++	+		+++
<i>M. chelonae</i> (IV)	+		++	++	++
<i>M. fortuitum</i> (IV)	+		++	++	+
<i>M. haemophilum</i> (III)	+		+	++	++
<i>M. kansasii</i> (I)	+++		++	+	++
<i>M. malmoense</i> (III)	+++	+			+
<i>M. marinum</i> (I)			++	+++	+
<i>M. scrofulaceum</i> (II)	+	+++			
<i>M. simiae</i> (I)	++		+		+
<i>M. szulgai</i> (II)	++		+		++
<i>M. ulcerans</i> (III)				+++	
<i>M. xenopi</i> (II)	+++		++		++

Tableau 3 : Fréquence et localisations des infections à mycobactéries atypiques.

Légende : +++ : fréquent ; ++ : rare ; + : possible.

II/ Infections pulmonaires

Ce sont les plus fréquemment rencontrées. La plupart des NTM peut en être la cause. Le patient type sera cinquantenaire, tabagique, présentant une pathologie chronique de l'appareil respiratoire et/ou des antécédents pulmonaires (bronchopneumopathie chronique obstructive, dilatation de bronche, séquelle de tuberculose, fibrose pulmonaire) [1,70].

La symptomatologie est aspécifique, sans altération de l'état général au stade initial [14]. La radiographie est évocatrice mais non pathognomonique: opacités nodulaires et infiltrations cavitaires uni- ou bilatérales sont souvent retrouvées au niveau des lobes supérieurs dans les infections à *M. kansasii* et MAC [1,70].

Le diagnostic de certitude est difficile, reposant sur la culture positive d'une biopsie pulmonaire [1]. L'évolution de la pathologie est lente et sur un mode chronique [55].

III/ Infections ganglionnaires

Après *M. tuberculosis*, MAC est le principal agent en cause dans la survenue de lymphadénites mycobactériennes, suivi par *M. scrofulaceum* [70].

L'atteinte des ganglions cervicaux (sous-mandibulaires) est fréquente chez l'enfant de 1 à 5 ans et le sidéen. Les lésions sont unilatérales et peuvent se fistuliser [1].

Le diagnostic est établi à partir d'un prélèvement par cytoponction [14].

IV/ Infections cutanées

En fonction de la répartition géographique, *M. marinum* (pays occidentaux) et *M. ulcerans* (pays tropicaux) sont les principaux agents responsables de mycobactérioses cutanées. Ils provoquent des lésions bien définies: respectivement, la maladie des aquariums et l'ulcère de Buruli [10]. Les bacilles du complexe *fortuitum* (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*), et *M. haemophilum* induisent des lésions polymorphes, moins spécifiques: nodules sous-cutanés et/ou abcès [69]. Dermatoses eczématiformes, éruptions maculo-papulaires, plaques, prurigos peuvent également être observés [1].

La transmission est directe depuis le milieu contaminant, à l'occasion d'accidents domestiques ou professionnels, mais également iatrogènes (post-chirurgie, infiltrations). Le diagnostic est souvent tardif du fait de la diversité des lésions. Le diagnostic microbiologique est primordial [12].

VI/ Infections ostéo-articulaires

Les mycobactéries en cause sont les mêmes que celle des formes cutanées, mis à part *M. ulcerans*. *MAC* et *M. xenopi* complètent la liste [14,16,19].

Tendinites, bursites, ténosynovites, ostéites, ostéomyélites [14] sont le plus souvent décrites chez des patients en bonne santé, sans pathologie sous jacente ou thérapie immunosuppressive. L'inoculation est directe.

Les manifestations cliniques, prédominantes au niveau des membres supérieurs, prennent parfois la forme d'un syndrome du canal carpien. Un gonflement articulaire douloureux ou non est constant, accompagné parfois de perte de mobilité et de signes cutanés. L'état général est classiquement conservé, les signes biologiques sont absents [19].

L'évolution est lente et chronique, le retard diagnostique très fréquent [34], l'excision-débridement chirurgical quasi systématique en association à l'antibiothérapie. L'administration d'une corticothérapie locale favoriserait la chronicité [3,19].

VII/ Infections disséminées

Elles surviennent dans la majorité des cas chez des patients immunodéprimés [1,14,70]. L'émergence de l'épidémie du SIDA les a propulsées au premier plan. Chez le sidéen, la dissémination est corrélée à la sévérité de l'immunosuppression : un taux de lymphocytes T CD4 bas exposera d'autant plus le sujet à la survenue d'une mycobactériose [1].

Cependant, ce n'est pas là le seul terrain favorisant la survenue de telles infections : tout terrain induisant une fragilité immunitaire peut entraîner une généralisation de la pathologie. Ainsi, des cas de dissémination ont été rapportés chez des transplantés, dénutris, leucémiques, cancéreux en cours de chimiothérapie ou chez des patients suivant un traitement immunosuppresseur (corticothérapie prolongée) [14,70,89].

Dernièrement, des généticiens ont également démontré qu'une prédisposition génétique serait à l'origine de cas de mycobactérioses atypiques chez des sujets apparemment sains. Un déficit complet en récepteur de l'interféron gamma (IFN γ) est responsable d'infections graves et précoces à pronostic défavorable et de granulomes immatures histologiquement. Un déficit incomplet en récepteur de l'IFN γ , mais aussi une anomalie de l'interleukine 12 ou un déficit de son récepteur,

provoquent des infections plus tardives associées à un granulome mature, qui sont de meilleur pronostic [44,72].

MAC est le plus souvent en cause (>80% des cas) [34,43,56]. Bon nombre d'autres espèces (cf. *tableau 3*) peuvent également provoquer une infection généralisée, y compris des NMT rarement pathogènes comme *M. smegmatis* ou *M. thermoresistibile* par exemple [34].

Sur le plan clinique, une altération de l'état général (fièvre au long cours, amaigrissement) est quasi constante, une atteinte ganglionnaire possible ; les symptômes digestifs (diarrhée chronique, syndrome de malabsorption, hépatosplénomégalie, douleurs frustes), pulmonaires, cutanés, hématologiques (anémie, leucopénie) sont fréquents [1,43].

La recrudescence de ces formes généralisées peut faire discuter une transmission interhumaine des germes par voie pulmonaire ou digestive, et non plus simplement par voie « environnementale » [43], ce d'autant que *M. avium* a été isolé chez des sujets sains sur prélèvements pulmonaires, digestifs, cutanés.

Les examens bactériologiques (biopsies, hémocultures) et anatomo-pathologiques confirment le diagnostic.

Des cas mortels d'infections à NTM ont été décrits chez des patients en stade terminal de SIDA [70,72].

L'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) contribue à la diminution de la fréquence de survenue des infections disséminées à NTM et autres infections opportunistes d'ailleurs. Cependant, quelques cas particuliers d'infections généralisées à MAC ont été rapportés au décours de la mise en route d'un traitement antirétroviral : ils sont appelés syndromes de restauration immunitaire après introduction de HAART. Il s'agirait d'infections latentes qui deviendraient symptomatiques en raison de la restauration immunitaire (réaction d'hypersensibilité retardée dirigée contre des antigènes mycobactériens sans pouvoir pathogène, les mycobactéries ayant préalablement été tuées par le traitement antibactérien) [1].

VII/ Autres organes cibles

De manière anecdotique, *MAC* peut être à l'origine

- d'infections digestives pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif : iléites terminales, ulcères gastriques réfractaires, mais aussi syndrome obstructif par compression ganglionnaire peuvent être cités.
- d'atteintes du système nerveux (méningite, méningo-encéphalite, abcès), survenant sur un terrain immunitaire défavorable [1].

G/ Diagnostic biologique

C'est une étape essentielle dans l'établissement du diagnostic. Il se déroule en plusieurs étapes [69].

I/ Prélèvement

Il est primordial, car de celui-ci dépend le reste des investigations. Il doit être effectué dans de bonnes conditions d'asepsie, si possible avant toute thérapeutique, de préférence au laboratoire. A défaut, il sera conservé à +4°C et acheminé dans les plus brefs délais [67].

L'idéal est de réaliser un prélèvement le plus rapidement possible au cours de l'évolution, car le germe est plus fréquemment isolé des lésions non granulomateuses. L'organisme hôte réagit à l'agression mycobactérienne par la constitution d'un granulome dont l'effet est de limiter l'inoculum bactérien. Donc, plus les lésions sont jeunes, moins elles sont organisées et plus les chances d'isolement sont grandes [15].

Les prélèvements respiratoires (obtenus par expectoration spontanée, tubage gastrique, fibroscopie, ou lavage broncho-alvéolaire), urinaires, les ponctions liquidiennes sont placés dans des contenants stériles secs. Biopsies cutanées, ponctions d'abcès, nécessitent l'adjonction d'un peu d'eau stérile.

Compte tenu du risque de contamination par la flore commensale, les prélèvements exposés (pulmonaires, urinaires) doivent subir une décontamination [43,67]. Pour les biopsies cutanées, ponctions d'abcès ou articulaires prélevées stérilement, les prélèvements sont la plupart du temps, directement traités et ensemencés par risque de destruction des microorganismes. Cependant, un

traitement par solutions à base de soude à 4% ou d'acide dilué peut être appliqué à ceux pour lesquels il existe un doute [67].

II/ Bactériologie

Les premières étapes du diagnostic (l'examen direct et la culture proprement dite) sont universelles dans le sens où elles permettent la détection de l'ensemble des mycobactéries, tuberculeuses ou atypiques.

1/ Examen direct

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acido-alcoolo-résistance est un des trois critères de la définition du genre *Mycobacterium*. Elle permet d'affirmer à l'examen direct si le germe incriminé est une mycobactérie.

Les mycobactéries prennent difficilement la coloration de Gram ; sa réalisation peut cependant être intéressante par sa négativité.

Pour mettre en évidence l'acido-alcoolo-résistance, la coloration de Ziehl-Neelsen est appliquée : le frottis est coloré par une solution de fuchsine basique phéniquée. Après décoloration par un mélange acide-alcool, la lame est contre-colorée par une solution aqueuse de bleu de méthylène à 3%. Au microscope, les mycobactéries apparaissent en rouge vif sur le fond bleu de la préparation [67] ; elles mesurent de 4 à 6 μm de longueur et de 0,2 à 0,6 μm de diamètre et apparaissent un peu incurvées, irrégulières [1].

Il est également possible d'avoir recours à un autre colorant : l'auramine O phéniquée. Le principe est le même. La contre-coloration se fait en revanche à l'aide d'une solution de rouge de thiazine. Au microscope muni d'un dispositif de fluorescence, les bacilles apparaissent fluorescents, jaune-vert, sur fond rouge [67].

Cette propriété est commune à l'ensemble des mycobactéries, et ne permet donc pas de conclure sur l'identité de l'espèce observée à ce stade de l'examen [1,67].

La positivité de l'examen direct est exprimée en nombre de BAAR par champ ou sur la lame. Ceci définit la densité bacillaire. Pour ces colorations spécifiques, le seuil de détection est de 10^4 BAAR/mL de suspension. Si la spécificité est excellente, avoisinant les 100%, il n'en est pas de même pour la sensibilité : pour

que la probabilité d'obtenir des BAAR à l'examen direct soit supérieure à 95%, le prélèvement doit contenir 10^5 BAAR/mL [67].

2/ Culture [67]

Elle est l'étape fondamentale de la démarche diagnostique. Elle a pour but l'identification précise du bacille incriminé. La culture des mycobactéries nécessite des milieux spécifiques et des conditions bien particulières nécessaires à leur croissance.

a/ Les milieux solides

Il en existe deux types :

- Milieux coagulés à base d'œuf

Le milieu le plus communément employé est le milieu de Löwenstein-Jensen, à base d'œuf. Ses avantages sont multiples : grande sensibilité, aspect spécifique des colonies, prix de revient relativement faible. En contrepartie, sa préparation est longue et difficile, sa conservation courte et la reproductibilité variable (qualité des éléments employés, notamment les œufs).

L'ensemencement de milieux supplémentaires peut être nécessaire du fait de la croissance longue et difficile des mycobactéries. Le milieu de Coletsos, contenant du pyruvate de sodium, permet un développement plus facile de certaines mycobactéries : *M. bovis*, *M. africanum*, *M. haemophilum*.

Un milieu de Löwenstein-Jensen peut être rendu plus sélectif en y ajoutant des antibiotiques (pénicilline, acide nalidixique).

- Milieux gélosés

Ce sont des milieux semi-synthétiques désignés sous le nom de Middelbrook 7H10, 7H11. Ils contiennent plus d'éléments constants et permettent une bonne croissance, à condition d'être placés dans une atmosphère à 5% de CO₂.

Leur sensibilité semble un peu supérieure à celle des milieux à l'œuf. D'un prix plus élevé, ils sont moins utilisés en bactériologie de routine.

b/ Les milieux liquides

Récemment, sont apparus les milieux liquides. Ils ont pour la plupart la même base à savoir un bouillon Middlebrook 7H9 (excepté MB REDOX)

- Techniques basées sur la détection radiométrique

Le principe est basé sur la mesure du $^{14}\text{CO}_2$ radioactif libéré par la respiration des mycobactéries au cours de leur multiplication en milieu liquide. Leur seule source de carbone nécessaire pour leur survie est l'acide palmitique marqué par le carbone ^{14}C . Ceci est le principe de la respirométrie radiométrique. Un appareillage dosant le ^{14}C , Bactec 460 TB[®], est nécessaire.

L'avantage principal de la méthode est la réduction de moitié du délai d'obtention d'une primoculture. En revanche, les contraintes liées à la manipulation et l'élimination des déchets radioactifs augmentent sensiblement le coût.

- Techniques sans détection radioactive

Aujourd'hui, sont commercialisés des milieux liquides ne contenant pas de produits radioactifs. Ces techniques ont tendance à remplacer la technique radiométrique. Elles présentent plusieurs avantages : éviter la manipulation de produits radioactifs, l'automatisation de leur lecture et l'ensemencement se fait sans aiguille.

Les principaux sont :

- le milieu MGIT (Mycobacteria growth indicator tube) contient un composé fluorescent sensible à la présence d'oxygène. Les mycobactéries présentes respirent, consomment l' O_2 , ce qui permet l'observation de l'émission d'une fluorescence visible à l'œil nu.
- Le tube MB REDOX contient un indicateur coloré : sel de tetrazolium incolore, qui, en cas de présence bactérienne se réduit en formazan, produisant une coloration visible à l'œil nu.

c/ les milieux mixtes

D'autres bi-phasiques, comme le SeptiChek AFB, combinent un bouillon, Middlebrook 7H9, et trois milieux solides spécifiques (Middlebrook 7H11 non sélectif, un milieu à base d'œuf, sang cuit). Ce système permet une détection plus rapide et présente une sensibilité supérieure à celle des milieux usuels.

3/ Identification

Cette étape permet de mettre en évidence, avec certitude, l'espèce mycobactérienne incriminée.

a/ A partir de l'examen direct et de la culture

Plusieurs paramètres vont permettre de suspecter la présence d'une mycobactérie, et de révéler des caractères d'orientation vers une espèce donnée :

- La température de croissance permet une orientation. Les milieux ensemencés sont placés à différentes températures (28°C, 37°C et 42°C), du fait que la température optimale de croissance est différente suivant les NTM. Par exemple, *M. marinum* et *M. ulcerans* se cultivent entre 28 et 32°C, *M. kansasii* à 37°C, *M. fortuitum* et *M. xenopi* à 42°C.
- La vitesse de croissance des mycobactéries permet de distinguer deux groupes : les mycobactéries à croissance lente d'une part et à croissance rapide d'autre part. La frontière entre les deux est de 7 jours. Ceci est un des deux critères utilisés par Runyon pour établir sa classification.
- La pigmentation des colonies est le deuxième critère de Runyon. Pour rappel, on distingue les mycobactéries photo-, scoto-, et non chromogènes.
- L'aspect des colonies : elles peuvent être lisses, rugueuses ou intermédiaires, eugoniques ou dysgoniques.

La coloration de Ziehl-Neelsen (ou à l'auramine) et la culture sur milieux spécifiques vont permettre de suspecter un germe, d'affirmer la présence d'une mycobactérie, mais en aucun cas ne permettent d'affirmer avec exactitude l'agent responsable de la mycobactériose recherchée.

b/ Epreuves biochimiques

α/ Méthodes biochimiques classiques

L'utilisation de ces tests basés sur l'étude d'une activité enzymatique permet d'aboutir la plupart du temps à un diagnostic précis de l'espèce recherchée.

On peut citer : nitrate-réductase, catalase (à 22°C, à 68°C et à pH 7), arylsulfatase, hydrolyse du Tween 80, uréase, pyrizinamidase, amidases, β-glucosidase.

Le niacine-test est basé sur l'absence de synthèse et de libération d'acide nicotinique dans le milieu.

β/ Etude de la résistance à certains agents chimiques

Parmi les plus fréquents, on trouve : NaCl 5%, l'acide thiophène carboxylique, acide para-aminosalicylique, thiosemicarbazone, D-cyclosérine, éthambutol, isoniazide.

L'apport de ces agents au milieu de culture permet d'évaluer la capacité de croissance des mycobactéries.

γ/ Résultats

En pratique, ces tests vont permettre de distinguer les mycobactéries atypiques de celles du complexe tuberculeux.

Le *tableau 4* (page 42) permet la comparaison entre les principales caractéristiques des bacilles « tuberculeux » et les mycobactéries atypiques [34].

Température de croissance à 37°C, long délai de croissance, absence de pigmentation des colonies, niacine-test positif, catalase thermolabile, activité enzymatique positive, absence de croissance en présence d'antituberculeux majeurs sont autant de critères en faveur de *M. tuberculosis*.

Il est à noter l'ambiguïté des résultats concernant *M. africanum* répondant très souvent de façon variable aux épreuves biochimiques.

Dans la pratique courante, ces techniques ont tendance à être abandonnées au profit des techniques d'identification par biologie moléculaire.

	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. africanum</i>	<i>M. bovis</i>	BCG	NTM
Aspects cultureux					
température	37°C				30 à 43°C fonction de l'espèce
Vitesse	Lente > 3 semaines				+/- 7 jours
Pigmentation des colonies	non				Photo-, scoto- ou non chromogènes
Aspect des colonies	Rugueux, eugonique	Rugueux, dysgonique	Lisse, dysgonique	Rugueux, eugonique	variable
Caractères biochimiques					
Niacine-test	+	+/-	-	-	-
Catalase 22°C	+	+	+	+	+
Catalase 68°C	-	-	-	-	+
Nitrate réductase	+	+/-	-	-	+/-
β - glucosidase	+	+/-	-	-	+/-
Tween 80	+	+/-	-	-	+/-
Croissance en présence de :					
Tb1	-	+/-	-	-	+ en général
TCH	+	+/-	-	-	+
D- cyclosérine	-	-	-	+	+/-
Ethambutol	-	-	-	-	+/-
Pyrizinamide	-	-	+	+	+/-

Tableau 4 : Comparaison des principaux critères d'identifications microbiologiques et biochimiques des mycobactéries du complexe tuberculeux et atypiques

Légende : + : résultat positif ; - : résultat négatif ; +/- : résultat variable.

c/ Identification moléculaire par méthodes génotypiques [67]

Les années 90 voient l'apparition d'autres méthodes, mises au point dans le but principal de réduire le délai d'identification. Elles sont basées sur la détection et l'identification moléculaire à partir de milieux de culture solides et liquides.

On peut les classer en trois groupes :

- Sondes monospécifiques ou de complexe.

Initialement produite pour différencier les bactéries du complexe tuberculeux, la sonde Accuprobe[®] permet également l'identification de *MAC*, *M. kansasii*, *M. goodnae*. Les sondes monospécifiques d'ADN complémentaire d'ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) après hybridation, permettent, à partir du milieu de culture, une identification par chimioluminescence. Sensibilité et spécificité sont bonnes pour l'identification de *M. tuberculosis*, mais plus modestes pour les autres espèces.

- Système de détection après amplification et hybridation sur support solide. Les coffrets Inno-Lipa[®] et GenoType[®] sont basés sur l'hybridation après amplification de séquences intergéniques spécifiques 16S-23S et de séquences du gène ADNr 23S respectivement. Ces méthodes montrent une bonne spécificité. Seules quelques souches de *MAC* ne sont pas identifiées avec précision. Elles permettent une identification précise et rapide des mycobactéries les plus courantes.

- Systèmes de détection universelle basés sur le séquençage ou la restriction enzymatique.

- Séquençage :

Souvent utilisées en deuxième intention car complexes et coûteuses, les méthodes de séquençage des gènes ARN 16S et hsp65 sont réalisées à partir d'amorces universelles. Elles permettent l'identification d'une cinquantaine d'espèces de mycobactéries. Le séquençage du gène hsp65 est particulièrement efficace pour les mycobactéries à croissance rapide.

- Restriction enzymatique :

La méthode PRA (PCR-restriction enzymatic analysis) est basée sur la restriction du gène hsp65. Elle différencie une cinquantaine d'espèces mycobactériennes.

Cette technique est d'interprétation parfois délicate et est de plus en plus supplantée par les techniques de séquençage.

L'ensemble de ces méthodes, de bonne efficacité, présentent néanmoins un inconvénient : un coût d'utilisation élevé, du fait de la nécessité d'acquérir un matériel spécifique et d'avoir un personnel qualifié et formé à l'utilisation de celui-ci. Ce coût est contre balancé par une réduction des délais d'identification des NTM à quelques heures.

d/ Méthodes de détection directe par amplification génomique

Les principales sont :

- la PCR (polymerase chain reaction)
- la réaction en chaîne par la ligase (LCR : ligase chain reaction)
- l'amplification par déplacement de brin (SDA : strand displacement amplification)
- l'amplification isothermique d'ARN via un intermédiaire d'ADN (Q- β amplification)

Ces méthodes consistent à amplifier et détecter par techniques calorimétrique ou fluorimétrique, une séquence nucléique spécifique, après lyse de la paroi bactérienne.

Elles permettent la détection et l'identification des mycobactéries en quelques heures à partir d'échantillons cliniques décontaminés et concentrés afin d'augmenter la sensibilité. Malgré cet avantage, ces méthodes d'amplification génique n'ont pas fait preuve de leur efficacité. Elles présentent des défauts de sensibilité (90%) liés à la concentration microbienne, comme de spécificité (77%) [68]. Leurs indications sont limitées et ne viennent qu'en seconde intention : forte suspicion de mycobactériose à localisations cliniques ou radiologiques particulières. Elles demandent une grande prudence lors des manipulations et le respect des protocoles compte tenu des risques de contamination des échantillons, de l'environnement et surtout des techniciens.

4/ L'antibiogramme

A partir des milieux de culture solides décrits précédemment et plus précisément, les milieux gélosés semi-synthétiques (méthode des disques), on étudie l'efficacité *in vitro* de certains agents antibactériens sur le germe incriminé.

La méthode des bandelettes imprégnées E-test[®] permet de réaliser une cartographie des antibiotiques efficaces pour la bactérie isolée et de définir pour chacun d'entre eux les concentrations minimales inhibitrices (CMI). D'autres méthodes de détermination des CMI en milieu liquide sont utilisées pour réaliser les antibiogrammes de *MAC*.

D'après les données de l'institut Pasteur, le choix des antibiotiques testés dépend de la vitesse de croissance des mycobactéries. Rifampicine, rifabutine, clarithromycine, azithromycine, éthambutol, ciprofloxacine et amikacine sont testés de façon systématique. En cas de mycobactéries à croissance rapide, vancomycine, tobramycine, moxifloxacine, lévofloxacine, céfoxitine, linézolide, doxycycline, imipénème, triméthoprim-sulfaméthoxazole viennent compléter la liste.

La sensibilité des mycobactéries *in vitro* n'est pas toujours corrélée avec leur sensibilité *in vivo*. De plus, il existe souvent des variations au sein d'une même espèce [15].

5/ Hiérarchisation : cascade diagnostique

La *figure 1* (page 46) reprend les principales étapes aboutissant au diagnostic de l'espèce mycobactérienne en cause, indispensable pour le clinicien.

A partir du prélèvement réalisé devant la présomption de mycobactériose, le bactériologiste réalise toujours une coloration de frottis qui permettra de conclure à la présence de BAAR.

Actuellement, les techniques de biologie moléculaire ont tendance à supplanter les autres techniques dans l'identification des mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses et réduisent de manière significative le délai d'identification du germe responsable de la symptomatologie clinique. Parmi les tests biochimiques, seuls les tests de la détection de la nitrate réductase et de la production de niacine sont encore couramment utilisés dans la distinction des espèces du complexe *tuberculosis*. Lorsque la NTM est identifiée, l'antibiogramme va permettre de tester la résistance ou la sensibilité du micro-organisme vis-à-vis de différents antibiotiques, ce qui orientera le clinicien vers un traitement approprié et efficace.

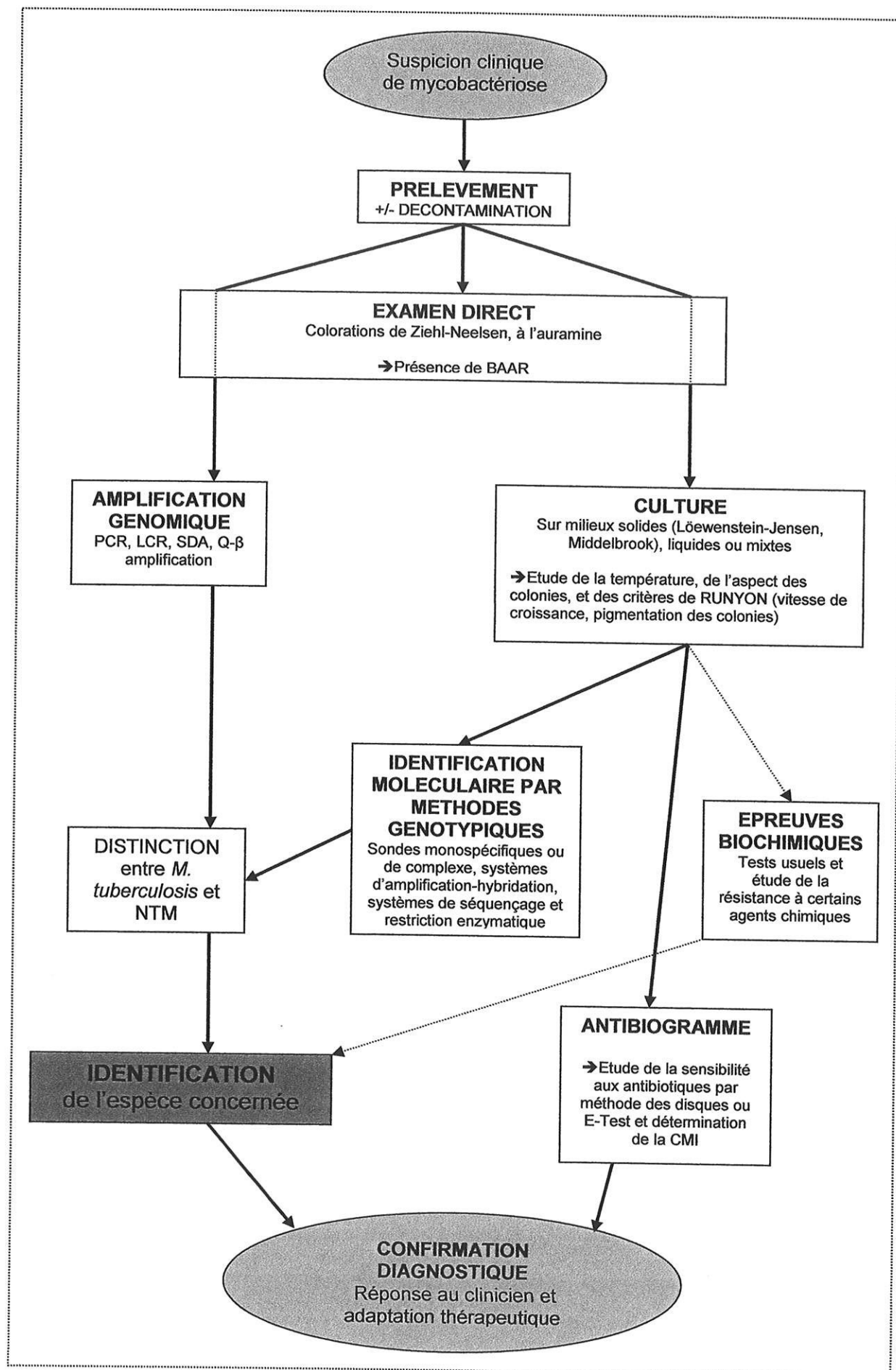


Figure 1 : Les étapes du diagnostic microbiologique des infections à NTM.

III/ Anato-mo-pathologie

1/ Histopathologie : les lésions élémentaires

Les NTM produisent classiquement deux types de lésions élémentaires. Elles dépendent de l'état immunitaire du patient, capable ou non de déclencher une réponse normale lors de la stimulation de l'immunité cellulaire, mais aussi de l'état fonctionnel des histiocytes susceptibles ou non de digérer les bactéries ingérées [36]. On distingue :

- Les granulomes, formés de cellules épithélioïdes et parfois de cellules géantes avec ou sans nécrose (caséuse ou fibrinoïde plus rarement) [1]. A noter que la présence d'un foyer de nécrose de contours irréguliers et très riche en polynucléaires neutrophiles est évocateur d'une NTM [36]. Le statut immunitaire du patient joue un rôle important dans l'aspect du granulome : ainsi, un granulome bien formé est fréquemment retrouvé chez l'immunocompétent, rendant les bacilles difficilement détectables. Au contraire, l'observation de formes plus anarchiques contenant de nombreuses bactéries prédomine chez l'immunodéprimé [1]. Un groupe d'anatomopathologistes, se basant sur une centaine de spécimens mycobactériens, a classé les granulomes en quatre groupes : granulomes à cellules variées, suppurés, tuberculoïdes, en palissade [65].
- Les infiltrats histiocytaires avec ou sans nécrose. Les histiocytes peuvent être dispersés au milieu d'autres cellules (polynucléaires neutrophiles,...), regroupés en amas, ou réaliser de larges plages masquant l'architecture normale [36].

2/ Aspect morphologique en fonction des tissus

a/ Poumons

Une étude comparant examens tomographique en coupes fines et histopathologique (biopsie pulmonaire transbronchique par fibroscopie) a été réalisée sur des patients présentant des infections à *M. abscessus*, *MAC*, et *M. fortuitum*. Sans présager de l'espèce en cause, l'examen histopathologique microscopique de prélèvement pulmonaire par biopsie transbronchique montre un épaississement de la paroi bronchiolaire, une inflammation bronchiolaire et péribronchiolaire non spécifique. Un granulome épithélioïde (formé de cellules épithélioïdes et de cellules géantes) avec ou sans nécrose caséuse est rapporté

dans un tiers des cas. Macroscopiquement, diverses lésions peuvent être observées : de petits nodules bilatéraux, bronchectasies cylindriques, lésions nodulaires centrolobulaires ramifiées, ou plus rarement, fusion lobaire segmentaire ou sous-segmentaire, cavités, bronchectasies kystiques, diminution du volume lobaire. L'ensemble des lobes pulmonaires est affecté, sans prédominance notable. L'observation de ces lésions pour la plupart non spécifiques, ne peut conduire au diagnostic ; la mise en évidence bactériologique des NTM reste indispensable. La tuberculose pulmonaire est le principal diagnostic différentiel [55].

b/ Peau et tissus mous

D'une manière générale, l'examen histologique précoce se révèle généralement peu spécifique, montrant une réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et macrophages.

L'activation macrophagique aboutit à la formation d'un granulome inflammatoire, qui à un stade plus tardif est formé de cellules géantes de type Langhans, de cellules épithélioïdes et de lymphocytes périphériques. Il est dénommé granulome tuberculoïde de par ses analogies avec les lésions formées par le bacille tuberculeux. Une nécrose éosinophile centrale sans nécrose caséuse peut être observée [69].

En fonction des espèces, plusieurs modèles de lésions histopathologiques ont pu être identifiés : abcès, granulome tuberculoïde, infiltration histiocytaire diffuse, panniculite aigüe ou chronique, inflammation chronique non spécifique, granulome sarcoïdosique, pseudo-nodule rhumatoïde, folliculite nécrosante, vascularite [1,11,76]. Une infiltration plus profonde du tissu sous-cutané, une diffusion plus étendue, la formation d'abcès sont plus fréquentes chez le sujet immunodéprimé que chez le sujet immunocompétent [1,11].

c/ Ganglions

M. scrofulaceum et *MAC* sont les principaux pourvoyeurs de lymphadénites tuberculoïdes. L'observation microscopique de granulomes est classique mais difficilement distinguable d'une forme tuberculeuse. Les histiocytoses diffuses sont plus classiques chez l'immunodéprimé [36].

H/ Traitement

Les mycobactéries atypiques sont des germes multirésistants [34,43]. Les antibiogrammes testant les antituberculeux classiques sont généralement interprétés comme pour les souches de *M. tuberculosis* mais ne présentent pas de réelle signification pour le choix d'un traitement [34]. De plus, la sensibilité in vitro ne se traduit pas toujours in vivo par une efficacité du traitement [8].

Le choix d'une monothérapie ou d'une association d'antibiotiques et la durée de traitement sont extrêmement variables en fonction du site infecté ; cette dernière peut varier de quelques semaines (formes cutanées et ganglionnaires) à plusieurs années pour les atteintes osseuses, pulmonaires et généralisées.

I/ Principaux antibiotiques

Un large panel d'antibiotiques est prescrit dans les infections à NTM. Voici rassemblées par classes, dans le *tableau 5*, les principales molécules utilisées, les posologies recommandées lors des mycobactérioses et la surveillance particulière que nécessite leur administration.

Les éventuels effets indésirables communs : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), réactions cutanées d'hypersensibilité (rash, urticaire, prurit) ne sont pas recensés.

Les posologies citées sont adaptées aux sujets dont la fonction rénale est normale. Une adaptation est nécessaire chez les patients ayant une altération de celle-ci.

Une attention particulière doit être portée aux patients sous anticoagulants oraux. Une surveillance rapprochée de l'INR doit être mise en place. En effet, un déséquilibre de celui-ci n'est pas rare lors de la prise simultanée de certains antibiotiques. Certaines classes sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

DCI	Nom commercial	Posologies usuelles (adulte)	Nombre de prise par jour	Principaux effets secondaires et toxicité	Surveillance
Antituberculeux					
éthambutol	Myambutol®	15 à 20 mg/kg/j	1	-troubles oculaires (névrite optique rétrobulbaire, -leucopénie	-acuité visuelle, champ visuel, vision des couleurs, fond d'oeil.
isoniazide	Rimifon®	4 à 5 mg/kg/j	1	-hépatotoxicité (jusqu'à l'hépatite) -Neuropathies périphériques, -hématotoxicité (anémie,...)	-dosage hebdomadaire transaminases -examen clinique neurologique régulier, -NFS
Rifamycines					
rifabutine	Ansativity®	450 à 600 mg/j	1	-coloration en rouge-orange des urines, des selles, de la peau et des sécrétions -arthro-myalgies -neutropénie -dysgueusie -uvéite	-NFS plaquettes -bilan ophtalmologique si doute
rifampicine	Rifadine® Rimactan®	8 à 12 mg/kg/j	1	-coloration rouge des sécrétions (urine, crachats, liquide lacrymal) -hépatotoxicité : risque majoré de cytolyse si association avec isoniazide et/ou pyrizinamide -réactions d'hypersensibilité: éosinophilie, thrombocytopénie, syndrome grippal, tr. respiratoires allergiques, anémie hémolytique, choc, IRA.	Surveillance régulière : -des fonctions hépatiques, -de l'hémogramme
Macrolides					
azithromycine	Azadose®	600 mg/j	1	-augm. des transa., -neutropénie, -troubles de l'audition, -oedème de Quincke, réaction anaphylactique.	-Bilan hépatique (Transaminases) -ORL (audiogramme)
clarithromycine	Naxy® Zeclar®	1000 à 2000 mg/j	2	-Candidose, -Manif. cutanées allergiques bulleuses, -Augm. des transa., -acouphènes, -hypoacousie, -dysgueusies -risque d'augm. des effets indésirables de la rifabutine (uvéites)	

DCI	Nom commercial	Posologies usuelles (adulte)	Nombre de prise par jour	Principaux effets secondaires et toxicité	Surveillance
Cyclines					
doxycycline	Vibramycine®	200 mg/j	1	-Photosens. -anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, -Dyschromie dentaire (enfants) -vertiges	-Hémogramme
minocycline	Mestacine® Mynocine®	200 mg/j	1 ou 2	-minocycline : hépatotoxicité (élévation des transa. PPAL, bilirubine (ictère), hépatite)	-bilan hépatique
Fluoroquinolones					
ciprofloxacine	Ciflox®	1500 mg/j	2	-Tendinites, myalgies et/ou arthralgies, -convulsions, confusion mentale, hallucinations, ... - Augm. de la créat., néphropathie tubulo-interstitielle, -leucopénie, thrombopénie, hyperéosinophilie, -augm. des transa., PPAL, bilirubine -ofloxacine : photosens.	-NFS -Bilan hépatique -créatininémie
ofloxacine	Oflocet®	400 mg/j	2		
Aminosides					
amikacine	Amiklin®	15 mg/kg/j	1 à 2	-néphrotoxicité : risque majoré si IR et prise de médicaments néphrotoxiques. -ototoxicité : atteinte cochléovestibulaire	-fonctions rénale (créatininémie) et auditive (audiogramme) -dosages sériques (pic plasmatique et taux résiduel)
kanamycine		15 mg/kg/j	1 à 2		
streptomycine		1 à 1,5 g/j	1	-Tobramycine : augm. des transa. et bilirubine, anémie, granulocytopénie et thrombopénie.	
tobramycine	Nebcine®	3 mg/kg/j	3		
Céphalosporines					
céfoxitine	Mefoxin®	3 à 6 g/j	3	-augm. des transa. et PPAL -thrombopénie, leuconéutropénie, anémie -augm. créat, urée.	-clinique -Transa. -Hémogramme

DCI	Nom commercial	Posologies usuelles (adulte)	Nombre de prise par jour	Principaux effets secondaires et toxicité	Surveillance
Sulfamides					
cotrimoxazole	Bactrim [®] Eusaprim [®]	1600 mg/j de sulfaméthoxazole	2	-érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, -Colite pseudo-membraneuse, -Hépatite cholestatique, augm. des transa. et bilirubine, -thrombopénie, leuconéutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique -hyperkaliémie, -Neuropathies, -arthro-myalgies, rhabdomyolyse	-Transa. -Hémogramme (surtout chez le sidéen chez qui la fréquence de survenue d'une hématotoxicité est supérieure)
Autres					
clofazimine	Lamprene [®]	50 mg/j	1	-pigmentation rougeâtre à brun foncé de la peau, sécheresse de la peau, ichtyose, -entéropathie jusqu'à l'occlusion, -coloration de la conjonctive, de la cornée et des larmes, sécheresse et irritation des yeux. Troubles de la vision, -coloration de la sueur, du lait, des expectorations, de l'urine et des fèces	Clinique ophtalmo-digestive
imipénem	Tienam [®]	1 à 2 g/j	3 à 4	-érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, -hyperéosinophilie, leuco-neutropénie, -augm. des transa., bilirubine, PPAL, hépatite, -oligurie/anurie, polyurie, IRA, -Manif. neuro-psychiatriques, convulsions, états confusionnels, hallucinations, -Candidoses systémiques.	Neurologique, manifestations allergiques à la première administration Hémogramme, Fonctions rénales et hépatiques

Tableau 5 : Caractéristiques des agents antibactériens les plus fréquemment employés dans le traitement des infections à NTM, d'après l'édition 2005 du dictionnaire Vidal[®] [87].

II/ Principes thérapeutiques des principales mycobactéries

1/ NTM du groupe I

- *M. kansasii*

Est généralement sensible aux antituberculeux majeurs (isoniazide, rifampicine, éthambutol) [12,16,34]. Cette trithérapie doit être administrée pour une période de 12 mois après négativation des prélèvements bactériologiques [12,14]. Clarithromycine, ofloxacine, minocycline, streptomycine peuvent constituer une alternative thérapeutique [69]. Une combinaison de deux molécules incluant la rifampicine montre une efficacité supérieure à une combinaison ne l'incluant pas [43].

- *M. marinum*

Le traitement est généralement prolongé de trois à six mois pour les formes cutanées. Antituberculeux (rifampicine, rifabutine, éthambutol), cyclines (mino- et doxycycline), clarithromycine, cotrimoxazole se sont montrés efficaces [5,38,69]. Une cure chirurgicale est parfois bénéfique dans les atteintes plus étendues [12].

- *M. simiae*

Clarithromycine, azithromycine, rifabutine, éthambutol, amikacine, ofloxacine sont efficaces. Il existe une ressemblance avec le spectre de MAC [43].

2/ NTM du groupe II

- *M. gordonae*

Habituellement non pathogène, les infections à *M. gordonae* répondent favorablement à la rifampicine, l'éthambutol, la kanamycine [69].

- *M. scrofulaceum*

Macrolides, amikacine, streptomycine, rifampicine, rifabutine sont souvent associés à la chirurgie [69].

- *M. szulgai*

Les antituberculeux (rifampicine, éthambutol), et la clarithromycine sont les références [16,69]. La chirurgie a parfois été utilisée dans des cas d'infections articulaires et de ganglions lymphatiques [43].

- *M. xenopi*

La combinaison de plusieurs agents est recommandée. Les antituberculeux classiques sont en première ligne [16]. L'association rifampicine-isoniazide, plus ou moins éthambutol donne de bons résultats. Une alternative rifampicine-streptomycine a montré une efficacité [43].

3/ NTM du groupe III

- *M. avium-intracellulare*

Compte tenu du manque de succès des traitements antibiotiques sur les infections dues à *MAC* et de la résistance de ces NTM à une grande variété d'agents chimiques, de nombreuses options thérapeutiques ont été testées [43]. Actuellement, les macrolides (clarithromycine, azithromycine), rifamycines, éthambutol, amikacine, clofazimine sont les références [69]. Une trithérapie est constante pour les infections pulmonaires et disséminées ; l'association clarithromycine-éthambutol, à une troisième molécule, est souvent fixe [2,14,70]. En fonction du statut immunitaire du patient, le choix du troisième antibiotique et la durée du traitement (18-24 mois) seront variables.

Chez le sidéen, une prophylaxie secondaire est indispensable tant que le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 200/mm³. Il s'agit la plupart du temps d'une monothérapie faisant appel aux antibiotiques précédemment cités, rifabutine et clarithromycine dans la majorité des cas [14].

- *M. haemophilum*

Des associations comprenant ciprofloxacine et rifampicine ont souvent été rapportées. Généralement résistant à l'isoniazide, l'éthambutol, la streptomycine, d'autres associations incluant les rifampicine, clarithromycine, minocycline et quinolones ont été testées avec succès [43,69].

- *M. malmoense*

Ethambutol, rifampicine sont les références [69]. L'association de clarithromycine peut s'avérer nécessaire [16].

- *M. ulcerans*

Bien qu'aucun consensus ne soit établi, la rifampicine est à la base de la thérapeutique. Une association, pour une durée supérieure à trois mois, avec

l'amikacine ou l'ofloxacine a montré son efficacité. D'autres alternatives sont possibles, incluant les aminosides et les fluoroquinolones, mais également la clarithromycine [69]. L'excision des tissus infectés et nécrosés est indispensable, permettant l'obtention d'une meilleure diffusion des antibiotiques [12,69].

4/ NTM du groupe IV

- *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*

Résistants aux antituberculeux classiques [12,14], à la tétracycline [43], le choix des fluoroquinolones, des sulfamides, de la clarithromycine en monothérapie pour des formes localisées ou associée à l'amikacine pour les formes disséminées est recommandé pour les infections à *M. fortuitum*. Céfoxitine, cotrimoxazole, imipénème sont des alternatives [14,16,43].

M. abscessus et *M. chelonae* sont plus sensibles à la clarithromycine que *M. fortuitum*. L'amikacine donne aussi de bons résultats. La clofazimine pour le premier et la tobramycine pour le second sont également efficaces [14,43]. Le recours au drainage chirurgical d'un abcès peut s'avérer suffisant [12]; la combinaison à l'antibiothérapie reste souvent nécessaire. Le traitement se prolonge jusqu'à un an dans les formes pulmonaires sévères [43].

TROISIEME PARTIE :
MYCOBACTERIUM MARINUM

M. marinum est une mycobactérie atypique du groupe I selon la classification de Runyon, c'est-à-dire photochromogène à croissance lente. Elle est responsable d'infections chez les animaux aquatiques [6,23]. En France, première cause de mycobactérioses cutanées chez l'Homme, elle provoque à elle seule la moitié des infections [15]. Les lésions se limitent principalement aux membres. Dans certains cas, elles peuvent s'étendre à des structures plus profondes, comme l'appareil locomoteur. La dissémination est exceptionnelle [6].

A/ Historique et terminologie

Laennec décrit en 1826 la première mycobactériose cutanée [47].

Bataillon et al. rapportent en 1897, l'infection mycobactérienne d'une carpe de laquelle ils isolent un BAAR d'une lésion « tuberculeuse ». L'agent en cause est appelé : *M. piscium*, variante probable de *M. marinum* [35].

M. marinum est isolé et décrit pour la première fois en 1926 par Aronson à partir de poissons morts de l'aquarium d'eau salée de Philadelphie [5].

Hellerstrom publie, en 1939, une infection tuberculoïde chez des personnes fréquentant une piscine publique [47]. Peu de temps après, Baker et Hagan découvrent qu'un agent infectieux cause la « tuberculose » à des poissons d'eau douce : ils le baptisent *M. phatypoecilus* [5,47].

En 1954, Linell et Norden isolent le bacille d'une culture à 30°C, à partir de lésions cutanées humaines de 80 nageurs fréquentant une piscine suédoise ; ils le décrivent comme un organisme acido-résistant, potentiellement pathogène pour l'Homme et responsable de lésions cutanées granulomateuses. Ils s'inoculent le germe isolé, développent alors une lésion cutanée similaire de laquelle ils isoleront de nouveau le microorganisme. Son appellation devient *M. balnei*. *M. phatypoecilus* et *M. balnei* sont finalement reconnus comme étant une seule et même entité, prenant le nom définitif de *M. marinum* [47].

En 1961, une grande série de cas émerge d'une piscine infectée dans le Colorado [47] et les premiers cas d'infection chez les détenteurs d'aquarium sont rapportés par Swift et Cohen en 1962 [90].

L'infection à *M. marinum* prend le nom de « swimming-pool granuloma » (granulome des piscines) en référence au mode de contamination observé à l'époque [47]. Depuis le développement de la chloration des piscines, le risque de

contracter cette mycobactériose a considérablement diminué lors d'une baignade en eau traitée. Le nom de « fish tank granuloma » (granulome des aquariums), très répandu dans la littérature anglo-saxonne, est préféré de nos jours, en rapport avec le grand nombre de cas décrits chez les aquariophiles. L'appellation « maladie des aquariums » est classique chez les francophones.

« Fish fancier's granuloma » (granulome des amateurs de poissons, aquariophiles) [5], « fish handler's disease » (maladie de l'éleveur de poissons) [35], « mariner's tuberculosis » (tuberculose du marin) [4,37], « mycobacteriosis balnearea » [20] sont moins souvent retrouvées.

B/ Epidémiologie

I/ Les études cliniques existantes en 2006

Quelques études rassemblant les cas d'infections à *M. marinum* ont vu le jour ces quinze dernières années. Elles ne regroupent qu'un nombre limité de cas. La plus importante est celle établie par Aubry et al. en 2002, avec 63 patients recensés [6]. Au total, sept travaux, rassemblant 188 cas bactériologiquement documentés, c'est-à-dire à partir desquels l'infection provoquée par *M. marinum* a été prouvée, ont aidé à établir ce travail [3,5,6,38,51,64,91].

II/ Incidence

M. marinum est responsable de la moitié des mycobactérioses cutanées et de moins de 5% de la totalité des infections à NTM [23].

L'incidence varie selon les études de 0,04 à 0,27 pour 100000 habitants [6,23,38]. Elle est très probablement sous-estimée du fait de la guérison spontanée de certaines formes cutanées « simples ».

Une enquête française de 1996 à 1998 estime à 56 le nombre de cas bactériologiquement documentés annuellement, ce qui correspond à une incidence évaluée à 0,09 cas pour 100000 habitants [23].

III/ Age de survenue, sex-ratio

L'âge moyen de survenue de l'infection varie de 42 à 53 ans selon les études. L'échelle s'étale de 4 à 85 ans [3,5,6,38,51,64,91].

A l'extrême, les cas d'un bébé de 13 semaines [71], d'une fillette de 14 mois [80], et d'une femme âgée de 87 ans [81] ont été rapportés.

Femmes et hommes semblent affectés dans les mêmes proportions [38,64]. Cependant, les atteintes ostéo-articulaires dominent chez les femmes. Ceci pourrait être corrélé au fait d'une prise antérieure plus probable de corticoïdes pour des problèmes rhumatologiques intercurrents [6].

L'infection à *M. marinum* ne dépend pas de l'âge ni du sexe [4].

IV/ Répartition géographique

Les échantillons de population sur lesquels portent les études sont représentatifs de la population locale [5].

L'infection à *M. marinum* ne dépend pas de la race [4].

Une étude française de 1992 sur les mycobactérioses cutanées atypiques montre une répartition anarchique des cas recensés sur le territoire français [15]. Cependant, une étude outre-atlantique basée sur des cas confirmés bactériologiquement de 1993 à 1996, portant sur trois NTM, dont *M. marinum*, révèle un pourcentage de cas supérieur sur la côte est des Etats-Unis, et dans les états côtiers (Floride, Maryland) ; il faut noter que ces constatations ne tiennent pas compte de la répartition démographique [37].

VI/ Réservoir

Tout environnement aquatique est susceptible d'être contaminant.

L'étude de Dailloux et al. sur l'environnement lorrain, isole *M. marinum* 6 fois sur 71 prélèvements interprétables d'eaux réalisés de façon aléatoire : 5 fois dans un réseau de distribution d'eau froide, 1 fois dans l'eau d'une piscine [33].

M. marinum est la mycobactérie la plus fréquemment isolée chez les poissons, devant les NTM à croissance rapide *M. fortuitum* et *M. chelonae* [35]. Elle est responsable de maladie chez de nombreuses espèces de poissons d'eaux douce ou de mer, chaudes ou froides [6]. Les poissons d'aquariums tropicaux sont particulièrement sensibles, mais toutes les espèces semblent être susceptibles. Les symptômes cliniques sont variés et l'évolution est plus volontiers chronique [35,42] : anorexie, amaigrissement, exophtalmie, lésion cutanée (chute d'écailles,

ulcérations, lésions hémorragiques [42]), déformation spinale, distension abdominale, mort subite [54]. La mort de poissons des aquariums contaminants survient dans 60% des cas environ [6].

Plus largement, les vecteurs peuvent être des espèces animales vivant en milieu aquatique : escargots, crustacés (crevettes, crabes), mollusques, coquillages, puces d'eau, tortues [5], grenouilles [42], dauphins [46].

VI/ Mode de transmission

Il n'existe pas de contamination interhumaine [23,47].

L'inoculation se fait au cours d'un contact avec de l'eau ou des poissons contaminés [6,47,64]. Parfois, le mode de contamination n'est pas retrouvé [6].

L'inoculation directe à travers la peau a été évoquée ; plus justement, la contamination a lieu au décours d'une plaie (traumatique, médicale ou chirurgicale [15]), d'une brûlure [85], d'une effraction cutanée sur dermatose préexistante (poussée de psoriasis,... [64]), d'un traumatisme mineur [52,86], même insignifiant passant inaperçu dans de nombreux cas [24,38,51,45,57].

Certaines histoires relèvent de modes de transmissions peu communs : on retiendra pour exemple le cas d'une femme ayant présenté une infection suite à une piqûre provoquée par une arête de poisson marin décongelé [20], ou ceux de bébés contaminés lors de bains pris dans la baignoire familiale où l'aquarium tropical était également régulièrement nettoyé [58,71].

VII/ Incubation

La moyenne des patients consulte deux mois après le début des symptômes. Cette période varie de 2 jours à 3,5 ans [38].

La période d'incubation est difficile à estimer car dans la plupart des cas, le moment du début de l'infection n'est pas connu des patients (entretien régulier de l'aquarium, effraction cutanée passée inaperçue) [6,38]: 2 à 4 semaines [38], 2 à 6 semaines [5,47], 16 jours en moyenne [6] ressortent des études.

Il apparaît alors une papule indolore au site d'inoculation [5,38,47].

VIII/ Sujets atteints, facteurs de risque

Les infections survenaient autrefois suite à des bains dans des eaux souillées, douces ou salées [23]. Le traitement des eaux des piscines par chloration a quasiment fait disparaître ce mode de contamination [6,23,64,69].

Pour toutes les études récemment publiées, le principal facteur de risque est l'aquariophilie : de 45% [5] à 84% [6] des cas rapportés. La manipulation des poissons, le lavage d'aquarium sans gants [69], même occasionnel [64] sont fréquemment en cause.

D'autres modes d'inoculation sont à retenir : morsure, piqûre avec une arête ou une nageoire, blessure au cours de la manipulation d'huîtres ou autres produits de la mer [69], fréquentation de piscine [15,23], de plage, de rivière, de lac [5].

Compte tenu du mode de transmission, certaines professions sont particulièrement exposées : poissonniers, pisciculteurs, personnes travaillant à l'entretien d'aquarium [46], employés d'animalerie - jardinerie [77], pêcheurs, scaphandriers, employés de chantier naval [5], maraîchers, cuisiniers,...

Toutes activités ou loisirs en milieu aquatique sont à évoquer au cours de l'anamnèse : plongée sous-marine, voile, surf, pêche... [37].

Une étude française récente réalisée chez des vendeurs de poissons exotiques, permet de souligner la méconnaissance de la pathologie tant pour l'Homme que pour les poissons. En effet, 15% seulement de ces professionnels expérimentés de l'aquariophilie connaissaient la forme humaine (dont la moitié avait contracté la maladie), 25% la forme animale. D'autres chiffres sont intéressants : 90% des vendeurs travaillent sans gants de protection, un quart a reçu une formation scolaire et seulement 7,5 %, une information sur *M. marinum* [77].

Une immunodépression pathologique ou induite par la prise d'une corticothérapie au long cours [40,51,64,83], d'un médicament anti-rejet suite à une greffe [60,85], ou d'un immunosuppresseur traitant une pathologie chronique coexistante (azathioprine [53], cyclophosphamide [9] , méthotrexate [39]), semble être un facteur favorisant.

Une intervention chirurgicale préalable [16,45], l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes majorent la survenue d'infections profondes [3,16,24,38,45,63,69,90].

C/ Formes cliniques

I/ Localisation

Les membres supérieurs sont le site préférentiel de l'infection à *M. marinum* : 95% des cas (dont 80% aux doigts et aux mains) [5,23,91]. Ceci est en rapport avec l'exposition aux eaux souillées d'aquariums lors de l'entretien de ceux-ci [6]. Plus on remonte vers la racine du membre et plus les cas sont rares [38]. Le membre dominant est le plus fréquemment atteint [54,64], c'est-à-dire le droit pour un droitier.

L'atteinte des membres inférieurs, plus rare, a pour localisation préférentielle les genoux et les jambes [5,6,38].

D'autres localisations ont été décrites sporadiquement : le visage [18,57], l'œil [78], le poumon [61], le larynx [50].

Les infections disséminées et généralisées sont très rares [47].

Certains chiffres et remarques attirent l'attention [6] :

- L'atteinte de structures plus profondes, c'est-à-dire articulaires et/ou squelettiques, est remarquée dans un tiers des cas.

- Une adénite est retrouvée dans 16% des cas environ.

- Deux cas sur trois présentent des lésions multiples.

- L'évolution spontanée est marquée, dans 70% des cas, par une dissémination cutanée locale, ou plus rarement lymphatique, après un laps de temps variant de 4 à 8 semaines après le début de l'infection [38].

II/ Examen général

Les signes généraux seront remarqués par leur absence. L'état général est conservé dans la grande majorité des cas [51].

Cependant, quelques exceptions concernent des atteintes disséminées et systémiques : fièvre, frissons, sueurs, anorexie, amaigrissement, asthénie ont été rapportés.

III/ Classification

Une classification des lésions causées par *M. marinum* a été établie [13,45,85] :

- type I : lésion verruqueuse limitée, circonscrite.
- type II : granulome sous cutané unique ou multiple avec ou sans ulcération.
- type III : infections profondes : ténosynovite, arthrite septique, ostéomyélite.

IV/ Atteintes cutanées (figure 2)

Communément, la lésion initiale apparaît unique, papulo-nodulaire, au niveau d'une extrémité et en regard d'un relief ostéo-articulaire, facilement écorchée ou traumatisée, correspondant au site d'inoculation [15,47]. La petite papule rouge évolue lentement en une plaque nodulaire violacée [4,47,51,64], indolore la plupart du temps [47,64]. Douleur [85] et prurit peuvent parfois se remarquer [51].

La forme nodulaire (67%) est la forme cutanée la plus commune accompagnée d'une forme sporotrichoïde (39%) [6]; puis suivent les formes ulcérées (centre fibrineux à bords violacés et inflammatoires [16]), abcédées [6], laissant sourdre un liquide purulent [64,69]. Enfin les formes pustuleuses [6], verruqueuses et végétantes sont plus rares [69]. L'évolution ascendante des lésions est classique [51].

Par définition, une infection lymphocutanée sporotrichoïde est un syndrome caractérisé par le développement linéaire de lésions cutanées superficielles progressant le long des chaînes lymphatiques [84]. Sa disposition linéaire est caractéristique [69]. Elle accompagne 20 à 25% du total des dermatoses dues à *M. marinum*, et préférentiellement les formes nodulaires et ulcérées situées à proximité du réseau lymphatique [47].

Elle tend à demeurer persistante, sans espoir de guérison spontanée [47].

Une forme sporotrichoïde suivant les chaînes lymphatiques buccale, puis secondairement sous maxillaire a été décrite chez un enfant de 27 mois [18].

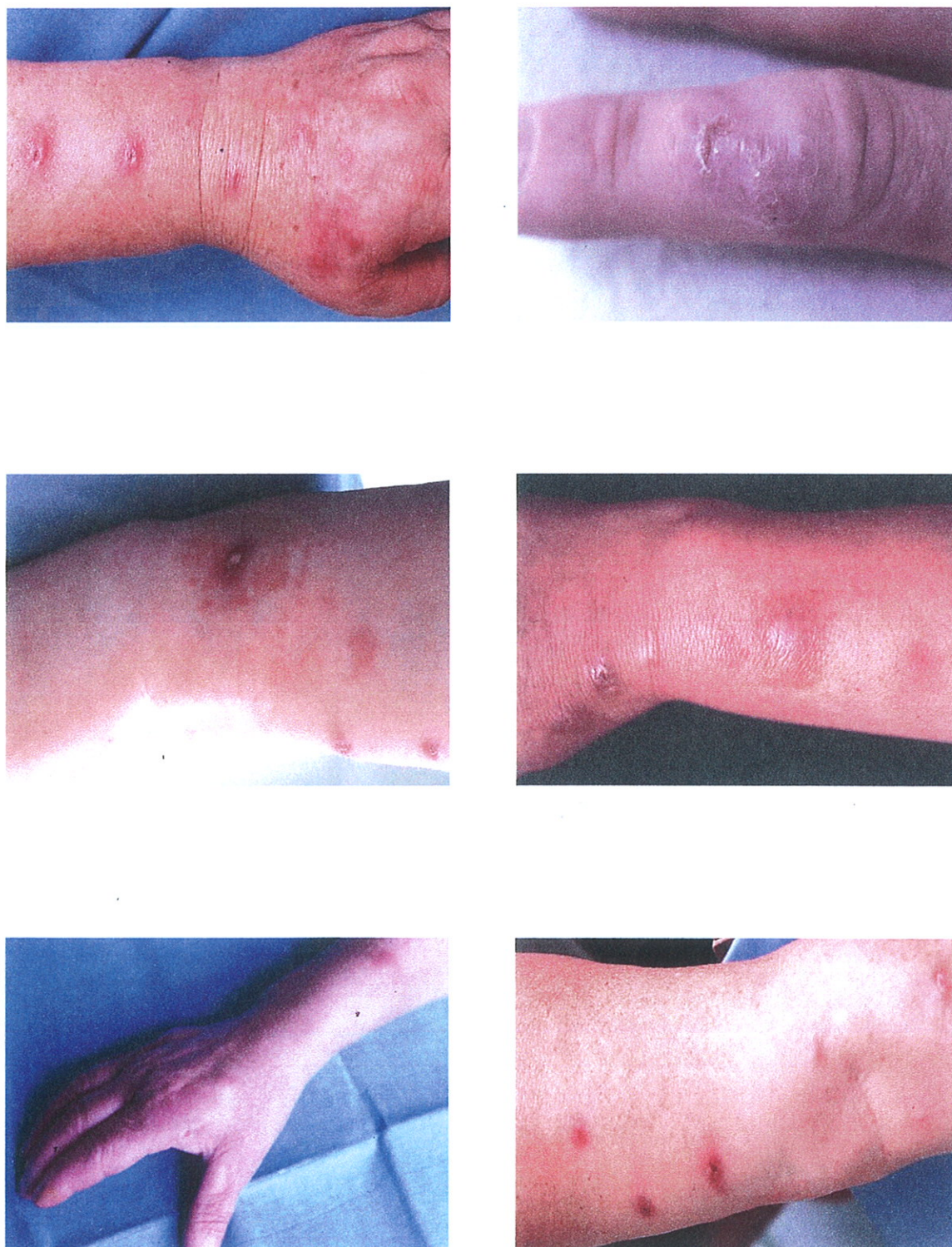


Figure 2 : Lésions cutanées provoquées par *M. marinum*

VI/ Atteintes extra-cutanées

1/ Ostéo-articulaires

Elles résultent de l'extension d'une forme cutanée ou d'une inoculation directe [3,47]. Elles sont plus destructrices et plus résistantes au traitement [47]. Par contiguïté, elles atteignent préférentiellement les extrémités distales des membres supérieurs [3].

a/ Ténosynovite

Il s'agit, par définition, d'une inflammation du tendon et de la gaine qui l'entoure. Elles se révèlent quelques fois par des symptômes évocateurs d'un syndrome du canal carpien [16] (paresthésies distales, sensations d'engourdissement, de diminution de la force musculaire). Plus fréquemment, le patient présente une tuméfaction modérément douloureuse d'une partie ou de toute la main, avec diminution de la mobilité de l'une ou l'autre des articulations impliquées [16,90]. Chaleur cutanée, raideur, ankylose, peuvent gagner le poignet, voire l'avant-bras [73]. La flexion des doigts est souvent diminuée correspondant à l'atteinte des tendons fléchisseurs [16,90] qui paraît fréquente [16,31]. Une attitude vicieuse des doigts en semi flexion peut être observée [59,73].

b/ Autres : bursite, arthrite, ostéite, ostéomyélite

Elles sont souvent des complications de ténosynovites [45,64]. Elles surviennent plus fréquemment sur un terrain immunitaire défavorable [64] et en cas de retard de diagnostic [39,45].

Les atteintes articulaires prennent souvent la forme d'une mono-arthrite caractérisée par une tuméfaction, un enraidissement, une chaleur locale, une douleur (inconstante [45]), une limitation de la mobilité articulaire, intéressant plus volontiers les articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes proximales [3,9,22,24,45] contiguës au site d'inoculation. Les tissus mous périarticulaires sont enflés, fluctuants [3,22].

Des extensions polyarticulaires ont été décrites [3,9,39,52].

2/ Disséminées

Si les infections mycobactériennes à *M. marinum* sont fréquemment décrites comme limitées et localisées à la peau et tissus mous sous-cutanés, les infections

disséminées sont très rares et surviennent le plus souvent chez l'immunodéprimé [47,64].

La première cause d'atteinte immunitaire est le VIH, mais ce n'est pas la seule. Toutes pathologies ou thérapies immunosuppressives exposent plus particulièrement le patient à la survenue d'une forme plus invasive de l'infection. D'exceptionnels cas survenant chez l'immunocompétent ont été rapportés. Le retard dans l'établissement du diagnostic favorise également leur survenue.

L'atteinte cutanée s'étendant à plusieurs régions distinctes du corps est plus fréquente que les cas envahissant des organes plus profonds (poumon, foie, moëlle osseuse, sang). Les signes généraux, comme amaigrissement, asthénie, fièvre... sont plus souvent présents que dans les formes « simples ».

D/ Para-clinique

Les investigations vont permettre d'établir le diagnostic. La certitude est établie sur les examens bactériologique (culture) et histologique. Quelle que soit la forme clinique, le délai moyen entre l'apparition des premiers signes cliniques et la preuve microbiologique de l'implication de *M. marinum* est généralement long : 6,5 mois en moyenne [51]. Il arrive que celui-ci se chiffre même en années [32,63], jusqu'à 10 ans [50].

I/ Radiologie

Aspécifiques, ces examens sont inutiles au diagnostic des formes communes. Mais ils peuvent prendre une place importante en cas de doute diagnostique, pour l'élimination de certains diagnostics différentiels.

1/ Radiographie

Parfois demandée en cas d'atteinte tendineuse, elle peut révéler un épaissement des tissus mous sans calcification, accompagné d'un respect des structures osseuses et articulaires adjacentes [13,63].

Une infection ostéo-articulaire peut présenter une érosion corticale avec réaction périostée de voisinage [22], un pincement articulaire [9], une destruction osseuse, rarement visible [45] et à un stade évolué [3,9].

Ces constatations peuvent être confirmées par le scanner [9].

Dans un cas d'infection pulmonaire récemment rapporté, le cliché thoracique révèle une lésion nodulaire infiltrant un lobe pulmonaire inférieur (image confirmée par le scanner thoracique, s'accompagnant d'une rétraction pleurale et d'une atélectasie segmentaire) [61].

2/ Scintigraphie au ^{99m}Tc

La scintigraphie au ^{99m}Tc est une technique sensible pour débusquer une infection ostéo-articulaire. Elle révèle dans ce cas, une fixation radioisotopique précoce et tardive [3]. Elle permet de visualiser et dénombrer les éventuelles extensions au squelette [39].

3/ IRM

Est souvent utile dans le diagnostic des lésions ostéo-articulaires

La ténosynovite rapporte un épaissement synovial marqué avec présence liquidienne péri-tendineuse (infiltration inflammatoire péri-tendineuse) [16], englobant [73] ou non [90] les tissus mous adjacents. Os, moelle osseuse, interlignes articulaires sont en règle générale normaux.

Un cas montrant d'innombrables formations nodulaires ressemblant à de petits corps cartilagineux dans la gaine des fléchisseurs, simulait une forme extra-articulaire d'ostéochondromatose synoviale [63].

Lors d'une ténosynovite, le respect radiologique des structures osseuses et musculaires adjacentes, associé à l'exubérance clinique et l'indolence des lésions sont des arguments en faveur d'une forme mycobactérienne [90].

L'atteinte des structures osseuses peut montrer une érosion corticale au niveau de l'articulation concernée, traduite par un hyposignal en T_1 . Elle associe un épaissement des structures molles péri-articulaires [3], pouvant se traduire par un effet de masse s'il est important, repoussant ainsi les structures saines attenantes. La constitution d'un abcès profond développé aux dépens des parties molles a été rapportée. L'ostéomyélite y associe en plus un envahissement médullaire [22].

II/ Biologie

Habituellement, dans les formes communes, il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique [51] : VS et CRP [16], fibrinogène sont normaux [79]. L'hémogramme ne retrouve pas d'hyperleucocytose [18,73,79,85].

Les paramètres sus-cités sont inconstamment modifiés dans les manifestations de stade III et disséminées [3,9,45,86].

III/ Bactériologie

C'est la base du diagnostic. Il est souvent différé et la certitude n'est obtenue qu'après mise en évidence du germe en culture [38,47].

1/ Caractéristiques

M. marinum est une mycobactérie atypique appartenant au premier groupe de la classification de Runyon : elle est photochromogène et possède une vitesse de croissance lente.

Sa température optimale de croissance est 30 à 32°C [5,38,47] ; cette caractéristique permet de suspecter le germe mais n'affirme pas pour autant le diagnostic [47].

M. marinum possède les caractères bactériologiques généraux de la famille des Mycobacteriaceae. C'est un bacille d'environ 4 µm de longueur donnant une réponse positive aux tests de catalase thermostable (à 22 et 68°C), hydrolyse du Tween 80, uréase, phosphatase acide et arylsulfatase. Mais elle ne réduit pas les nitrates, et n'accumule pas de niacine [8,67].

2/ Prélèvement

La réalisation de la première biopsie cutanée est faite en moyenne 5 semaines après la première constatation clinique [38].

Le prélèvement doit être réalisé stérilement, recueilli sur tube sec et acheminé le plus rapidement possible au laboratoire. Pour les biopsies cutanées et pièces opératoires, l'adjonction d'un petit volume d'eau stérile est recommandée.

Les échantillons cutanés (réalisés dans de bonnes conditions d'asepsie), et de lésions fermées (articulaires, nodules sous cutanés), ne nécessitent pas de décontamination [67].

Le prélèvement du milieu contaminant est parfois réalisé, pouvant confirmer la présence de la mycobactérie [6,48].

3/ Examen direct

Pour mémoire, la sensibilité des techniques de coloration est médiocre : l'échantillon doit contenir 10^5 BAAR/mL pour que la probabilité d'avoir des BAAR à l'examen direct soit supérieure à 95% [67].

D'une manière générale, quelle que soit la nature du prélèvement (cutanée ou autre), la mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants, par les méthodes de Ziehl-Neelsen ou à l'auramine, n'est positive que dans 10% à 15% des cas [5,16,38,47].

La répétition des examens permet d'augmenter les chances de positivité [15].

Ces chiffres, 72% de positivité, sont bien supérieurs dans une étude rassemblant uniquement des cas d'arthrites, échantillons regroupant les liquides d'aspiration et les pièces d'exérèse chirurgicale [3].

4/ Culture

La culture donne de meilleurs résultats. Elle est positive dans 70 à 80% des cas [47]. Ces chiffres pourraient probablement être améliorés en respectant la thermodépendance de croissance de la bactérie (environ 30°C) [15,47]. Devant une symptomatologie évocatrice d'une infection à *M. marinum*, le clinicien peut alerter le laboratoire pour permettre à celui-ci d'incuber à la température adéquate et ainsi d'augmenter la positivité des résultats.

L'obtention de colonies à 37°C a toutefois été observée [20,38,47], mais jamais au-delà.

Le délai d'obtention des colonies varie de 10 à 28 jours [47]. Un laps de temps d'au moins 6 semaines doit être respecté avant d'affirmer la négativité d'une culture.

Les colonies obtenues apparaissent rondes, plus ou moins rugueuses, blanchâtres à l'obscurité et jaune-orangé après exposition à la lumière [67].

5/ Etude in vivo : inoculation à l'animal

Cette méthode, abandonnée aujourd'hui pour le diagnostic courant, était conseillée pour s'assurer du diagnostic d'infection à *M. marinum* il y a une trentaine d'années [20,50].

L'inoculation intraveineuse chez la souris produisait, après deux semaines, des nodules granulomateux tendant à s'ulcérer et former des escarres localisées au

niveau de la queue, des pattes et du museau. Une extension pulmonaire était décrite [20].

6/ Antibiogramme

Méthode des proportions [8], méthodes de détermination de la CMI, soit par E-test[®] (bandelettes imprégnées d'antibiotique) [74], soit par la méthode de dilution en milieu agar, plus juste et précise, sont les plus utilisées pour tester l'efficacité in vitro des antibiotiques [7,17].

Le *tableau 6* (page 70) recoupe les données de trois études (Aubry et al., 2000, 2002 ; Bråbäck et al., 2002) visant à définir l'efficacité in vitro des principaux antibiotiques utilisés dans les affections à *M. marinum*, à partir de la méthode de dilution en milieu agar selon Mueller-Hinton (agar supplémenté avec 5% de bouillon OADC).

Les trois études regroupent 157 prélèvements au total [6,7,17].

Les rifamycines sont les substances les plus actives in vitro : leurs CMI sont moindres, comparées à celles des autres agents. Cependant, on trouve des cas isolés de résistance à la rifampicine [21,62,71,80].

La minocycline possède une activité bien supérieure à celle de la doxycycline. Concernant les fluoroquinolones, la ciprofloxacine est la référence de la classe. Moins souvent retrouvées, ofloxacine et lévofloxacine semblent moins efficaces, avec des CMI deux fois supérieures. Les données recueillies concernant la moxifloxacine sont discordantes selon les études ; pour cette raison, elle ne figure pas dans le tableau : selon Aubry et al., son activité in vitro avoisinerait celle de la ciprofloxacine.

M. marinum est plus susceptible à la clarithromycine qu'à tout autre macrolide.

Le linézolide (Zyvoxid[®]) est un antibiotique de synthèse appartenant à une nouvelle classe d'antibactériens : les oxazolidinones. Son activité in vitro est intéressante : CMI₅₀ et CMI₉₀ = 2 µg/mL. En revanche, télithromycine (Ketek[®]) et quinupristine-dalfopristine (Synercid[®]) apparaissent médiocres.

En l'état actuel des données, le recul et l'expérience in vivo manquent vis-à-vis de ces « nouvelles molécules » et des quinolones récentes (lévofloxacine, moxifloxacine).

Pyrazinamide, isoniazide, et streptomycine sont très régulièrement retrouvés inefficaces [13,24,52,62,86].

Antibiotiques	Concentrations minimales inhibitrices ($\mu\text{g/mL}$)		
	CMI_{50}	CMI_{90}	variation
éthambutol	2	4	1-4
isoniazide	4	8	4-16
rifabutine	0,06	0,06	0,015-1
rifampicine	0,25	0,5	0,125-4
azithromycine	32	128	8-128
clarithromycine	0,5	4	0,125-32
doxycycline	4	16	0,125-16
minocycline	2	4	0,5-8
ciprofloxacine	2	8	0,5-16
ofloxacine	4	16	2-32
lévofloxacine	4	16	2-32
amikacine	2	4	1-8
sulfaméthoxazole	8	128	4-128
triméthoprime	64	128	16-512
imipenem	2	8	0,5-16
linézolide	2	2	0,5-4
télithromycine	>32	> 32	>32
quinupristine, dalfopristine	>32	>32	8- >32

Tableau 6 : Comparaison de l'activité in vitro des principaux agents antibactériens prescrits dans les infections à *M. marinum*.

CMI_{50} ($_{90}$) : plus faible concentration d'antibiotique inhibant 50% (90%) de la croissance de *M. marinum*.

Ces observations peuvent donner des indications dans le choix d'une thérapeutique mais elles ne peuvent pas être considérées comme une référence. Si ces trois études peuvent être rapprochées car montrant des résultats concordants, d'autres études montrent des discordances dans les résultats obtenus. Par exemple, Rhomberg et al. établissent une étude comparative de 11 agents antimicrobiens, basée sur la méthode E-test® [74] : triméthoprime-sulfaméthoxazole en ressort comme l'agent de référence, alors que les valeurs des CMI rapportées dans le *tableau 6* le révèlent peu efficace.

De plus, cette susceptibilité *in vitro* n'est pas toujours vérifiée *in vivo* [6,32,38,47], et inversement d'ailleurs : un bébé a été traité avec succès par une cure de rifampicine, alors que les tests de sensibilité *in vitro* étaient peu significatifs [80].

Jusqu'alors, aucune résistance acquise n'a été mise en évidence pour quelconque antibiotique [6,42]. Aucune rechute due à la résistance d'un germe mutant n'a été rapportée [7].

7/ Identification

Rappelons que la fréquence d'isolement du germe est supérieure sur les lésions récentes, peu ou pas encore organisées en granulome [15].

L'examen d'une pièce chirurgicale [16] ou de pus après aspiration à la seringue [73] permet plus souvent le diagnostic.

Beaucoup plus rarement, *M. marinum* a été isolé à partir d'hémocultures [71,82], de prélèvements de moelle osseuse [53,82], de liquide d'aspiration gastrique [59], de parenchyme pulmonaire [61].

Outre les colorations spécifiques à la fuchsine ou à l'auramine, ne permettant qu'une approche approximative du germe recherché, la culture permet d'affirmer la présence de *M. marinum*. Si l'ensemencement d'un milieu spécifique à l'œuf (Löwenstein-Jensen) permet l'obtention de colonies en deux à quatre semaines, les méthodes de biologie moléculaire se développent depuis les années 90 afin de réduire le délai du diagnostic à quelques heures, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie. Les techniques d'amplification génomique appliquées directement sur les échantillons, notamment la PCR [91] et d'identification moléculaire par hybridation moléculaire sont maintenant couramment employées.

IV/ Anato-mo-pathologie

Les aspects histologiques provoqués par *M. marinum* sont variables, tendent à se modifier au cours de l'infection [47], et ne sont pas pathognomoniques [13].

Un stade précoce (inférieur à 6 mois d'évolution) montre souvent une réaction inflammatoire non spécifique [4,5,47,15,69].

Plus tardivement, un granulome est décrit dans la majorité des cas. Abscess [24], inflammation, réaction d'un corps étranger, angiofibrome, dégénérescence myxoïde, kératose sébacée, kyste rompu, dermatite périvasculaire sont également rapportés [38].

Le classique « granulome tuberculoïde » est composé d'infiltrats granulomateux de lymphocytes, d'histiocytes, de cellules épithélioïdes et géantes [5,15,45]. Il s'associe parfois à une nécrose fibrinoïde ou caséuse [24,83], ou pas [21,47,86]. S'il est présent, il peut être pauvrement formé et moins spécifique [47].

VI/ L'intradermoréaction à la tuberculine

Un test à la tuberculine est parfois réalisé et s'avère positif [64,73] dans deux tiers des cas [38], du fait de réactions croisées avec *M. tuberculosis* [47].

Une positivité peut suggérer l'infection à *M. marinum*, comme à toute autre mycobactérie d'ailleurs[3,47]. Il n'a en fait que peu d'intérêt dans la démarche diagnostique, mais peut permettre l'élimination de diagnostics différentiels.

E/ Diagnostic différentiel

I / Etiologies infectieuses

1/ Infections bactériennes

a/ Tuberculose

Le principal agent responsable est *M. tuberculosis*. De nombreuses formes cliniques sont décrites mais sont rares. Le lupus vulgaire, lié à la résurgence d'un foyer latent, et la forme verruqueuse, liée à une réinoculation par contact extérieur ou autoinoculation, sont les plus communes. Les aspects papulo-nodulaire de la forme lupique et papuleux du stade initial de la tuberculose verruqueuse, peuvent simuler une atteinte à *M. marinum*.

Le traitement est le même que celui recommandé pour les formes pulmonaires. Il est basé sur une quadruple antibiothérapie : isoniazide, rifampicine, éthambutol,

pyrizinamide durant les deux premiers mois, puis allégé en une bithérapie isoniazide, rifampicine jusqu'au 9^{ème} mois [12].

b/ Tularémie

Due à *Francisella tularensis*, la tularémie se contracte après le contact direct avec un rongeur, plus fréquemment dans les régions boisées de l'hémisphère nord. Après une période d'incubation de quelques jours, l'apparition de signes généraux (fièvre, adénopathies inflammatoires) s'accompagne d'une ulcération cutanée au point d'inoculation.

Le traitement est basé sur la combinaison d'un aminoside avec la doxycycline ou la ciprofloxacine pendant deux semaines [29].

c/ Nocardiose

Quelques espèces de *Nocardia* (*Nocardia brasiliensis* le plus souvent) sont responsables de lymphangites nodulaires faisant suite à une blessure au contact d'un milieu souillé. Après une incubation de une à six semaines, apparaît un nodule ferme au site d'inoculation. L'évolution est d'allure sporotrichoïde.

Le traitement est basé sur le cotrimoxazole (Bactrim[®]) pour une durée de trois mois environ. Minocycline, amikacine, quinolones sont des alternatives [84].

d/ Syphilis

Due à *Treponema pallidum*, la syphilis est une maladie humaine à transmission vénérienne. La syphilis tertiaire peut cumuler lésions cutanéomuqueuses et osseuses. Elles prennent l'aspect de « gommages », indurations indolentes sous-cutanées de 2 à 3 cm de diamètre, sans adénopathies, évoluant selon quatre stades successifs : crudité, ramollissement, ulcération, cicatrisation.

La pénicilline G (Extensilline[®]) est la référence thérapeutique [30].

e/ Maladie des griffes du chat

Due à *Bartonella henselae*, la lymphoréticulose bénigne d'inoculation (ou maladie des griffes du chat) se démarque de *M. marinum* par son mode de transmission. Une griffure ou morsure d'un chat (lapin, furet), une piqûre d'épine ou d'écharde sont une inoculation potentielle. Une papule rouge ou une vésico-pustule apparaît alors après quelques jours en regard de la porte d'entrée. Des adénopathies satellites sont remarquées dans un second temps. Volontiers douloureuses et

volumineuses, elles intéressent les chaînes ganglionnaires du membre atteint, remontant jusqu'à la racine.

Il n'existe pas de consensus thérapeutique : l'exérèse chirurgicale est parfois nécessaire, mais une antibiothérapie par azithromycine ou quinolone sera la première étape. Des complications viscérales et générales sont rapportées chez l'immunodéprimé [25].

f/ Autres mycobactérioses atypiques

- *M. haemophilum*

Lésions nodulaires granulomateuses, placards infiltrés, abcès sous cutanés, ulcérations chroniques peuvent simuler les formes cliniques de *M. marinum* [69]. Les formes étendues, disséminées, articulaires et viscérales sont décrites chez l'immunodéprimé [37].

Rifampicine, clarithromycine, minocycline et quinolones sont efficaces ; la chirurgie est bénéfique en cas de lésion unique [69].

- *M. complex fortuitum* : *M. fortuitum*, *M. abscessus* et *M. chelonae*

Eau, sol, faunes terrestre et aquatique sont leur réservoir. Cliniquement, les abcès dermo-hypodermiques sont fréquents, parfois sporotrichoïdes. Les atteintes ostéo-articulaires de voisinage, les extensions cutanées, les disséminations uniquement chez l'immunodéprimé peuvent marquer l'évolution.

Le traitement repose sur la clarithromycine, en monothérapie pour les formes simples, ou associée à l'amikacine pour les formes disséminées [69].

- *M. ulcerans*

Bacille responsable de l'ulcère de Buruli, *M. ulcerans* est responsable de la troisième infection mycobactérienne la plus fréquente chez l'immunocompétent après *M. tuberculosis* et *M. leprae* [1]. Son réservoir naturel est mal connu : le milieu aquatique et sa faune, terres et racines. L'infection touche particulièrement les enfants des régions tropicales humides [37]. L'inoculation à l'Homme se produit au décours d'une effraction cutanée. La tuméfaction sous-cutanée nodulaire initiale laisse place, dans un délai variable, à un ulcère caractéristique : profond, nécrotique en son centre, suintant, aux bords décollés, parfois très étendu, indolore. Des complications ostéo-articulaires sur terrain défavorable surviennent rarement.

Le traitement est médico-chirurgical : l'excision-greffe des tissus infectés et nécrosés permet une meilleure diffusion des antibiotiques (rifampicine, aminosides, fluoroquinolones) indispensables à la stérilisation du foyer microbien. Le préjudice esthétique est souvent important. Les rétractions cicatricielles des formes étendues sont invalidantes et font l'objet de cures chirurgicales secondaires [69].

- *M. kansasii*

Son principal réservoir est l'eau. Il peut être responsable d'un grand polymorphisme clinique : nodules violacés parfois à disposition lymphangitique, placards verruqueux d'évolution chronique pouvant s'ulcérer, ou encore abcès froid, cellulite et pneumopathie chez l'immunodéprimé.

Le traitement est basé sur la prise d'antituberculeux majeurs [69].

- Ténosynovites à NTM

Souvent accompagnées de lésions cutanées, les ténosynovites à NTM sont dues, outre *M. marinum*, aux mycobactéries suivantes : *MAC*, *M. complex fortuitum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. xenopi*. Le retard diagnostique est commun, entraînant parfois des extensions ostéo-articulaires et complications mécaniques et esthétiques [16].

g/ autres infections cutanéolymphatiques bactériennes.

Cellulites, lymphangites aiguës, lymphadénites, abcès cutanés peuvent mimer l'aspect des formes cliniques dues à *M. marinum*. Ils font suite à une atteinte cutanée (traumatisme, plaie, érosion) servant de porte d'entrée.

Ces formes, volontiers dues à *Streptococcus pyogenes* (streptocoque β -hémolytique du groupe A) ou à *Staphylococcus aureus*, imposent cependant des signes loco-régionaux souvent plus criants (chaleur, rougeur, douleur, érythème, gonflement, adénopathies), et des manifestations systémiques inconstantes mais fréquentes (fièvre, frissons, tachycardie. Biologiquement, leucocytose et syndrome inflammatoire sont réguliers.

Une antibiothérapie ciblée sur le germe responsable et le traitement spécifique de la porte d'entrée permettent la guérison. L'incision-drainage d'abcès locaux s'avère parfois nécessaire [26,66].

2/ Infections fongiques et parasitaires.

a/ Histoplasmose

Sa localisation est tropicale (Afrique noire), et son mode de transmission inconnu. Mycose d'importation en France, l'histoplasmose existe sous deux formes : l'une est due à *Histoplasma capsulatum*, l'autre à *Histoplasma duboisii*.

Cette dernière entraîne des lésions cutanées (papules et nodules bruns volontiers au niveau du visage), osseuses, ou ganglionnaires. Des formes disséminées, polyviscérales surviennent chez l'immunodéprimé.

Le traitement fait appel à l'itraconazole (Sporanox®) [28].

b/ Sporotrichose

C'est de ce terme que provient l'adjectif « sporotrichoïde » caractérisant l'infection lymphocutanée à *M. marinum*.

Saprophyte naturel, *Sporothrix schenckii* est inoculé à partir d'une effraction cutanée et a une incubation de trois mois environ.

Infection fongique, la sporotrichose provoque initialement, des papulo-nodules érythémateux au point d'inoculation, se développant secondairement le long des chaînes lymphatiques proximales en nodules sous-cutanés indolores, parfois abcédés, ulcérés et suintants. Altération de l'état général et atteinte systémique par dissémination hématogène sont rares.

Le traitement est historiquement local à base d'une solution saturée d'iodure de potassium. Plus récemment, l'itraconazole (Sporanox®), par voie orale, beaucoup mieux toléré, semble devenir la référence [66,84].

c/ Coccidioïdomycose

Mycose également dénommée « fièvre de San Joaquin », l'agent responsable est *Coccidioïdes immitis*. Cette infection endémique est fréquente sur le continent américain : régions sèches et arides des Etats-Unis (Arizona, Californie, Nouveau Mexique), Mexique et Amérique du Sud (Argentine). L'atteinte pulmonaire prenant la forme d'une bronchite aiguë est classique. Secondairement, survenant sur terrain immunodéprimé (HIV, traitement immunosuppresseur), une dissémination peut marquer l'évolution. Les lésions cutanées sont diverses et bien souvent aspécifiques : papulonodules, plaques ulcérées, abcès, mais aussi atteintes ostéo-articulaires peuvent évoquer une infection à *M. marinum*.

Les dermatoses simples seront traitées par fluconazole (Triflucan[®]) ou itraconazole (Sporanox[®]). Les formes plus complexes feront l'objet d'une cure d'amphotéricine B (Fungizone[®]) intraveineuse au préalable [66].

d/ Blastomycose

Contractée par contamination aérienne, la blastomycose est répandue en Amérique du Nord. Responsable de cette infection fongique, *Blastomyces dermatitidis* est répandu dans une terre humide riche en matières en décomposition (excréments, bois) des régions rurales. La forme commune, pulmonaire, peut se disséminer par voie hématogène, provoquant de fréquentes localisations cutanées et plus rarement ostéo-articulaires. La forme débutante peut mimer une mycobactériose à *M. marinum* : les papulo-pustules initiales s'étendent progressivement et se bordent d'abcès miliaires indolores. La lésion constituée, en relief, est une plaque verruqueuse à bords abrupts, parsemée d'abcès.

L'amphotéricine B (Fungizone[®]) IV est prescrite pour les infections graves, l'itraconazole (Sporanox[®]) per os, pour blastomycose peu importante [66].

e/ Leishmaniose

Leishmania braziliensis, comme les autres parasites du genre, sont des protozoaires transmis à l'Homme par une piqûre de phlébotome (moucheron femelle, seule hématophage de la famille des *Psychodidae*), très répandu sur le continent centre et sud-américain, les zones intertropicales d'Afrique et d'Asie [27]. Deux à six mois après la piqûre, un petit nodule rouge, indolore évolue rapidement en une lésion ulcéro-croûteuse sensible. Une forme de lymphangite nodulaire peut marquer l'évolution ; les manifestations systémiques et adénopathies loco-régionales sont rares [84].

Même si parfois, des guérisons spontanées évoluant sur des mois voire des années sont possibles, le traitement médicamenteux est recommandé : soit en injection péri-lésionnelle d'antimoniés, soit par voie générale (antimoniote de méglumine (Glucantime[®]), fluconazole (Triflucan[®]), kétoconazole (Nizoral[®])) [27].

II/ Etiologies non infectieuses

1/ Tumeurs cutanées

Le mycosis fongoïde est un lymphome à cellules T, plus rare que la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens. De début insidieux, évoluant sur un mode chronique, l'éruption prurigineuse initiale en plaques, s'étend et donne des nodules qui peuvent s'ulcérer. Radio- et chimiothérapie sont les éléments thérapeutiques.

La phase leucémique du mycosis fongoïde, appelé Syndrome de Sérazy, est d'évolution fatale en quelques années.

L'épithélioma spino-cellulaire se développe au niveau des parties exposées au soleil aux dépens d'une peau saine ou sur une lésion préexistante. D'aspect clinique variable, il peut se présenter sous la forme d'une papule ou plaque rouge à surface croûteuse, devenant parfois nodulaire. L'évolution métastatique est classique et le traitement sera l'exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie [66].

2/ Sarcoïdose

D'étiologie inconnue, la sarcoïdose touche bon nombre d'organes ou tissus, induisant une grande variété de formes cliniques. L'aspect histologique, commun à toutes les formes, est un granulome épithélioïde non caséeux, sans nécrose associée. Cette affection touche particulièrement le sujet jeune, noir américain ou européen du nord.

Les sarcoïdes cutanées peuvent prendre la forme de nodules sous-cutanés siégeant au niveau des membres supérieurs, évoquant les lésions de type I de *M. marinum*. Chaînes lymphatiques, os et articulations sont régulièrement affectés. Les formes pauci-symptomatiques ne sont pas traitées. Les corticoïdes apportent une rémission dans bon nombre de cas. Le méthotrexate trouve une place dans le traitement des atteintes réfractaires et étendues [66].

3/ Polyarthrite rhumatoïde

À sa phase initiale, la polyarthrite rhumatoïde produit une douleur, une raideur, un épaissement synovial pouvant évoquer une ténosynovite à NTM. Touchant volontiers les articulations périphériques (mains, poignets, coudes), elle se démarque d'une mycobactériose par son caractère symétrique, l'asthénie, les déformations articulaires. Plus tardivement, l'apparition de nodules rhumatoïdes

peut provoquer la confusion. VS, test au latex et de Waaler-Rose, cytologie du liquide synovial, images radiologiques suppriment l'équivoque [66].

4/ Goutte

L'accès goutteux, par son caractère mono-articulaire peut évoquer une atteinte articulaire à *M. marinum*. Les signes cardinaux de l'inflammation sont francs, les membres inférieurs plus fréquemment touchés, des signes généraux possibles. L'hyperuricémie est évocatrice. La mise en évidence de cristaux d'urate est pathognomonique et nécessaire en cas de doute persistant.

L'évolution rapidement spectaculaire sous colchicine confirme le diagnostic [66].

F/ Traitement

Comme pour l'ensemble des NTM, le traitement des infections à *M. marinum* n'est pas standardisé [23,38], et se base sur des expériences personnelles et des cas recensés antérieurement, publiés dans la littérature [38].

Chez l'immunocompétent, certaines formes cliniques mineures guérissent probablement spontanément [38,69], dans des délais parfois très longs [6,47].

Aucune des méthodes citées ci-dessous ne peut s'affirmer meilleure à une autre [6].

Elles se montrent surtout complémentaires, bien qu'actuellement, aucun cas publié et bactériologiquement prouvé, ne se passe d'une antibiothérapie.

I/ Traitement médicamenteux

1/ Durée

La réponse au traitement est lente [47]. La durée moyenne du traitement médicamenteux est de 3,5 mois, quelle que soit la forme clinique. Elle s'allonge à 7,5 mois si le patient présente une atteinte extra-cutanée [23], ou une atteinte dysimmunitaire [85].

2/ Antibiotiques

Les molécules (et leurs posologies quotidiennes) les plus fréquemment employées, et considérées comme ayant une bonne activité sur *M. marinum* sont [6,38,47,64] :

- clarithromycine.....500 mg 2 fois/jour,
- doxycycline, minocycline.....100 mg 2 fois/jour,
- rifampicine.....600 mg/jour,
- éthambutol..... 15 à 25 mg/kg/jour.

D'autres ont également été prescrites avec succès [5,6,38,47,57,85]:

- cotrimoxazole..... sulfaméthoxazole 800 mg 2 fois/jour,
- amikacine..... 15 mg/kg/jour,
- azithromycine.....600 mg/jour,
- rifabutine.....600 mg/jour,
- ofloxacin.....200 à 400 mg/jour,
- ciprofloxacine.....500mg 2 fois/jour,

Isoniazide [5,21,35,47] et pyrazinamide sont classiquement inefficaces [6,91].

3/ Modalités

En monothérapie, plus fréquente dans les atteintes cutanées pures et des tissus mous, les cyclines et la clarithromycine sont les principales molécules prescrites [6,23].

Les associations d'antibiotiques, apparaissent presque indispensables dans les atteintes extra-cutanées ou plus étendues et profondes. Elles offrent une place de choix aux antituberculeux (rifampicine, éthambutol) [3,6,13,22,24]. Certaines associations sont souvent retrouvées ; on peut citer [23]:

- clarithromycine – rifampicine
- clarithromycine – minocycline
- clarithromycine – doxycycline
- rifampicine – éthambutol
- rifampicine – mino- ou doxycycline.

Cette liste n'est pas exhaustive. De nombreuses combinaisons ont été appliquées et sont autant d'alternatives potentielles ; pour exemple, éthambutol-clarithromycine, ciprofloxacine-clarithromycine, ciprofloxacine-rifabutine... [62].

Les atteintes ostéo-articulaires et systémiques font souvent l'objet d'une tri-antibiothérapie [24,45].

En règle générale, la combinaison de deux antibiotiques au moins (comprenant rifampicine, éthambutol, clarithromycine, une cycline) pour une durée de 2 mois après la disparition clinique des lésions (en fait 4 à 6 mois au total) est souvent retrouvée.

Se basant sur son expérience personnelle, chaque clinicien préconise tel ou tel régime : ainsi en 1994, Edelstein milite pour la combinaison rifampicine – éthambutol (avec laquelle il obtient une efficacité de 100%), pour une durée optimale de 6 mois et/ou la poursuite du régime 2 mois après la disparition clinique des lésions et ce quelle que soit sa longueur [38]. Certains autres auteurs reprennent ce principe [3,4,69,47]. Pour d'autres, cette association ne vient qu'en seconde ligne [64], du fait de la toxicité oculaire de l'éthambutol [13]

II/ Traitement chirurgical

Une cure chirurgicale s'avère parfois nécessaire [38], environ 50% des cas selon Aubry et al. [6]. Ce pourcentage croit en considérant les seules atteintes tendineuses et articulaires [3].

Le recours à un traitement chirurgical se voit plus volontiers dans les lésions cutanées limitées de petite taille [47,69], ou, à l'opposé, dans les infections plus profondes [3,16,22,24,45,47,69], et surtout lorsque ces dernières sont associées à un déficit immunitaire [38,64,85].

Parfois de multiples interventions peuvent s'avérer nécessaires pour aboutir à la fois au diagnostic et à la guérison [31,45,86].

La ténosynovectomie correspond à l'incision, au drainage, l'excision des tissus infectés [40], ainsi qu'au débridement des lésions inflammatoires et nécrotiques, et à l'élimination des tissus dévitalisés dans lesquels les antibiotiques ne pénètrent pas [16].

La chirurgie sans accompagnement antibiotique a été décrite mais aboutit plus souvent à des échecs ou à une chronicité dans les atteintes de type III [3].

III/ Autres moyens thérapeutiques

Un certain nombre de techniques ont été rapportées comme efficaces. On peut citer : la cryothérapie [6,38] ou à l'inverse l'application de chaleur locale [13], l'irradiation aux UV [13,38,46] ou un traitement aux rayons X [6,38].

Seules, elles sont appliquées dans des cas de dermatoses à lésion unique. Leur efficacité peut être discutable puisque certaines de ces infections de type I régressent spontanément.

La kinésithérapie post chirurgicale peut s'avérer nécessaire pour entretenir la mobilité articulaire et éviter la formation d'adhérences [90].

IV/ Prophylaxie, traitement préventif

Ce sont des mesures sanitaires [42].

Compte tenu de l'essor de l'aquariophilie, et de son rôle dans la survenue d'infections à *M. marinum*, quelques recommandations peuvent être énoncées : port de gants lors des manipulations d'aquarium et de produits de la mer, antisepsie sur toute dermabrasion ou blessure ou traumatisme des extrémités [23], nettoyage soigneux des mains après manipulation des poissons, nettoyage régulier et désinfection des aquariums à l'eau de javel, euthanasie des poissons provenant d'un aquarium contaminé et élimination des plantes et accessoires [77], proscription du transfert d'animaux provenant d'un environnement contaminé vers un milieu sain [42].

Plus radicalement, une personne présentant une dermatose chronique (plaies récurrentes), une immuno-dépression ou -suppression doit éviter de posséder un aquarium de poissons tropicaux et éviter tout contact.

Une signalétique pourrait être imposée dans les animaleries, prévenant les acheteurs de poissons du risque de contracter cette pathologie, en cas d'effraction cutanée, et par conséquent de la nécessité du port de gants [64].

G/ Evolution

I/ Guérison

Toute atteinte confondue, la guérison est obtenue dans la grande majorité des cas (>80%), sans présager du traitement employé [6,23,38].

Un changement de traitement doit être envisagé si aucune amélioration clinique n'est obtenue après quatre semaines de traitement [47], mais aussi après obtention des résultats de l'antibiogramme, permettant de caler au mieux le traitement sur l'efficacité *vitro*. Au moins un changement d'orientation thérapeutique intervient dans un tiers des cas [6]. Un tâtonnement, de multiples essais sont parfois obligatoires pour obtenir la rémission [62].

Quelques remarques sorties de la littérature peuvent attirer l'attention : une guérison est constatée si l'antibiothérapie comprend au moins un des trois agents suivants : clarithromycine, rifampicine ou une cycline [6]. Le traitement optimal associerait la clarithromycine avec l'éthambutol ou la rifampicine [64,91].

III/ Échecs

Les échecs sont surtout constatés dans les formes profondes et les ulcérations cutanées [23,24].

Des échecs ou échappements aux thérapeutiques initiales peuvent survenir. Toutes les classes médicamenteuses en ont été victimes [4,6,13,38,62]: quelques cas d'échecs aux rifamycines ont été décrits [6,38,91]. Les tétracyclines en monothérapie ont montré certaines limites [32,38,47]. Aubry et al. observent deux cas de résistance de *M. marinum* à la clarithromycine [6]. Un cas réfractaire à la doxycycline a guéri sous minocycline, malgré un mécanisme d'action et des propriétés pharmacocinétiques très proches [32].

L'absence de réponse clinique initiale est rarement en cause, mais la recrudescence ultérieure des lésions est parfois observée [38]. Une durée trop brève d'administration d'antibiotiques serait en cause [38,45].

D'autres motifs d'échec sont à déplorer : l'arrêt précipité du traitement du à la survenue d'effets secondaires [62], une mauvaise observance du traitement, la résistance *in vitro* de certains agents [38], une administration de corticostéroïdes locaux antérieurement [6,85] ou simultanément [3,39,40], la prise de traitement immunosuppresseur [40,64], l'existence d'une pathologie maligne évolutive [41,64], une cure chirurgicale initiale sans antibiothérapie associée [85].

Cliniquement, un échec aboutit souvent à une chronicisation des lésions, une extension aux chaînes lymphatiques, et à une dissémination [38,39].

Dans les arthrites, les ostéomyélites, l'association antibiothérapie-chirurgie est presque indispensable pour obtenir une guérison. Dissocier les deux expose à l'échec et l'extension des lésions [3].

III/ Complications

L'extension et la dissémination de lésions cutanées accompagne généralement un terrain immunitaire défavorable [41,48,50,58].

Une ténosynovite peut se compliquer par une arthrite, voire une ostéomyélite, pouvant aboutir à l'amputation en cas de retard diagnostique [3,24,63,86]. Celle-ci est pratiquée en dernier recours devant une infection incontrôlable, pour prévenir une dissémination [24,86]. Un phlegmon subaigu des fléchisseurs [31], une rupture tendineuse [16] peuvent également marquer l'évolution.

Un retard de diagnostic de plus de 6 mois et l'absence de prise d'un traitement empirique, une injection de corticostéroïdes sont des facteurs favorisant la survenue de telles complications [3,24].

Dans les cas d'arthrites, la perte de mobilité de l'articulation touchée est fréquente [3] et peut nécessiter une intervention secondaire.

Sporadiquement, l'évolution fatale d'atteintes systémiques est à déplorer chez des patients dont le statut immunitaire était fortement compromis [49,53,71,82].

QUATRIEME PARTIE :
CAS CLINIQUE

Le 17 juin 2004, Monsieur N., 54 ans est hospitalisé dans le service de Médecine Interne du CHRU de Limoges pour exploration et bilan étiologique d'une altération de l'état général accompagnée d'un hygroma volumineux et persistant du coude gauche et de quelques nodules sous-cutanés de l'avant-bras gauche évoluant depuis trois mois.

A/ Habitus, mode de vie

Monsieur N. est marié, a une fille, vit en milieu rural, et exerce la profession d'infirmier psychiatrique. Son passe temps est l'aquariophilie. Il est droitier.

B/ Antécédents

Ce patient ne présente pas de problèmes de santé importants jusqu'au mois d'octobre 2003, où l'on découvre, devant un tableau d'hémianopsie latérale homonyme et baisse de l'acuité visuelle, un macroadénome à prolactine avec compression chiasmatique sans insuffisance antéhypophysaire associée. Celui-ci est traité médicalement et stabilisé par quinagolide (Norprolac[®]) augmenté progressivement à une posologie de 125 µg par jour en janvier 2004.

Comme autres antécédents médicaux, on note une mastoïdite dans l'enfance, des lombalgies communes traitées ponctuellement par AINS, un reflux gastro-oesophagien et une oesophagite de stade I avec prise d'un IPP par cures.

Chirurgicalement, on relève une appendicectomie et une ligamentoplastie d'un genou.

Sur un plan atopique, un eczéma ancien, une rhinite allergique chronique, ainsi qu'une récente réaction urticarienne au gadolinium sont à signaler.

Il mesure 1,70 mètre et pèse 75 kg fin 2003.

C/ Histoire de la maladie

Courant mars 2004, il consulte un cardiologue pour des chiffres tensionnels parfois élevés : il remarque un souffle protosystolique athéromateux auscultatoire

sans anomalie échographique, ainsi qu'un bloc de branche gauche à l'ECG. La mesure ambulatoire de la pression artérielle est normale.

Le patient consulte son médecin traitant le 20 mars devant l'apparition depuis quelques jours d'un hygroma du coude gauche et de deux nodules sous cutanés de l'avant-bras gauche. La région du coude est un peu rouge et inflammatoire. Une cure de 8 jours associant pristnamycine et diclofénac est prescrite. L'absence d'amélioration notable après 15 jours conduit à la prise d'amoxicilline qui se révèle également sans succès.

Un avis spécialisé est alors organisé, devant l'évolution défavorable du tableau : associé à une perte de poids importante (moins 7 kg), l'hygroma a pris de l'ampleur. Il n'y a pas d'arthralgie associée. Les nodules sont plus nombreux, indolores, peu inflammatoires et mobiles, roulants sous les doigts. Les investigations entreprises visent à rechercher des paramètres inflammatoires, une étiologie infectieuse (maladie des griffes du chat, ASLO) ou métabolique (acide urique). Celles-ci s'avèrent négatives.

D/ Examen clinique

Mi juin 2004, Monsieur N. est hospitalisé au CHRU de Limoges devant l'apparition de signes généraux et la persistance de la symptomatologie de son membre supérieur gauche.

Ce dernier présente une perte de poids de 10 kg associée à une perte d'appétit et une asthénie vespérale ; des pics fébriles à 39°C, des frissons et des sueurs nocturnes sont apparus depuis quelques jours. L'hygroma de son coude est toujours important, et trois nodules d'allure sporotrichoïde sont recensés le long du bord externe de l'avant bras et de la face dorsale de sa main gauche : un épidermique inflammatoire, les deux autres enchâssés, plus profonds moins inflammatoires. Le reste de l'examen est pauvre : les aires ganglionnaires sont libres, il n'existe pas d'hépatosplénomégalie. L'auscultation cardio-pulmonaire relève un souffle systolique aortique coté 2/6. Le patient se plaint d'une toux sèche traînante.

E/ Examens complémentaires

Le bilan biologique, entrepris alors, montre : une hyperleucocytose à $9800/\text{mm}^3$ (polynucléaires neutrophiles à $7500/\text{mm}^3$), une VS à 52 mm à la première heure, CRP 116 mg/L, fibrinogène 6,99 g/L, γ GT 78 UI/L, glycémie à jeun 6,4 mmol/L.

Les sérologies des hépatites B et C, VIH, brucellose, tularémie, bartonellose, coxiella demeurent négatives.

L'IDR à la tuberculine est positive, avec une induration supérieure à 15 mm. Une tuberculose est rapidement écartée devant la négativité de l'examen cytobactériologique des crachats et tubages gastriques, et de la radiographie pulmonaire.

Les échographies cardiaque, transthoracique et abdominale sont normales.

Huit séries d'hémocultures sur flacons aéro et anaérobies reviennent toutes négatives.

Une biopsie cutanée et une ponction de liquide articulaire sont réalisées : l'examen microscopique rapporte « une lésion nodulaire, granulomateuse, constituée d'éléments lympho-histiocytaires avec des plages de nécrose contenant des débris de polynucléaires au niveau du derme profond. Par places, il existe quelques cellules épithélioïdes », mais « pas de cellules géantes » (figure 3). Les colorations de Ziehl-Neelsen, Grocott et par le PAS ne mettent pas en évidence de micro-organisme. Bactériologiquement, la culture se positive après 3 semaines et demi, identifiant *M. marinum* à la fois sur les échantillons cutané et articulaire.

F/ Thérapeutique

Sans attendre les résultats microbiologiques, devant la suspicion de mycobactériose à *M. marinum* malgré un tableau inhabituel, la négativité des examens réalisés et le contexte d'aquariophilie, une trithérapie est initiée en cours d'hospitalisation : elle associe ciprofloxacine (750 mg 2 fois par jour), éthambutol (1200 mg par jour) et clarithromycine (1000 mg 2 fois par jour)

La régression des signes généraux autorise le retour à domicile.

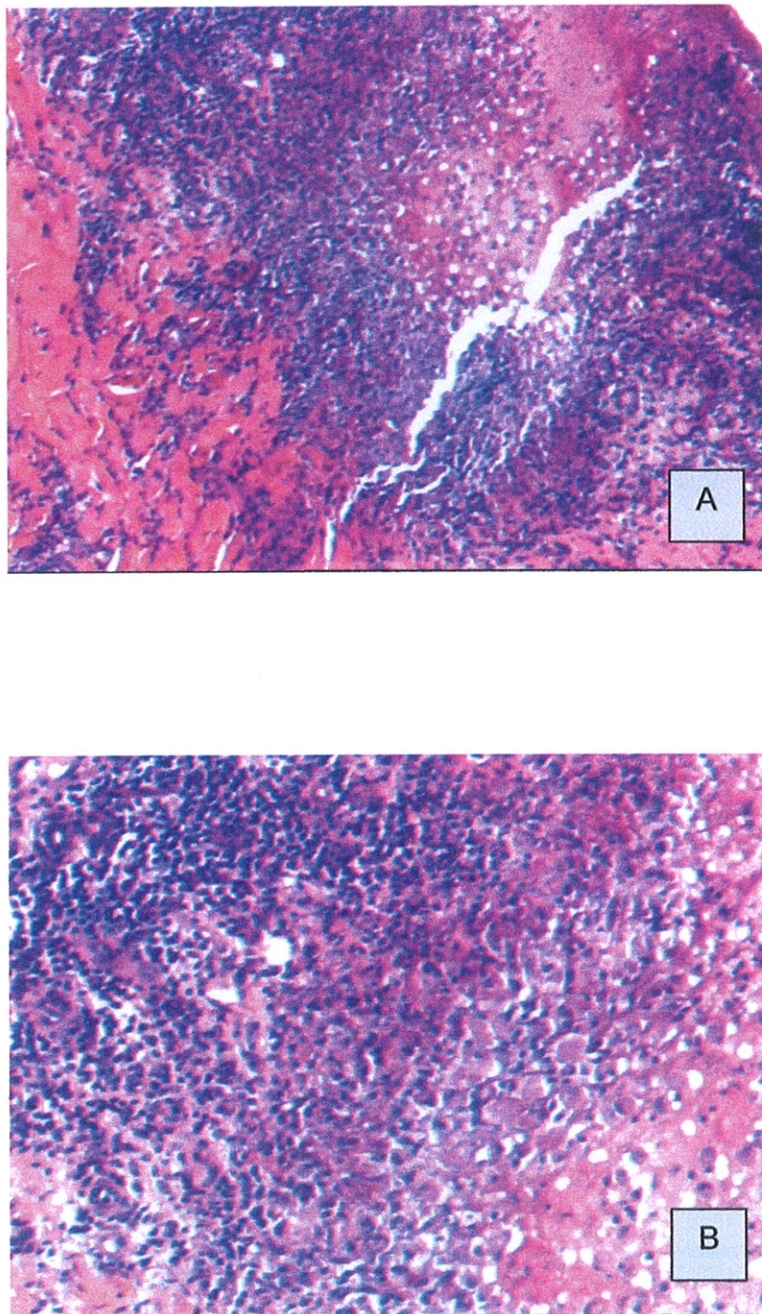


Figure 3 : Granulome lympho-histiocytaire avec plages de nécrose

A : grossissement 25 fois
B : grossissement 100 fois

G/ Evolution

Monsieur N. est revu en consultation 10 jours plus tard. Fièvre, frissons, transpiration se sont amandés mais il demeure asthénique et a encore perdu 2 kg. L'hygroma et les nodules de l'avant-bras ont diminué. La toux a cessé sous traitement symptomatique par clobutinol (Silomat[®]). Sur le plan biologique, le syndrome inflammatoire s'est estompé : 8300 GB/mm³, CRP 6 (γGT et glycémie à jeun normalisés). Le traitement antibiotique semble en revanche mal supporté avec apparition de nausées et vomissements ; il est malgré tout maintenu.

Fin juillet, on observe une stabilisation de la courbe de poids, mais les nausées persistent. Localement, l'évolution est favorable : la cicatrice du nodule prélevé est propre, non inflammatoire. Deux petits nodules persistent sur le dos de la main gauche, l'hygroma poursuit son involution. Compte tenu des troubles digestifs persistants, suite aux résultats microbiologiques et à l'obtention de l'antibiogramme, la trithérapie initiale est interrompue au profit d'une association éthambutol (1200 mg par jour)- rifampicine (600 mg par jour).

A l'automne, le patient a repris 2 kg. L'hygroma n'ayant pas complètement fondu, une nouvelle ponction articulaire est réalisée, ne ramenant que très peu de liquide et dont la culture s'avère négative en 2 mois. Le bilan inflammatoire est strictement normal (6600 GB/mm³, CRP 3, fibrinogène 3,45 g/L). Le traitement bien supporté cliniquement (examen ophtalmologique et vision des couleurs normaux) et biologiquement (bilan hépatique normal), sera poursuivi jusqu'à fin novembre 2004, pour une durée totale de 5 mois.

Début 2005, à un mois et demi de la fin du traitement antibiotique, la rémission est confirmée avec la régression des signes locaux.

En mars 2006, il n'y a pas eu de signes évocateurs de récurrence d'infection mycobactérienne. L'examen du dossier médical de Monsieur N. rapporte un épisode de maladie de De Quervain homolatérale traitée et ayant cédé par traitement anti-inflammatoire classique dans le courant de l'année dernière.

H/ Conclusion

Nous rapportons le cas d'un homme de 54 ans, aquariophile et dont le statut immunitaire n'est pas altéré à notre connaissance, présentant une infection mycobactérienne à *M. marinum* de forme systémique. Elle regroupe une atteinte cutanée d'allure sporotrichoïde et une atteinte monoarticulaire, associées à des signes généraux (fièvre, frissons, sueurs) et une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement) évoluant depuis quelques mois. L'évolution sera favorable sous biantibiothérapie, associant éthambutol – rifampicine pour une durée de 4 mois, faisant suite à un mois de traitement probabiliste.

CINQUIEME PARTIE :
DISCUSSION

Les infections à *M. marinum* touchant d'autres organes que la peau sont rares ; elles représentent environ 20% des infections liées à ce germe. Ceci a probablement un rapport avec la température optimale de croissance du germe (30 à 32 °C), ce qui expliquerait que les tissus profonds, plus chauds, soient moins souvent atteints. Elles surviennent dans la majorité des cas chez des patients présentant une altération immunitaire innée ou acquise.

A/ Terminologie

Une question se pose : quelle signification peut-on exactement attribuer aux termes de « disséminée », « généralisée », « profonde », « invasive », « systémique », qui sont les appellations les plus fréquemment employées pour décrire les formes d'infections à *M. marinum* autres que les simples atteintes cutanées localisées ?

Même s'il est vrai qu'elles sont peu fréquentes, on peut d'emblée remarquer que les formes plus étendues ne figurent pas dans la classification des manifestations cliniques (3^{ème} Partie, C, III), sauf si l'on considère que le terme d' « infections profondes » les regroupe. Mais peut-on inclure dans le même item, une ténosynovite, une dermatose à localisations multiples et une infection bactériémique avec envahissement polyviscéral ?

Pour certains auteurs, une atteinte est considérée comme « disséminée » si le tableau clinique associe « de multiples lésions cutanées métastatiques du côté controlatéral » à la lésion primitive, « avec ou sans bactériémie et/ou envahissement de structures profondes telles que les os, les articulations, les poumons et organes intra abdominaux » [52]. Si l'on se tient à la classification existante comme Lahey, qui décrit comme « invasive » un cas de ténosynovite et le compare à d'autres cas d'infections ostéo-articulaires, mais aussi des cas d'infections systémiques [60], on considère que toute forme autre qu'une atteinte cutanée stricte est « invasive ». D'autres préfèrent s'en tenir à recenser les cas apparentés au leur pour établir une comparaison : Alloway et al. rassemblent ainsi les cas d'arthrites [3].

On peut donc constater que la classification proposée est un peu sommaire. On pourrait proposer la division du type III en deux sous-groupes, sinon la création d'un quatrième type regroupant les atteintes bactériémiques et/ou viscérales. Ces

dernières témoignent de toute façon d'une très probable expansion par voie hématogène de l'infection même si la preuve formelle n'a jamais pu être apportée. La mise en évidence de *M. marinum* à partir d'hémocultures est rarissime, mais a été publiée [71,82].

Sur un plan terminologique, au vu des cas rapportés dans la littérature, il est possible de considérer que :

- une forme « disséminée » correspond à une atteinte cutanée avec multiples localisations,

- les termes d'infections « généralisée » ou « systémique » correspondraient plus volontiers à une atteinte viscérale ou pluri organique, ou à une forme bactériémique. Elles entraînent une atteinte de l'état général accompagnée ou non de modifications des paramètres biologiques,

- enfin les adjectifs « profonde » et « invasive » pour qualifier une mycobactériose à *M. marinum*, seraient destinés aux formes ostéo-articulaires.

Ce manque de précision terminologique et de classification vient probablement du fait que l'infection provoquée par *M. marinum* est rare, avec une incidence moyenne de 0,15 cas/ 100000 habitants (de 0,04 à 0,27 selon les études). Ceci souligne l'intérêt qu'aurait une étude de grande envergure qui permettrait un consensus. Celle-ci permettrait également la standardisation d'une conduite diagnostique et d'une attitude thérapeutique à l'égard de cette pathologie infectieuse.

Le cas de Monsieur N. que nous rapportons, entre dans le cadre des atteintes systémiques : en effet, il associe, en plus de l'atteinte cutanée, une infection articulaire, une altération marquée de l'état général, des signes généraux systémiques et un syndrome biologique inflammatoire important. En plus du tableau dépeint, le patient présente une toux non productive persistante : il paraît difficile de la dissocier du tableau clinique. Présente depuis quelques semaines, elle régresse dans les jours suivants la mise en place de l'antibiothérapie, associée à un traitement antitussif. Cependant, rien ne prouve la relation entre la mycobactériose et ce symptôme (la radiographie thoracique standard était normale). Une infection provoquée par un autre germe, ayant cédée sous l'effet de l'antibiothérapie, pourrait être en cause, ou même, une toux d'origine allergique, le patient ayant un terrain atopique avéré.

B/ Etude de la littérature

I/ Méthode et recrutement

Le *tableau 7* (page 99 à 101) regroupe les cas recensés dans la littérature à partir du site internet du National Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/), onglet « PubMed », en utilisant les mots clés suivants : « *mycobacterium* », « *marinum* », « disseminated », « dissemination », « invasive ».

Les cas retenus chez des sujets immunocompétents ou non, associent l'atteinte de plusieurs organes ou d'un organe avec de multiples localisations ou d'un organe avec altération de l'état général et/ou des paramètres biologiques. Les cas de patients présentant une atteinte unique, localisée à un membre, qu'il s'agisse d'une atteinte cutanée, d'une arthrite ou même d'une ostéomyélite ont été éliminés.

II/ Généralités

Au regard des 22 cas recensés (21 étant sortis de la littérature, auxquels est ajouté le cas présenté), on peut émettre quelques réflexions concernant :

1/ l'âge, le sexe :

Toutes les tranches d'âge (de 3 mois à 87 ans) sont concernées par les infections à *M. marinum*. Le genre du patient (13 hommes pour 9 femmes) n'est pas non plus un facteur intervenant dans leur survenue. Le sex-ratio est de 1,44 homme pour 1 femme.

2/ les organes atteints :

La peau (91%) et le squelette (50%) sont les principaux organes touchés. D'autres localisations plus marginales ont été rapportées (poumon, larynx, foie...). La diversité des tropismes peut faire craindre l'atteinte de n'importe quel tissu ou organe, même si la thermodépendance de croissance de *M. marinum* limite l'envahissement des organes profonds.

3/ le mode de contamination :

La contamination présumée au contact d'une eau souillée d'aquarium (possession familiale ou simple contact avec celui d'un tiers) est retrouvée 15 fois sur 22

(68%). Une blessure avec un animal aquatique (poisson ou crabe) est à l'origine de trois inoculations.

Une porte d'entrée (dermabrasion, traumatisme) n'est documentée que dans un quart des cas environ.

III/ Terrain

Une altération de l'état immunitaire du patient accompagne très souvent la plupart des infections systémiques.

Plusieurs étiologies sont à retenir :

1/ le VIH

Il est la principale cause d'immunosuppression favorisant la survenue d'une infection systémique à *M. marinum*, ou à une autre NTM d'ailleurs (*MAC* étant le principal agent responsable d'infections mycobactériennes systémiques). L'épidémie due au VIH, il y a 25 ans, a changé la donne : on observe l'émergence de nombreuses infections opportunistes chez ces patients dont les mycobactérioses atypiques. Les cas rapportés depuis les années 60 décrivaient surtout des infections cutanées localisées. Ce n'est que dans les années 80 qu'apparaissent des formes plus invasives.

2/ Les autres causes d'immunosuppressions

La prise d'un traitement immunosuppresseur et/ou l'existence d'une maladie dysimmunitaire ou tumorale évolutive peuvent également être en cause. Ainsi, la prise d'une corticothérapie au long cours [9,41,49,52,53,81], d'une thérapie immunosuppressive post-greffe [48,85] ou traitant une pathologie chronique avérée (telle qu'une myasthénie [53], une polymyosite [9], un lupus érythémateux aigu disséminé [40], un lymphome [41], une pseudopolyarthrite rhizomélique [81]), ou mal étiquetée [39,49], le traitement par chimiothérapie d'un cancer peuvent être en cause. Un traitement local par infiltration de corticoïdes peut également causer l'exacerbation de l'infection [9,40].

Comme le montre le cas de Monsieur N. que nous rapportons, une atteinte systémique peut également survenir chez un patient sans déficit immunitaire apparent.

IV/ Diagnostic

Un retard diagnostique accompagne bien souvent les atteintes systémiques et favorise l'extension de l'affection. Il peut atteindre plusieurs années (jusqu'à 10 ans [50]). Le délai moyen dépasse 15 mois si l'on inclut ce cas ancien (il tombe à 10,1 mois si on l'exclut). Le principal facteur pronostique devient alors le statut immunitaire du patient : plus le délai diagnostique est long, plus l'immunodépression est profonde, plus sévère sera l'infection. La susceptibilité de l'hôte au processus infectieux est aggravée par la pathologie immunosuppressive sous-jacente. Le contrôle de celle-ci est essentiel pour obtenir une évolution favorable de la mycobactériose.

Certains critères peuvent expliquer le retard diagnostique : la méconnaissance de la pathologie elle-même du fait de sa rareté, le manque de suspicion clinique, le caractère indolent des lésions, l'absence de signes généraux, la présentation insidieuse, l'apparence clinique pouvant mimer d'autres pathologies, l'évolution torpide et aspécifique des lésions, le délai d'obtention des résultats microbiologiques et leur inconstance. Rappelons pour éclairer ce dernier point que seuls 70 à 80% des ensemencements bactériens aboutissent à une culture positive. Avertir le laboratoire de microbiologie de la suspicion de mycobactériose pour cultiver l'échantillon à différentes températures, et sur des milieux appropriés afin d'optimiser la croissance du microorganisme permettrait probablement l'amélioration de ce pourcentage.

Dans le cas que nous rapportons, le délai du diagnostic de certitude n'est que de 4 mois, probablement en rapport avec la présence d'une altération de l'état général (apparition d'une fièvre oscillante, d'une perte de poids importante et d'une asthénie persistante), et du fait de la présomption de mycobactériose à *M. marinum* évoquée devant la possession d'un aquarium.

Ce dernier point met en exergue l'importance de l'anamnèse. *M. marinum* doit être suspecté lorsqu'une lésion cutanée apparaît et se développe 2 à 6 semaines après l'exposition à un aquarium ou à un milieu aquatique potentiellement contaminé.

VI/ Principaux diagnostics différentiels

Nombre de pathologies infectieuses peuvent prendre l'aspect de mycobactérioses systémiques à *M. marinum*, de part la diversité des signes cliniques qu'elles engendrent.

Une tuberculose doit être éliminée. *M. tuberculosis* peut affecter de nombreux organes et viscères. De plus, la mise en évidence de BAAR par les colorations spécifiques et l'aspect histopathologique apportent des résultats similaires quelque soit l'espèce mycobactérienne. La plupart des mycobactéries environnementales ont été incriminées dans des atteintes généralisées : *MAC* le plus fréquemment. Des atteintes cutanées disséminées à *M. ulcerans*, *M. haemophilum*, *M. kansasii* et aux mycobactéries à croissance rapide sont également rapportées mais sont aussi rares que celles à *M. marinum*.

Toute autre cause de bactériémie à germes plus courants (Streptocoque, Staphylocoque) doit être suspectée et écartée.

Plus rarement, des formes plus étendues de mycoses systémiques (histoplasmosse, sporotrichose, coccidioïdomycose, blastomycose), et autres parasitoses (leishmaniose) surviennent préférentiellement chez des patients immunodéprimés.

VII/ Traitement

1/ Durée et attitude thérapeutique

Le traitement des infections à *M. marinum* n'est pas parfaitement consensuel et fait appel à de nombreux agents antibactériens, et parfois à la chirurgie.

En moyenne, les atteintes systémiques nécessitent une cure médicamenteuse trois fois plus longue (10,3 mois) que les dermatoses pures (3,5 mois selon Aubry et al. [6]) pour l'obtention d'une évolution favorable.

Monsieur N. a été traité 5 mois, avec un changement de molécule à la fin du premier mois du fait d'une mauvaise tolérance à la clarithromycine (troubles digestifs). Qu'il s'agisse d'effets indésirables, d'un échec à la thérapeutique initialement instaurée, ou d'une simple adaptation du traitement suite à l'obtention de l'antibiogramme, la composition de l'association médicamenteuse est modifiée en cours de route dans la majorité des cas (68%).

91% des patients présentant une infection systémique à *M. marinum* bénéficient d'une plurithérapie initiale, combinant deux antibiotiques ou plus. L'association de plusieurs molécules est l'attitude de choix à adopter dans les atteintes

systémiques, même si 4 cas [9,48,54,57] sont finalement traités favorablement par monothérapie.

Du fait du délai important d'obtention des résultats de culture et de l'antibiogramme par les méthodes classiques (3,5 semaines dans notre cas), un traitement empirique doit être instauré, basé sur l'expérience personnelle du clinicien et les données de la littérature ; ceci afin d'éviter l'extension des lésions, et/ou la survenue de complications.

2/ Les molécules

Les antibiotiques prescrits sont nombreux et variés : pas moins de 16 molécules différentes sont utilisées pour le traitement des 22 cas rapportés dans le tableau (Amikacine, azithromycine, clofazimine, clarithromycine, ciprofloxacine, doxycycline, ethionamide, éthambutol, isoniazide, lévofloxacine, minocycline, moxifloxacine, pyrizinamide, rifampicine, streptomycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole).

Deux antituberculeux majeurs sont préférentiellement prescrits : éthambutol (13 fois) et rifampicine (16 fois) sont soit associés entre eux, soit combinés à un autre agent. Ils se caractérisent par une excellente pénétration tissulaire et une bonne efficacité in vitro. Cependant, la tolérance de ces antibiotiques lors de traitements prolongés ne permet pas toujours leur maintien au long cours. Une surveillance clinique et biologique doit être rigoureuse et une alternative doit être envisagée devant l'apparition d'effets indésirables.

3/ La chirurgie

Une cure chirurgicale est souvent associée aux infections systémiques à *M. marinum* (41%), et ce d'autant plus s'il existe une atteinte ostéo-articulaire associée (45%).

Mr N. a évité le bloc opératoire, mais cette hypothèse avait été évoquée si l'hygroma de son coude gauche, moindre mais toujours présent après 3 mois de traitement, n'avait pas involué par la suite.

VII/ Devenir

Malgré la sévérité de cette pathologie et la longueur de l'antibiothérapie, une évolution favorable est obtenue dans 82% des cas (16 guérissent et 2 présentent une amélioration de la symptomatologie). Quatre patients décèdent : deux aux

âges extrêmes de la vie sur terrain immunitaire compromis [53,71], le troisième, en stade terminal de SIDA [82]. Le dernier associe un très long retard diagnostique, la prise de médicaments immunosuppresseurs pendant une longue période et un terrain cardiopulmonaire déficient [49]. L'ensemble des patients immunocompétents a guéri, dont Monsieur N.

Parfois une amélioration transitoire des manifestations cliniques est observée, pouvant masquer une dissémination et l'envahissement de structures plus profondes [53]. Dans le cas présenté, la maladie de De Quervain diagnostiquée à posteriori pouvait évoquer cette possibilité, même si l'évolution favorable de celle-ci a démenti l'hypothèse d'une recrudescence.

Réf.	Sexe/âge	Clinique		Contamination		Statut immunitaire	Traitement			Délai diagnostique	Durée thérapeutique	Evolution
		Organe cible	Etat général biologie	expo	trauma		initial	définitif	chir			
61	F 51 ans	Poumon D	0	?	?	IC	Is-Rf-Et-Py	Rf-Et	1 fois	1 mois	6 mois	Fav
57	M 38 ans	Narine	0	Aq	non	IC	TS		2 fois	≈ 2,5 mois	9 mois	Fav
41	F 60 ans	Peau MS, MI	AEG, anémie	Aq	non	LNH CT orale	Rf-Et-Lv-CI	St-TS-Mx (Ig)	non	8 mois	prophylaxie	Amél
52	M 70 ans	Main, poignet, coude D genou G ; peau MS D	0	poisson	blessure au doigt	IC CT orale	Rf-Et	Am-Rf-Et-Mi	2 fois	12 mois	12 mois	Fav
53	M 81 ans	Peau MS G ; moelle osseuse	AEG pancytopenie	Aq	?	Myasthénie CT orale azathioprine	Cp	Do	non	5 mois	1 mois	Décès
39	M 53 ans	Poignet, cheville, pied D ASC, côtes D, Peau MS D	0	Aq	?	IC CT orale méthotrexate	Rf-Et-Cp-St		2 fois	24 mois	13 mois	Fav
9	F 48 ans	Cheville, pied D main G peau MS D	HPL à PNN	Aq	?	Polymyosite CT orale et locale CPP	Rf-Py-Is	Do	1 fois	10 mois	9 mois	Fav
71	M 3 mois	Peau MS, MI, visage Mains, pieds sang	fièvre	Aq	?	carence immunitaire combinée sévère	Is-Rf-TS	Am-Rf-TS-CI (Ig)	non	≈ 1 mois	6 mois	Décès
86	F 62 ans	Doigt G Peau MS, MI, dos, poitrine	Fièvre, perte de poids, anémie	Aq	blessure au doigt	IC	Is-Rf-TS	Rf-Et	3 fois (Amputation)	7 mois	4 mois	Fav

Réf.	Sexe/âge	Clinique		Contamination		Statut immunitaire	Traitement			Délai diagnostique	Durée thérapeutique	Evolution
		Organe cible	Etat général biologique	expo	trauma		initial	définitif	chir			
40	F 35 ans	Main, poignet G Peau MS	?	poisson	piqûre	LEAD CT orale et locale	Is-Rf- Et	Mi	non	18 mois	>12 mois	Améli
75	M 50 ans	Peau MS, face, thorax Articulations	0	Aq	?	VIH	Is-Rf-Et		non	?	5 mois	Fav
59	M 5 ans	Mains peau MS, MI, face poumon D ; fofe ; liquide gastrique	Fébrile dénutri	?	?	Anomalie de la fonction monocytaire	Rf-Et- TS-Am- Cf	Rf-Et	non	4 ans	9 mois	Fav
58	F 16 mois	Peau MS, MI, face, tronc	anémie	Aq	non	IC	Rf-Is	Rf-Et	non	3 mois	8 mois	Fav
48	M 30 ans	Peau MS, MI ADP	?	Aq	?	greffe rénale CT orale Azathioprine	Et-Rf	TS	non	2,5 mois	?	Fav
50	M 32 ans	Peau MS, MI, face, tronc larynx	Asthénie, perte de poids, HPL	?	Derma- brasion des genoux	IC CT orale	St-Is		1 fois	10 ans	>4 ans	Fav
18	M 2 ans	Peau, face, cou ADP	0	Aq	?	IC	Cl-Rf		non	2,5 mois	5 mois	Fav
82	M 33 ans	Peau MS D sang, moelle osseuse, poumon, ADP	Fièvre, malaise	Aq	non	VIH	Cf-Cp-En		1 fois	15 jours	3 mois	Décès
85	F 52 ans	Peau MS D et G main G	0	Aq	Brûlure des doigts	Greffe pulm CT orale Azathioprine cyclosporine	Et-Az- Mi	Et-Az	1 fois	≈ 1 mois	12 mois	Fav

Réf.	Sexe/âge	Clinique		Contamination		Statut immunitaire	Traitement			Délai diagnostique	Durée thérapeutique	Evolution
		Organe cible	Etat général biologie	expo	trauma		initial	définitif	chir			
81	F 87 ans	Peau MS, MI Poignet D Sang, urines	AEG, fièvre, hypoTA HPL	?	0	PPR CT orale méthotrexate	Rf-Is- Py-Rf (lg)	Cl-Et- Do	non	9 mois	6 mois	Fav
54	F 34 ans	Peau MS G ADP	Fièvre HPL	Aq	0	IC CT orale	Az-Cp	Mi	non	2 mois	3 mois	Fav
49	M 73 ans	Peau MS, MI Mains Sang	AEG, anorexie, hypoTA et état de choc	Bateau pêche	blessure pince de crabe	IC CT orale méthotrexate	CI-Rf		non	3,5 ans	Quelques jours	Décès
Mr N	M 54 ans	Peau MS G Coude G	Asthénie, perte de poids, fièvre HPL à PNN	Aq	?	IC	Cp-Et- Cl	Et-Rf	non	3,5 mois	5 mois	Fav

Tableau 7 : Récapitulatif des cas d'infections systémiques à *M. marinum* depuis 1968.

Légende :

ADP : adénopathie ; AEG : altération de l'état général ; Amél : amélioration ; Aq : Aquarium ; ASC : articulation sterno-claviculaire ; chir : chirurgical ; CT : corticothérapie ; D : droit ; Expo : exposition ; F : féminin ; Fav : favorable ; G : gauche ; HPL : hyperleucocytose ; HypoTA : hypotension ; IC : immunocompétent ; LEAD : lupus érythémateux aigu disséminé ; LNH : lymphome non hodgkinien ; M : masculin ; MS (I) : membre supérieur (inférieur) ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; PPR : pseudopolyarthrite rhizomélique ; pulm : pulmonaire ; Réf : référence ; Trauma : traumatisme ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ;
0: non retrouvé; ? : non précisé

Antibiotiques: Am: Amikacine ; Az: azithromycine ; Cf: clofazimine ; Cl: clarithromycine ; Cp: ciprofloxacine ; Do: doxycycline ; En: ethionamide ; Et: éthambutol ; Is: isoniazide ; Lv: lévofloxacine ; Mi: minocycline ; Mx: moxifloxacine ; Py: pyrazinamide ; Rf: rifampicine ; St: streptomycine ; TS: triméthoprime sulfaméthoxazole.

Autres : CPP : cyclophosphamide ; Ig : immunoglobulines

CONCLUSION

M. marinum est une mycobactérie atypique ayant l'environnement aquatique pour milieu de vie. Opportuniste, elle provoque des lésions cutanées localisées chez des patients présentant une effraction de l'enveloppe corporelle. Quelques fois, des formes plus profondes, touchant l'appareil locomoteur, ou systémiques surviennent sur un terrain immunodéprimé, pathologique ou sous thérapeutique immunosuppressive. Cependant, dans certains cas sporadiques, aucune dysimmunité n'est retrouvée. A notre connaissance, après étude de la littérature, nous rapportons le cinquième cas d'infection systémique à *M. marinum* chez un immunocompétent, associant atteintes cutanée et articulaire, signes cliniques généraux et biologiques.

Nous avons vu que le diagnostic n'est pas aisé et demande un fort index de suspicion clinique. L'anamnèse est primordiale et doit rechercher la possession d'un aquarium, ou plus largement un contact avec un milieu aqueux potentiellement contaminant.

Les examens paracliniques, coûteux et parfois répétés, sont inutiles au diagnostic, mais peuvent servir à l'élimination de certaines pathologies envisageables devant certains tableaux cliniques équivoques.

La certitude diagnostique repose sur la mise en évidence du bacille en culture après ensemencement à 30°C sur milieu de Löwenstein-Jensen. L'examen anatomopathologique peut apporter une orientation, révélant une lésion inflammatoire non spécifique à un stade précoce et un granulome tuberculoïde plus tardivement.

Le diagnostic des infections à *M. marinum* est nécessairement pluridisciplinaire : cliniciens, anatomopathologistes et bactériologistes se doivent de confronter histoire de la maladie et signes physiques, à l'apparence histologique et aux résultats culturels.

Les traitements antibiotiques sont très variés en terme de molécules, d'association, de posologie, de durée. Basés sur notre propre expérience et les cas étudiés de la littérature, il est possible d'affirmer qu'une plurithérapie est conseillée pour le traitement des formes systémiques. La présence de l'éthambutol et/ou de la rifampicine apporterait une garantie supplémentaire pour l'obtention d'une guérison. Le recours à une corticothérapie à l'aveugle, sans certitude diagnostique, est à proscrire.

Les infections systémiques à *M. marinum* sont très rares. Comme les formes plus classiques, elles doivent être évoquées dès l'apparition de lésions cutanées et/ou articulaires dont l'évolution s'avère défavorable sous traitement empirique classique, qu'il existe une immunodépression ou non. Une biopsie doit être réalisée dans de très brefs délais afin d'établir un diagnostic de certitude au plus vite, sous peine d'apparition de complications et d'extension des symptômes.

Enfin, l'établissement d'une étude de grande envergure permettrait d'établir un consensus terminologique, diagnostique et thérapeutique. Elle paraît toutefois difficilement réalisable du fait de la faible incidence de cette pathologie infectieuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adel-Biassette H, Huerre M, Breton G, et al. Les mycobactéries non tuberculeuses. *Ann Pathol*, 2003, 23, p.216-35.
2. Alfandari S. Mycobactérioses (Tuberculose, mycobactérioses atypiques). In : Dabernat H, Petitjean O, Schlemmer B, et al. *Infectiologie de A à Z*. Paris : Arnette S.A., 1997, p.399-401.
3. Alloway JA, Evangelisti SM, Sartin JS. *Mycobacterium marinum* arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1995, 24, 6, p.382-90.
4. Amoateng-Adjepong Y, Salloum A, St.Martin D, et al. *Mycobacterium marinum* infection in Connecticut: report of four cases. *Conn Med*, 2003, 67, 6, p.333-5.
5. Ang P, Rattana-Apiromyakij N, Goh CL. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol*, 2000, 39, p.343-7.
6. Aubry A, Chosidow O, Caumes E, et al. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Intern Med*, 2002, 162, p.1746-52.
7. Aubry A, Jarlier V, Escolano S, et al. Antibiotic susceptibility pattern of *Mycobacterium marinum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44, 11, p.3133-6.
8. Avril JL, Dabernat H, Denis F, et al. Généralités sur les mycobactéries (Section 8). In : *Bactériologie clinique*. Paris : Ellipses Editions, 2000, p.469-509.
9. Barton A, Bernstein RM, Struthers JK, et al. *Mycobacterium marinum* infection causing septic arthritis and osteomyelitis. *Br J Rheumatol*, 1997, 36, 11, p.1207-9.
10. Bartralot R, Garcia-Patos V, Sitjas D, et al. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol*, 2005, 152, 4, p.727-34.
11. Bartralot R, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol*, 2000, 27, 3, p.124-9.
12. Bazex J, Bauriaud R, Marguery MC. Mycobactérioses cutanées. *Rev Prat*, 1996, 46, p.1603-10.
13. Bhatta MA, Turner DP, Chamberlain ST. *Mycobacterium marinum* hand infection: case report and review of literature. *Br J Plast Surg*, 2000, 53, 2, p.161-5.

14. Billy C, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques des infections à mycobactéries atypiques chez l'adulte. In: Denis F, Perronne C. *Mycobacterium tuberculosis* et mycobactéries atypiques. Paris: Elsevier. 2004, p.63-79. (Collection: Guides MédicoBio).
15. Bonafé JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Les mycobactérioses cutanées atypiques, résultats d'une enquête nationale. *Ann Dermatol Venereol*, 1992, 119, p.463-70.
16. Boubaker K, Schertenleib P, Girardet C, et al. Ténosynovites à mycobactéries atypiques. *Med Hyg*, 2004, 62, p.1654-8.
17. Bråbäck M, Riesbeck K, Forsgren A. Susceptibilities of *Mycobacterium marinum* to gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, telithromycin, and quinupristin-dalfopristin (Synercid) compared to its susceptibilities to reference macrolides and quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46, 4, p.1114-6.
18. Brady RC, Sheth A, Mayer T, et al. Facial sporotrichoid infection with *Mycobacterium marinum*. *J Pediatr*, 1997, 130, p.324-6.
19. Brutus JP, Baeten Y, Chahidi N, et al. Atypical mycobacterial infections of the hand: report of eight cases and literature review. *Chir Main*, 2001, 20, 4, p.280-6.
20. Caroli G, Armani G, Levre E, et al. Abscess dû à *Mycobacterium marinum* et contracté au contact de poisson surgelé. *Ann Microbiol (Paris)*, 1978, 129, 1, p.111-4.
21. Cassety T, Sanchez M, *Mycobacterium marinum* infection. *Dermatology Online Journal*, 2004, 10, 3, p.21.
22. Cauzza E, Stauffer E, Zimmerli S, et al. *Mycobacterium marinum*: MR imaging and clinical course of a rare soft tissue infection. *Skeletal Radiol*, 2004, 33, p.409-12.
23. Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et leur résistance aux antituberculeux, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris, groupe AZAY-mycobactéries et al. Enquête sur les infections à *Mycobacterium marinum* en France de 1996 à 1998. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2003, 44, p.215-6.
24. Clark R, Spector H, Friedman DM, et al. Osteomyelitis and synovitis produced by *Mycobacterium marinum* in a fisherman. *J Clin Microbiol*, 1990, 28, 11, p.2570-2.
25. CMIT. Bartonelloses. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p. 415-7.
26. CMIT. Infections cutanées à pyogènes. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p. 310-12.
27. CMIT. Leishmanioses. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p.550-2.

28. CMIT. Mycoses systémiques. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p. 583-9.
29. CMIT. Pathologies d'inoculation. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p. 316-8.
30. CMIT. Syphilis et autres tréponématoses. In E.Pilly. Paris : Vivactis Plus Ed, 2006, p. 421-4.
31. Contios S, Roguedas AM, Genestet M, et al. Ténosynovite des fléchisseurs à *Mycobacterium marinum*. Press Med, 2005, 34, 8, p.587-8.
32. Cummins DL, Delacerda D, Tausk FA. *Mycobacterium marinum* with different responses to second-generation tetracyclines. Int J Dermatol, 2005, 44, p.518-520.
33. Dailloux M, Mariotti P, Laurain C. Les mycobactéries dans l'environnement lorrain. Méd Mal Infect, 1996, 26, p.761-4.
34. David HL, Vincent V. Les mycobactéries. In : Eyquem A, Alouf J, Montagnier L. Traité de microbiologie clinique. Padoue : Piccin Nuova Libreria, 1998, p.669-88.
35. Decostere A, Hermans K, Haesebrouck F. Piscine mycobacteriosis: a literature review covering the agent and the disease it causes in fish and humans. Vet Microbiol, 2004, 99, p.159-166.
36. Diebold J, Molina T, Le Tourneau A, et al. Diagnostic histopathologique des mycobactérioses atypiques. Revue Française des Laboratoires, 1995, 273, p.32-6.
37. Dobos K, Quinn F, Ashford D, et al. Emergence of a unique group of necrotizing mycobacterial diseases. Emerging Infectious Diseases, 1999, 5, 3, p.367-78.
38. Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infection. Arch Intern Med, 1994, 154, p.1359-64.
39. Ekerot L, Jacobsson L, Forsgren A. *Mycobacterium marinum* wrist arthritis: local and systematic dissemination caused by concomitant immunosuppressive therapy. Scand J Infect Dis, 1998, 30, 1: p.84-7.
40. Enzenauer RJ, McKoy J, Vincent D, et al. Disseminated cutaneous and synovial *Mycobacterium marinum* infection in a patient with systemic lupus erythematosus. South Med J, 1990, 83, 4, p.471-4.
41. Enzensberger R, Hunfeld KP, Elshorst-Schmidt T, et al. Disseminated cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Infection, 2002, 30, 6, p.393-5.

42. Euzéby JP. *Mycobacterium marinum*. In: Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. [en ligne]. Disponible sur: <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/mm/marinum.html>. (page consultée le 05/04/06).
43. Falkinham III JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev, 1996, 9, 2, p.177-215.
44. Fieschi C, Casanova JL. Prédilection génétique aux infections mycobactériennes chez l'homme. Méd Mal Infect, 2000, 30, p.246-52.
45. Flisch CW, Zuber C, Della Santa D. A propos d'un cas d'arthrite du poignet à *Mycobacterium marinum*. Ann Hand Surg, 1996, 15, 4, p.238-43.
46. Flowers DJ. Human infection due to *Mycobacterium marinum* after a dolphin bite. J Clin Pathol, 1970, 23, p.475-7.
47. Gluckman S. *Mycobacterium marinum*. Clin Dermatol, 1995, 13, p.273-6.
48. Gombert ME, Goldstein EJ, Corrado ML, et al. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection after renal transplantation. Ann Intern Med, 1981, 94, 4 pt 1, p.486-7.
49. Gould CV, Werth VP, Gluckman SJ. Fatal disseminated *Mycobacterium marinum* infection with bacteremia in a patient misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. Infect Dis Clin Pract, 2004, 12, p.26-9.
50. Gould WM, McMeekin DR, Bright RD. *Mycobacterium marinum* (balnei) infection. Report of a case with cutaneous and laryngeal lesions. Arch Dermatol, 1968, 97, 2, p.159-62.
51. Granel B, Serratrice J, Ene N, et al. L'infection à *Mycobacterium marinum*: une cause à ne pas méconnaître. A propos de 11 cas. Rev Med Int, 2003, 24 Suppl 1, p.24S.
52. Ho PL, Ho P, Fung BK, et al. A case of disseminated *Mycobacterium marinum* infection following systemic steroid therapy. Scand J Infect Dis, 2001, 33, 3, p.232-3.
53. Holmes GF, Harrington SM, Romagnoli MJ, et al. Recurrent, disseminated *Mycobacterium marinum* infection caused by the same genotypically defined strain in an immunocompromised patient. J Clin Microbiol, 1999, 37, 9, p.3059-61.
54. Janik JP, Bang RH, Palmer CH. Case report: successful treatment of *Mycobacterium marinum* infection with minocycline after complication of disease by delayed diagnosis and systemic steroids. J Drugs Dermatol, 2005, 4, 5, p.621-4.
55. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ, et al. Non tuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. Radiology, 2004, 231, 3, p.880-6.

56. Kernbaum S. *Eléments de pathologie infectieuse*. 6^{ème} édition. Paris: Simep/Masson, 1996, p.126-47, 457-64.
57. Khosrovaneh A, Briski LE, Jankowski E, et al. Nostril infection due to *Mycobacterium marinum* in an immunocompetent host. *Scand J Infect Dis*, 2002, 34, 12, p.929-31.
58. King AJ, Fairley JA, Rasmussen JE. Disseminated cutaneous *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Dermatol*, 1983, 119, 3, p.268-70.
59. Lacaille F, Blanche S, Bodemer C, et al. Persistent *Mycobacterium marinum* infection in a child with probable visceral involvement. *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9, 1, p.58-60.
60. Lahey T. Invasive *Mycobacterium marinum* infections. *Emerg Infect Dis*, 2003, 9, 11, p.1496-8.
61. Lai CC, Lee LN, Chang YL, et al. Pulmonary infection due to *Mycobacterium marinum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*, 2005, 40, 1, p.206-8.
62. Laing RB, Flegg PJ, Watt B, et al. Antimicrobial treatment of fish tank granuloma. *J Hand Surg [Br]*, 1997, 22B, 1, p.135-7.
63. Lee EY, Rubin D, Brown D. Recurrent *Mycobacterium marinum* tenosynovitis of the wrist mimicking extraarticular synovial chondromatosis on MR images. *Skeletal Radiol*, 2004, 33, p.405-8.
64. Lewis F, Marsh B, Von Reyn CF. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 2003, 37, p.390-7.
65. Mahaisavariya P, Manonukul J, Khemngern S, et al. Mycobacterial skin infections: comparison between histopathologic features and detection of acid fast bacilli in pathologic section. *J Med Assoc Thai*, 2004, 87, 6, p.709-12.
66. Manuel Merck. Troisième édition (édition du centenaire). Paris : Editions d'Après, 1999, p.413-20, 457-62, 783-91, 832-6, 946, 1189-1205, 2450-3.
67. Martin C, Vincent V, Denis F. Diagnostic bactériologique des infections à mycobactéries. In : Denis F, Perronne C. *Mycobacterium tuberculosis* et mycobactéries atypiques. Paris: Elsevier, 2004, p.139-187. (Collection: Guides MédicoBio).
68. Martinez V, Gicquel B. Techniques diagnostiques de la tuberculose et des autres mycobactérioses. *Archives de pédiatrie*, 2005, 12, p.S96-S101.
69. Morand JJ, Maslin J, Darie H. Cutaneous manifestations of environmental mycobacteria (including *Mycobacterium ulcerans*). *EMC-Dermatologie cosmétologie* 2, 2005, 2, p.65-91.

70. O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2000, 31, p.958-68.
71. Parent LJ, Salam MM, Appelbaum PC, et al. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection and bacteremia in a child with severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis*, 1995, 21, 5, p.1325-7.
72. Perronne C, Billy C. Epidémiologie de la tuberculose et autres mycobactérioses. *Revue Française des Laboratoires*, 2003, Suppl 349, p.33-5.
73. Powers R, Fisher M. Tenosynovitis due to *Mycobacterium marinum*. *N Eng J Med*, 2004, 351, 9, p.911.
74. Rhomberg PR, Jones RN. In vitro activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of *Mycobacterium marinum*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002, 42, 2, p.145-7.
75. Ries KM, White GL Jr, Murdock RT. Atypical mycobacterial infection caused by *Mycobacterium marinum*. *N Engl J Med*, 1990, 322, 9, p.633.
76. Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Hum Pathol*, 1982, 13, 5, p.485-95.
77. Schmoor P, Descamps V, Bouscarat F, et al. Les connaissances et le comportement des vendeurs de poissons exotiques concernant la "maladie des aquariums". *Ann Dermatol Venereol*, 2003, 130, 4, p.425-7.
78. Schönherr U, Naumann GO, Lang GK, et al. Sclerokeratitis caused by *Mycobacterium marinum*. *Am J Ophthalmol*, 1989, 108, 5, p.607-8.
79. Seiberras S, Jarnier D, Guez S, et al. Lymphangite nodulaire due à *Mycobacterium marinum*. *Presse Med*, 2000, 29, 38, p.2094-5.
80. Speight EL, Williams HC. Fish tank granuloma in a 14-month-old girl. *Pediatr Dermatol*, 1997, 14, 3, p.209-12.
81. Streit M, Bohlen LM, Hunziker T, et al. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection with extensive cutaneous eruption and bacteremia in an immunocompromised patient. *Eur J Dermatol*, 2006, 16, 1, p.79-83.
82. Tchernobay AM, Claudy AL, Perrot JL, et al. Fatal disseminated *Mycobacterium marinum* infection. *Int J Dermatol*, 1992, 31, 4, p.286-7.
83. Thariat J, Léveque L, Tavernier C, et al. *Mycobacterium marinum* tenosynovitis in a patient with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40, 12, p.1419-20.
84. Tobin EH, Jih WW. Sporotrichoid lymphocutaneous infections: etiology, diagnosis and therapy. *Am Fam Physician*, 2001, 63, 2, p.326-32.

85. Torres F, Hodges T, Zamora MR. *Mycobacterium marinum* infection in a lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant, 2001, 20, p.486-9.
86. Vazquez JA, Sobel JD. A case of disseminated *Mycobacterium marinum* infection in an immunocompetent patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992, 11, 10, p.908-11.
87. Vidal: le dictionnaire version 3/3-2005 [CD-ROM]. Paris: Ed. du Vidal, 2005.
88. Vincent V, Marchal G, Gutierrez C. Liste des espèces mycobactériennes. In : CNR des mycobactéries. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadre/cnr/mycobact/mycobact-especes.pdf> (page consultée le 05/04/06).
89. Wolinski E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis, 1992, 15, 1, p.1-10.
90. Wongworawat MD, Holtom P, Leach TJ, et al. A prolonged case of *Mycobacterium marinum* flexor tenosynovitis: radiographic and histological correlation, and review of the literature. Skeletal Radiol, 2003, 32, p.542-5.
91. Wu TS, Chiu CH, Su LH, et al. *Mycobacterium marinum* infection in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 2002, 35, p.42-46.

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° 124

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

***Mycobacterium marinum* : atteinte systémique chez un immunocompétent, à propos d'un cas et revue de littérature.**

Mycobacterium marinum est une mycobactérie atypique découverte dans la première moitié du vingtième siècle. L'eau, douce ou salée, est son habitat naturel. Responsable de la tuberculose des poissons, elle provoque chez l'Homme une infection cutanée rare dénommée « maladie ou granulome des aquariums », faisant suite à un traumatisme cutané et exposition à une eau contaminée. Son incidence annuelle est estimée à 0,15 cas pour 100000 habitants. L'atteinte de structures plus profondes telles que les os et les articulations, et les atteintes disséminées et systémiques sont décrites et surviennent préférentiellement chez des patients immunodéprimés.

Nous rapportons le cas d'un patient de 54 ans, aquariophile, ayant présenté en 2004, une infection systémique à *Mycobacterium marinum*, chez qui aucun déficit immunitaire n'a été mis en évidence, et le comparons à 21 cas d'infections généralisées sortis de la littérature depuis 1968.

Au travers de cette vingtaine de cas, nous voyons les difficultés rencontrées lors du diagnostic de ces infections. Celui-ci est basé sur l'analyse bactériologique de prélèvements réalisés devant la suspicion clinique de mycobactériose et l'analyse de l'anamnèse. La certitude est souvent obtenue grâce à une approche multidisciplinaire, où cliniciens, bactériologistes et anatomopathologistes ont une place prépondérante.

Le traitement n'est pas standardisé, et fait appel à une grande variété d'antibiotiques. Même si quelques cas mortels chez des patients immunodéprimés émaillent la littérature, la guérison des infections systémiques est obtenue grâce à une association médicamenteuse dans la majorité des cas.

***Mycobacterium marinum*: systemic infection in an immunocompetent patient, report of a case and review of literature.**

Mycobacterium marinum is an atypical mycobacteria discovered in the first half of the twentieth century. Fresh or salt water is its natural habitat. Responsible for the tuberculosis of fish, it causes an unusual cutaneous infection called "fish tank granuloma" in humans, following trauma of the skin in contact with contaminated water. Its annual incidence is estimated at 0.15 cases per 100000 inhabitants. Involvement of deeper structures such as bones and articulations, and the disseminated and systemic infections are described and typically occur among immunodeficient patients.

We report the case of a 54-year-old man, aquarist, who presented in 2004, a systemic infection due to *Mycobacterium marinum*. He was not immunocompromised. We compare this case with 21 cases of systemic infections found in the literature since 1968. Through these cases, we see the difficulties encountered for the diagnosis of this kind of infections. It is based on the bacteriological analysis of samples carried out after clinical suspicion of mycobacteriosis and history analyze. The confirmation of the diagnosis often results from a multidisciplinary approach, where clinicians, bacteriologists and anatomopathologists have a dominating place.

The treatment is not standardized, and asks for a large variety of antibiotics. Even if threatening *Mycobacterium marinum* systemic infections in immunocompromised hosts are described in the literature, the cure is often obtained with an association of antibiotics in a majority of cases.

Discipline: médecine

Mots-clés: *Mycobacterium marinum*; infection systémique ; antibiothérapie ; mycobactéries atypiques ; mycobactéries non tuberculeuses.

Key words: *Mycobacterium marinum*; systemic infection; antibiotherapy; atypical mycobacteria; non tuberculous mycobacteria (NTM).

Adresse: Vincent ORLIANGE
9, rue Paul Claudel
85000 LA ROCHE SUR YON