

Manifestations cutanéomuqueuses des mycobactéries environnementales (dont *Mycobacterium ulcerans*)

J.-J. Morand, J. Maslin, H. Darie

Le genre *Mycobacterium* comporte plus d'une soixantaine d'espèces dont seulement un quart est pathogène ; à peine une douzaine d'espèces s'exprime par des manifestations cutanéomuqueuses. Les mycobactéries environnementales (ex-atypiques) se contractent accidentellement dans le milieu extérieur contrairement aux mycobactéries à transmission interhumaine que sont la tuberculose et la lèpre. En France, l'atteinte à *Mycobacterium marinum* des aquariophiles est le modèle de contamination du sujet immunocompétent le plus souvent rapporté. En région tropicale humide, l'infection à *Mycobacterium ulcerans* constitue une véritable maladie émergente, prioritaire pour l'Organisation mondiale de la santé. L'immunodépression, notamment lors du syndrome de l'immunodéficience acquise, favorise les formes généralisées de mycobactérioses, le plus souvent liées au complexe *Mycobacterium avium-intracellulare*. Depuis l'avènement de la trithérapie et des facteurs de croissance, ces infections à mycobactéries environnementales sont redevenues rares.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mycobactérie environnementale ; Mycobactérie atypique ; « *Mycobacterium ulcerans* » ; Ulcère de Buruli ; « *Mycobacterium marinum* »

Plan

■ Historique/Classification	1
■ Généralités sur l'épidémiologie des mycobactéries environnementales	2
Réservoir	2
Émergence des mycobactéries environnementales	2
Incidence des infections	2
■ Généralités sur la physiopathogénie des mycobactéries environnementales	3
■ Méthodes de diagnostic biologique des mycobactérioses environnementales	3
Prélèvement	3
Examen direct	4
Culture	5
Méthodes d'identification	5
Histologie	5
Antibiogramme	6
■ Panorama des espèces pathogènes avec manifestations cutanéomuqueuses	6
« <i>Mycobacterium marinum</i> »	6
« <i>Mycobacterium ulcerans</i> »	7
« <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> »	14
« <i>Mycobacterium fortuitum</i> / <i>chelonae</i> / <i>abscessus</i> »	15
« <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> »	16
« <i>Mycobacterium kansasii</i> »	16
« <i>Mycobacterium szulgai</i> »	16
« <i>Mycobacterium malmoense</i> »	17
« <i>Mycobacterium gordonae</i> »	17
« <i>Mycobacterium haemophilum</i> »	17

■ Historique/Classification

Les mycobactéries (ordre des Actinomycetales), qui ne comptent qu'un seul genre, *Mycobacterium* (*M.*), sont divisées en plusieurs groupes : le complexe tuberculeux comprenant *M. tuberculosis*, espèce bien adaptée à l'homme, *M. bovis* et *africanum*, la lèpre due à *M. leprae* qui reste d'actualité dans les pays en voie de développement ; les mycobactéries dites atypiques désormais qualifiées de mycobactéries environnementales (ME). [1-6]

Considérées auparavant comme des souches inhabituelles de *M. tuberculosis*, les ME ont été assez tardivement individualisées et rendues responsables de tableaux cliniques spécifiques. [7] Par la suite, leur caractérisation épidémiologique, pathogénique, et les premières données de biologie moléculaire ont permis de mieux les différencier. [8] Les ME partagent avec les autres espèces du genre *Mycobacterium* leur aspect de bacilles acido-alcool-résistants (ayant la propriété de retenir les colorants même après exposition à des solutions de décoloration fortes tels les acides et les alcools), immobiles, aérobies stricts ou microaérophiles, non capsulés, non sporulants, à paroi riche en lipides (acides mycoliques à longue chaîne carbonée, formant une barrière hydrophobe autour de la cellule empêchant l'action décolorante des acides et alcools). Les méthodes d'identification des souches de ME par biologie moléculaire tendent à remplacer les méthodes d'identification biochimiques. De même, la taxonomie actuelle fait appel aux analyses phylogénétiques basées sur la séquence du gène de l'acide ribonucléique (ARN) 16S ribosomique. Cependant, il est classique de différencier les espèces en sous-groupes sur des caractères de vitesse de croissance et de pigmentation en présence ou non de lumière.

La classification de Runyon (Tableau 1) permet une orientation de départ, et reste à la portée de nombreux laboratoires. Mais l'intérêt de poursuivre l'identification n'est pas qu'un

Tableau 1.

Classification de Runyon.

Réaction à la lumière et durée de croissance	ME pathogènes	ME peu ou non pathogènes
ME photochromogènes (pigmentation jaune-orange en présence de lumière) et de croissance lente (>7 jours)	<i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i>	<i>M. asiaticum</i> <i>M. simiae</i>
ME scotochromogènes (pigmentation même en l'absence de lumière) à croissance lente (>7 jours)	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i>	<i>M. gordonae</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. xenopi</i>
ME non chromogènes à croissance lente (>7 jours)	<i>M. ulcerans</i> <i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. terrae</i> <i>M. gastri</i>
ME non chromogènes à croissance rapide (<7 jours)	<i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. abscessus</i>	<i>M. smegmatis</i>

ME : mycobactéries environnementales ; M. : *Mycobacterium*.

accessoire épidémiologique. Il est en effet important de déterminer l'espèce réellement en cause, pour administrer au patient un traitement adapté dans les plus brefs délais. En effet, certaines souches sont relativement sensibles aux antituberculeux (*M. kansasii*) alors que d'autres sont très résistantes (*M. simiae*).

Les ME sont capables de se multiplier chez l'homme et d'y provoquer des maladies aux présentations cliniques variées (pulmonaires, ganglionnaires, cutanées). Leur pouvoir pathogène ne se manifeste généralement qu'à l'occasion d'une immunodépression de l'hôte (syndrome de l'immunodéficience acquise [sida], corticothérapie, greffe, hémopathie) où le complexe *M. avium-intracellulare* est alors le plus représenté, ou bien dans les suites d'une introduction accidentelle (lésion cutanée, lésion pulmonaire préexistante) et ce sont alors les espèces *M. fortuitum*, *chelonae* et *abscessus* qui sont le plus souvent identifiées. [9-13]

Au cours d'une enquête rétrospective en France entre 1986 et 1990, sur 92 réponses exploitables, la ME a été identifiée 55 fois : *M. marinum* 27 fois, *M. chelonae* dix fois, *M. fortuitum* trois fois, *M. avium* cinq fois, *M. ulcerans* trois fois, *M. flavescens* une fois, *M. haemophilum* une fois, *M. kansasii* une fois et quatre mycobactéries non classées. [14] En Europe, en dehors de l'immunodépression, c'est l'infection à *M. marinum* qui est le plus souvent rapportée. Dans les régions rurales intertropicales humides, c'est l'infection à *M. ulcerans* qui constitue une menace émergente pour la santé publique.

■ Généralités sur l'épidémiologie des mycobactéries environnementales

Les ME sont des germes saprophytes environnementaux (eau, sol) et ont une répartition géographique variable. Certaines se comportent comme des germes opportunistes touchant en priorité l'adulte présentant des facteurs favorisants (en particulier, immunodépression). [2, 9, 11, 12]

Réservoir

Le réservoir est immense. Beaucoup d'animaux sont concernés : oiseaux (*M. avium*), poissons (*M. marinum*, *M. ulcerans*), singe (*M. simiae*). Ce réservoir n'est pas exclusif et certaines espèces comme *M. kansasii* se retrouvent aussi bien chez les bovins que les porcins. Le réservoir est aussi tellurique, la plupart des espèces se retrouvant dans le sol (*M. terrae*, *M. fortuitum*...). L'eau (piscines, aquariums, mer), les ballons et conduites d'eau chaude, ainsi que les robinets sont également réservoirs de nombreuses espèces (*M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum*...). [15]

Émergence des mycobactéries environnementales

C'est l'épidémie de sida dans les années 1980 qui a été à l'origine de l'émergence des ME en pathologie humaine. [16, 17] Auparavant, les infections causées par les ME étaient peu décrites et consistaient surtout en des atteintes pulmonaires, ganglionnaires ou cutanées localisées. Les formes disséminées étaient rares. Les patients présentant des pneumopathies étaient essentiellement des hommes, d'âge supérieur à 50 ans et présentant des lésions pulmonaires ou exposés à des contaminants par aérosols (fermiers). Aucune transmission interhumaine n'avait été mise en évidence. [18] Les agents le plus souvent isolés des pneumopathies étaient *M. kansasii*, *M. avium*, *M. intracellulare*. Les infections cutanées étaient dues à *M. marinum*, acquises lors de la pratique de loisirs aquatiques ou d'activités liées à la pêche ; les sujets atteints s'étaient contaminés à partir de dermabrasions. [19]

Incidence des infections

L'incidence des infections par ME chez les sidéens a rapidement augmenté. Associée à une morbidité importante, elle a été en partie à l'origine du développement des techniques d'identification par biologie moléculaire, en particulier les sondes à acide désoxyribonucléique (ADN), permettant de différencier *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* afin d'adapter au mieux le traitement. À l'acmé de l'épidémie et avant la généralisation des antirétroviraux en Europe et aux États-Unis, presque 50 % des malades séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentaient des infections à ME. [20] Chez l'immunodéprimé, les infections étaient disséminées d'emblée, alors qu'elles étaient surtout pulmonaires chez l'immunocompétent ; les atteintes cutanées (*M. scrofulaceum*) et articulaires pouvaient survenir en dehors de tout traumatisme ou corticothérapie. [21]

Le complexe *M. avium-intracellulare* dominait très largement les infections à mycobactéries non tuberculeuses du sidéen. Survenant en fin d'évolution et corrélée à un taux de CD4 inférieur à 100/mm³, cette infection opportuniste a été nettement réduite dans les pays occidentaux, grâce à l'arrivée des trithérapies permettant la restauration des fonctions immunitaires.

Des changements ont été observés dans la dernière décennie, pour les espèces à l'origine de certains tableaux cliniques. C'est ainsi que *M. scrofulaceum*, responsable en grande majorité des lymphadénites cervicales de l'enfant, a cédé la place à *M. avium*. Des évolutions sont apparues dans les sérotypes incriminés à l'intérieur d'une même espèce. Les sérovars 4 et 8 de *M. avium* étaient fréquemment rencontrés dans les adénites à la fin des années 1990, alors que les sérovars 1 et 2 dominaient dans les années 1970. Il semble aussi établi que certaines espèces ont des taux de prévalence différents suivant la géographie. Ceci est lié à la répartition des réservoirs, en particulier des réseaux d'adduction d'eau qui ont une teneur différente en ME. [22]

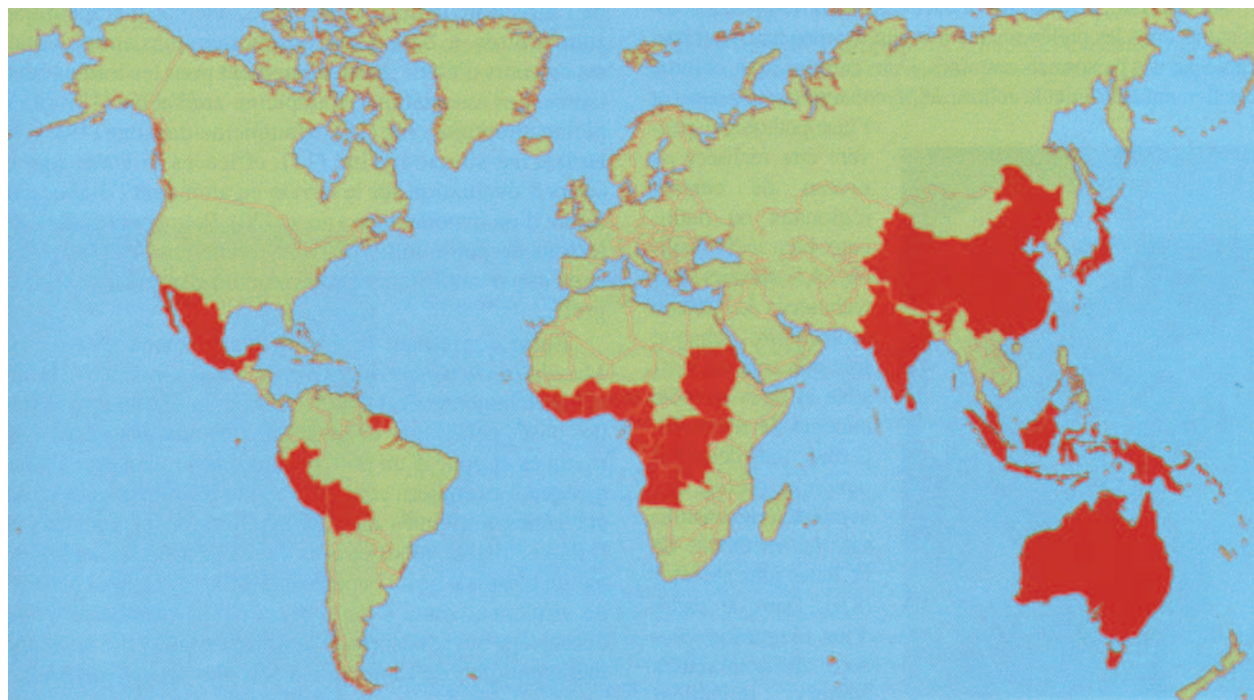


Figure 1. Répartition géographique de l'ulcère de Buruli à *Mycobacterium ulcerans*.

Dans les pays en développement, et en particulier en Afrique, l'incidence de la tuberculose est très élevée, contrairement à celle des ME, en particulier chez les sidéens. L'évolution malheureusement rapide, en l'absence de prise en charge, de l'infection par le VIH ne permet pas d'atteindre le stade évolutif où les mycobactéries atypiques peuvent se développer.

Quant à l'infection à *M. ulcerans*, ME étroitement liée à l'écosystème aquatique, responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante, c'est en Australie qu'ont été rapportées les premières observations (ulcère de Baimsdale) en 1948. [23, 24] Puis de nombreux cas furent identifiés en Ouganda dans la région de Buruli, [25] ainsi qu'au Zaïre. [26] Des foyers ont été signalés en Asie, en Océanie et en Amérique latine, notamment en Guyane. [27, 28] Actuellement, l'endémie ne cesse de s'étendre et l'incidence augmente considérablement, en particulier en Afrique de l'Ouest [29-34] (Fig. 1). Les aménagements agricoles et hydrauliques pourraient avoir une part de responsabilité dans ce phénomène. [35] L'incidence de l'affection ne paraît pas influencée par l'épidémie de sida.

■ Généralités sur la physiopathogénie des mycobactéries environnementales

Face à une infection par mycobactéries atypiques, il convient de rechercher des expositions liées à l'environnement ou des causes favorisantes plutôt qu'un contagio interhumain comme c'est le cas avec *M. tuberculosis*. Leur résistance naturelle aux procédés de désinfection classiques contribue au maintien de certaines espèces dans les circuits de distribution d'eau (*M. xenopi*, *M. avium*, *M. fortuitum*). Des cas groupés d'infections nosocomiales à *M. chelonae* transmis par l'eau de lavage des endoscopes ont été rapportés. [36] Les mycobactéries atypiques supportent de grandes variations en température, pH, salinité, ainsi que des concentrations élevées en métaux lourds, ce qui explique aussi bien leur persistance dans les estuaires de rivières qu'à l'intérieur de canalisations galvanisées. [37] À cela s'ajoute leur capacité à synthétiser des biofilms. À la différence d'autres bactéries, les mycobactéries atypiques, en particulier les espèces à croissance rapide, sont capables de dégrader des composés autres que le carbone ou l'azote, comme le benzène, le trichloroéthylène, les alcanes, propanes, etc.

Ces agents opportunistes sont capables d'infecter de nombreux tissus humains. [38] Chez les sujets immunocompétents, la plupart des atteintes pulmonaires sont associées à des affections

respiratoires chroniques. [39] Les atteintes des tissus mous, de la peau, mais aussi des os apparaissent dans les suites d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale. Les infections cutanées à *M. chelonae* (abcès, nodules) peuvent disséminer à la faveur d'un traitement corticostéroïde. [40] Chez les sujets infectés par le VIH, les infections disséminées apparaissent sans autre facteur déclenchant que l'immunodépression. L'infection par *M. avium-intracellulare* se traduit par des signes généraux comme une fièvre, une perte de poids, une diarrhée et une anémie. [41]

Parmi les facteurs intrinsèques de virulence des mycobactéries non tuberculeuses, leur capacité à se répliquer à l'intérieur des macrophages est remarquable. On trouve aussi la résistance à l'acidification des lysosomes, l'inhibition de la fusion phagosomes-lysosomes, la résistance au pouvoir inhibiteur du sérum, la diminution de sécrétion de *tumor necrosis factor* (TNF) alpha par les cellules infectées, une forte activité catalasique (*M. kansasii*). *M. ulcerans* possède une activité cytotoxique, *M. smegmatis* est capable de surexprimer un gène (*cma 1*) à l'origine d'une résistance aux dérivés oxygénés. Les méthodes d'hybridation soustractive ont permis l'isolement de gènes à l'origine de facteurs de virulence. In vitro, l'expression de cette virulence dépend étroitement des conditions de culture des bactéries.

■ Méthodes de diagnostic biologique des mycobactérioses environnementales (Fig. 2)

Prélèvement

La qualité du prélèvement est impérative pour assurer un bon diagnostic de mycobactériose atypique, d'où l'intérêt de l'effectuer directement au laboratoire ou bien de coordonner la réalisation des biopsies et écouvillonnages, leur acheminement dans des milieux de transport adaptés et dans les délais les plus brefs. Les prélèvements d'abcès ou de plaies présentent un risque de contamination par la flore commensale et doivent être décontaminés préalablement. Il existe plusieurs méthodes à base de soude à 4 % ou d'acide dilué. Les prélèvements sont recueillis dans un tube sec stérile et acheminés de suite au

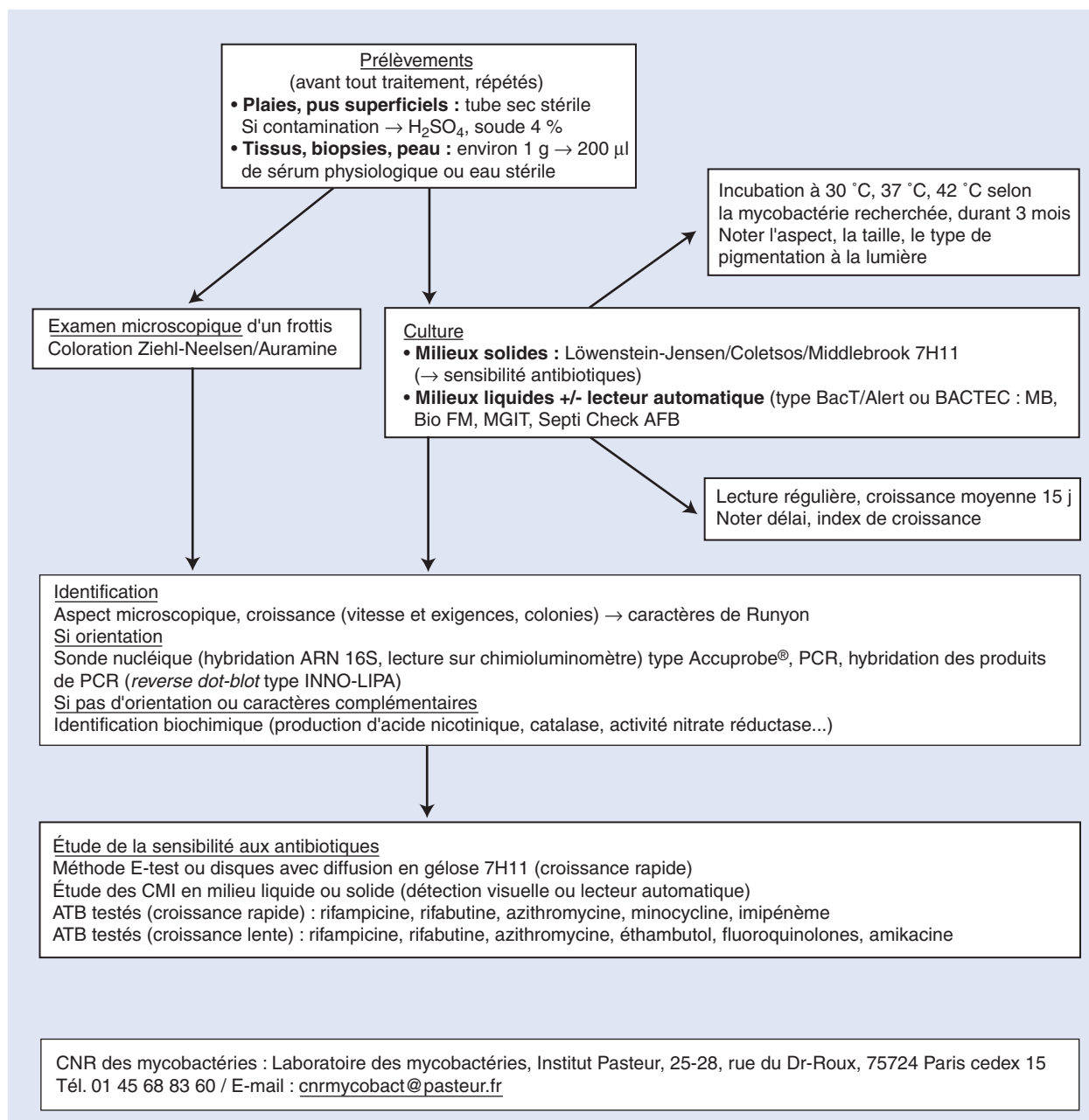


Figure 2. Arbre décisionnel. Démarche diagnostique biologique. ARN : acide ribonucléique ; PCR : *polymerase chain reaction* ; CMI : concentration minimale inhibitrice ; ATB : antibiotiques.

laboratoire à température ambiante. En cas d'impossibilité, le prélèvement doit être conservé à +4 °C. Sur de petites pièces de biopsies de peau ou d'adénopathies, et pour éviter leur dessiccation, quelques gouttes de sérum physiologique stérile peuvent être ajoutées.

Examen direct

La plupart des mycobactéries ayant une croissance lente, l'examen direct par coloration d'un frottis ou d'une apposition est essentiel pour un diagnostic précoce, et les méthodes classiques de coloration gardent toute leur valeur. Pour déterminer l'acido-alcoolo-résistance qui reste la première orientation, on pratique la coloration de Ziehl-Neelsen à la fuchsine phéniquée (Fig. 3) ou la technique à l'auramine O ou à l'acridine orange qui utilise un fluorochrome (Fig. 4). Les méthodes d'observation directes microscopiques ne sont pas très sensibles, en particulier pour des prélèvements non pulmonaires. Les bacilles de 4-6 µm de longueur et de 0,2-0,6 µm de diamètre sont un peu incurvés, irréguliers mais la présence possible de cocci et de formes filamenteuses (*M. chelonae* notamment et *M. fortuitum*) peut poser un problème de diagnostic différentiel avec

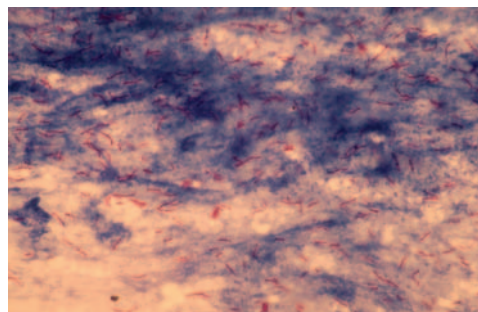


Figure 3. Pour déterminer l'acido-alcoolo-résistance qui reste la première orientation, on pratique la coloration de Ziehl-Neelsen à la fuchsine phéniquée ; acido-alcoolo-résistance de *Mycobacterium kansasii* (collection M. Fabre).

les *Nocardia*. Une lame colorée par un fluorochrome peut être recolorée par le Ziehl-Neelsen pour confirmation et étude morphologique.

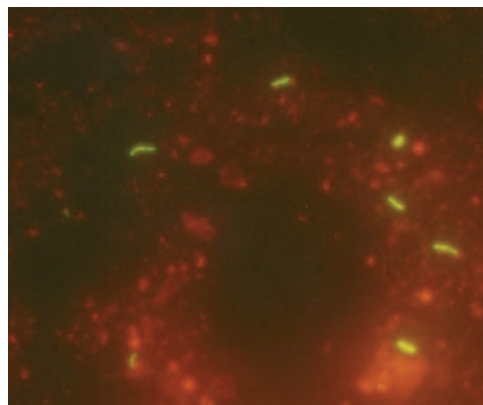


Figure 4. La technique à l'auramine O ou à l'acridine orange qui utilise un fluorochrome permet également la visualisation des bacilles (collection M. Fabre).

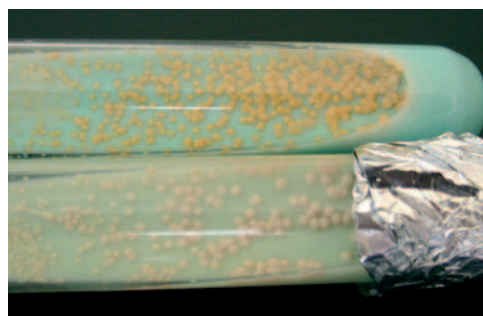


Figure 5. La méthode de référence qui reste la plus sensible est la culture en milieu à base d'œuf (Löwenstein-Jensen), sur ce cliché de *Mycobacterium simiae* (collection M. Fabre).

Culture

La méthode de référence qui reste la plus sensible est la culture. Plusieurs tubes doivent être ensemencés et incubés à différentes températures (37 °C, mais aussi 30 °C pour *M. marinum*, *M. ulcerans* et *M. chelonae* et 42 °C pour *M. xenopi*). Les cultures en milieu à base d'œuf (Löwenstein-Jensen) (Fig. 5) ou agar (Middlebrook 7H10) peuvent être ensemencées en première intention suivant les possibilités du laboratoire.

Beaucoup de progrès ont été réalisés ces dernières années en ce qui concerne les milieux de culture, avec l'apparition des milieux liquides (MGIT, MB BacTAlert), certains étant biphasiques (Septi-Chek AFB), d'autres basés sur une détection radiométrique (Bactec 460 TB). D'une manière générale, il est recommandé de ne pas se contenter d'un seul isolement de mycobactérie atypique pour retenir cet agent comme l'étiologie d'une infection.^[42] L'American Thoracic Society préconise de ne pas préciser l'identification d'une ME avant d'avoir réalisé un second isolement chez le même patient, sauf si la présomption clinique est très forte.

Méthodes d'identification

À côté des méthodes biochimiques classiques (*niacin-test*, activité nitrate réductase, activité catalase thermolabile, influence du pyruvate sur la culture, hydrolyse du Tween)^[43]

(Tableau 2), d'autres méthodes d'identification ont été développées. Les méthodes d'hybridation d'ADN permettent l'identification de mycobactéries du complexe *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*. Les hybridations ADN-ADN sont discriminantes pour plus de 20 espèces de mycobactéries. Les méthodes d'hybridations moléculaires (type INNO-LIPA en *reverse dot-blot* [Innogenetics, Gand, Belgique] ou *accuprobe assay* par technique de fluorescence [Gen-probe Inc, San Diego, États-Unis]) sont utilisées après (ou sans) amplification à partir de cultures et permettent une identification précise et rapide des mycobactéries atypiques les plus courantes.^[44] Des sondes nucléiques complémentaires de l'ARNr 16S sont utilisées directement sur le culot de centrifugation d'un flacon de milieu liquide. Elles requièrent cependant une installation adéquate et du personnel spécialisé dans les techniques de biologie moléculaire. Les études chromatographiques à haute performance permettent l'analyse des acides gras pariétaux des mycobactéries permettant une identification en quelques heures sur culture. Des tests immunochromatographiques simples d'emploi à partir de cultures en milieux liquides ont été développés (Capilia TB). Des méthodes de diagnostic rapide hautement sensibles ont été développées face au long délai d'obtention des cultures. Elles sont basées sur l'amplification des ADN des mycobactéries.^[45] Ces méthodes requièrent des laboratoires équipés et des personnels entraînés aux techniques de biologie moléculaire. Leurs inconvénients sont liés principalement au risque de contamination dans le laboratoire et à la présence d'inhibiteurs dans le prélèvement. La sensibilité de ces méthodes reste inférieure à la culture et est directement corrélée au nombre de mycobactéries contenues dans le prélèvement. Les amorces peuvent amplifier des séquences spécifiques de l'ADN codant l'ARNr 16S, ou des gènes codant des séquences d'insertion. Devant l'absence de standardisation et la variété des méthodes de révélation, un organisme international dépendant de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (WHO/IUATLD) a été créé en 1994 pour tenter une harmonisation entre laboratoires.

Histologie

L'examen histologique de l'infection à ME est peu spécifique en phase précoce et comporte une réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et macrophages volontiers spumeux. Selon le degré d'immunité cellulaire, on peut observer la formation de granulome liée à l'activation macrophagique, stimulée par l'interféron gamma, lui-même contrôlé par une cascade cytokinique dont le principal médiateur est l'interleukine 12. Le granulome tuberculoïde avec cellules épithélioïdes, cellules géantes de type Langhans, lymphocytes périphériques (Fig. 6) et parfois nécrose éosinophile centrale sans nécrose caséuse est plus évocateur de la maladie chez l'immunocompétent et notamment de l'infection à *M. marinum*, mais il est en fait assez rarement observé. À ce stade, les colorations spécifiques objectivent rarement des bacilles acido-alcoolo-résistants, d'autant plus que l'acido-alcoolo-résistance est relative et qu'en pratique, seulement une bactérie sur 100 ou 1 000 résiste à ce traitement, de sorte que la coloration de Ziehl (Fig. 7) n'est positive qu'au-delà de ce seuil. La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants sur étalements cytologiques ou coupes histologiques peut faire appel également à l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott (Fig. 8), aux colorations de Kinyoun, Wade-Fite et à

Tableau 2. Tests biochimiques d'identification.

Mycobactérie	Niacine	Catalase 20 °C	Catalase 70 °C	TCH (hydrazide de l'acide thiophène 2 carboxylique)	Thioacétazone
<i>M. tuberculosis</i>	+	+	-	Résistant	Sensible
<i>M. bovis</i>	+/-	+	-	Sensible	Sensible
Mycobactéries environnementales	-	+	+	Résistant	Variable

M. : *Mycobacterium*.

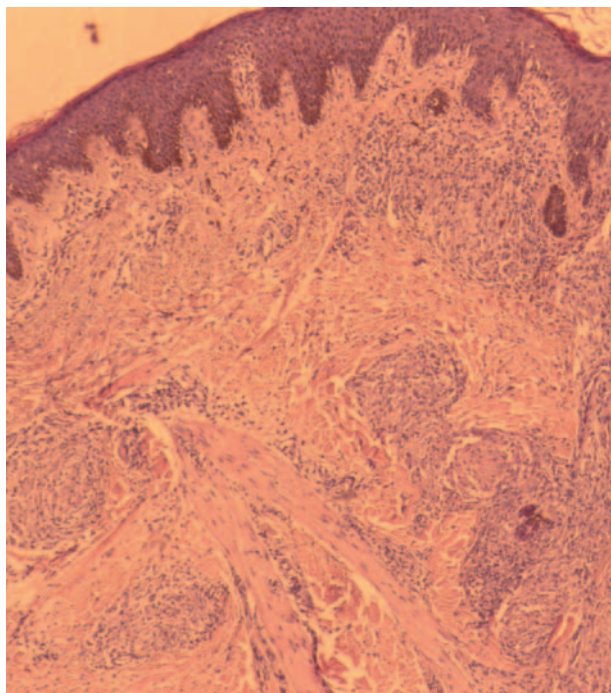


Figure 6. Granulome tuberculoïde (hématoxyline-éosine-safran x 5) (collection P. Calvet).

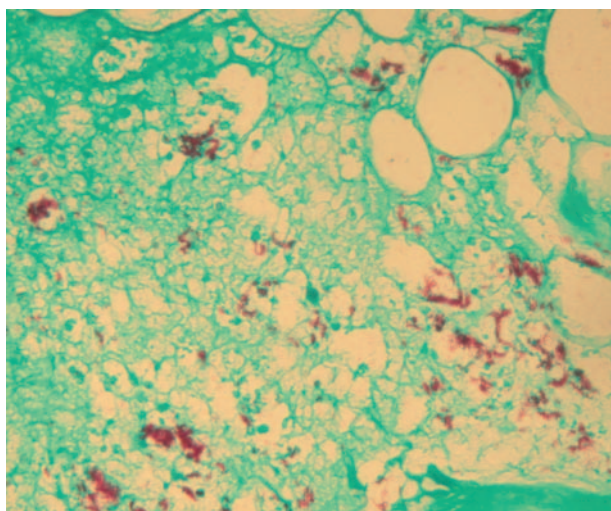


Figure 7. Bacilles acido-alcoolo-résistants à la coloration de Ziehl (x 200) (collection J.-P. Terrier).

celle de l'auramine (plus rapide, plus sensible sauf pour les mycobactéries à croissance rapide qu'elle colore faiblement). [46-48]

Antibiogramme

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des ME ne fait pas encore l'objet d'un consensus. Selon l'espèce de ME identifiée, le choix des antibiotiques testés en milieu liquide par méthode radiométrique Bactec ou sur milieux gélosés solides (type 7H11), afin de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI), sera différent. Pour les mycobactéries à croissance lente, on utilise : rifampicine, rifabutine, clarithromycine (ou azithromycine), éthambutol, ciprofloxacine, amikacine. Pour les mycobactéries à croissance rapide, on teste : rifampicine, rifabutine, clarithromycine, vancomycine, amikacine, tobramycine, gatifloxacine, moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine, céfoxitine, linézolide, doxycycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole, imipénème. En biologie moléculaire, l'hybridation LiPA (INNO LiPA Rif TB) permet de détecter en moins de 24 heures les mutations du gène *rpoB* conférant une résistance à la rifampicine.

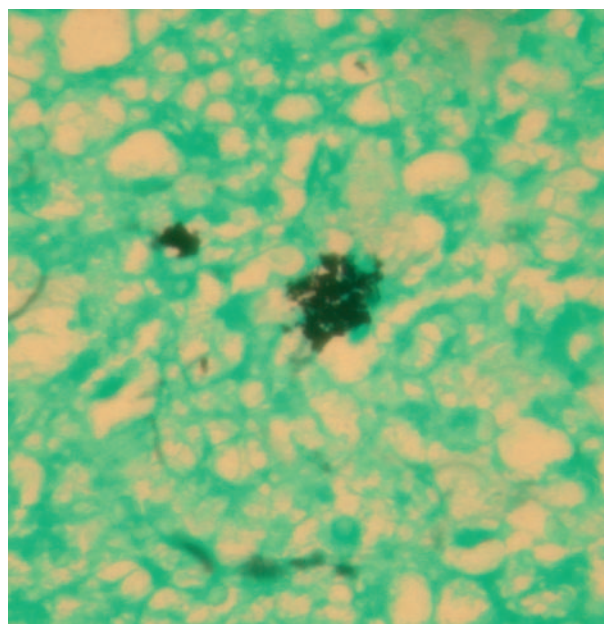


Figure 8. Les amas de mycobactéries extracellulaires sont aussi colorés par la coloration de Gomori-Grocott (x 200) (collection J.-P. Terrier).

■ Panorama des espèces pathogènes avec manifestations cutanéomuqueuses

La symptomatologie cutanéomuqueuse des ME est très polymorphe et rarement spécifique (Tableau 3) ; c'est l'anamnèse (zone d'endémie d'ulcère de Buruli, aquariophilie, immunodépression...), l'examen clinique (papulonodules de disposition lymphangitique sur un membre, ulcération à bords décollés...), l'élimination des diagnostics différentiels et les explorations biologiques qui permettent de poser le diagnostic. Un développement particulier est réservé à l'infection à *M. ulcerans* car elle constitue une maladie émergente particulièrement handicapante et désormais quasi épidémique dans certaines régions tropicales. La thérapeutique (Tableau 4) fait rarement l'objet d'un consensus car il s'agit le plus souvent d'expériences sur des séries limitées ou de résultats d'antibiogramme. Schématiquement, les mycobactéries à croissance lente bénéficient d'une tri- ou quadriantibiothérapie comportant habituellement un ou deux antituberculeux majeurs sur une durée prolongée ; les mycobactéries à croissance rapide sont naturellement insensibles aux médicaments antituberculeux de première ligne mais habituellement sensibles à une mono- ou biantibiothérapie comportant un macrolide de nouvelle génération et une fluoroquinolone ou un aminoside sur une durée plus courte.

« *Mycobacterium marinum* »

Épidémiologie

Il s'agit d'une mycobactérie dont le réservoir est aquatique (eaux douces et salées). C'est ainsi qu'elle est hébergée par les poissons et crustacés (crevettes, crabes...) mais aussi les dauphins et les tortues. La contamination se fait par contact à travers une plaie ou par piqûre (arête). Elle expose les pêcheurs à un risque professionnel. Actuellement, elle se contracte surtout lors de la manipulation de poissons par les aquariophiles sans gants de protection ou lors du nettoyage des aquariums. Elle a été parfois à l'origine d'épidémies de granulomes après baignade en piscine. [49, 50] La disparition de ce mode de contamination est liée à une meilleure chloration. Une étude rétrospective thaïlandaise de 123 cas d'infections cutanées liées à des mycobactéries atypiques révèle que 65 % sont dues à *M. fortuitum-chelonae* et 30 % seulement à *M. marinum* et que cette dernière était responsable uniquement d'atteintes des extrémités. [51] On

Tableau 3.
Manifestations cutanéomuqueuses des mycobactéries environnementales.

<i>Mycobacterium</i>	Atteinte des parties molles	Atteinte ostéoarticulaire	Atteinte ganglionnaire	Atteinte pulmonaire	Atteinte généralisée /immunodépression
<i>Abscessus</i>	++ Abscès				++
<i>Avium-intracellulare</i>	+/- Papulonodules, abcès sous-cutanés, ulcérations buccales, placards érysipélateoïdes, lésions pustuleuses ou varioliformes, myosites	+	++	+++	+++ (sida)
<i>Chelonae</i>	++ Abscès, gomme, cellulite	+		+	+
<i>Fortuitum</i>	++ Nodules sous-cutanés d'évolution nécrotique	+/-		+	+
<i>Haemophilum</i>	+/- Nodules, abcès sous-cutanés, papules hyperalgiques, lésions pustuleuses, plaques nécrotiques	+	+/-	+/-	+/- (sida)
<i>Kansasii</i>	+ Nodules violacés, lésions verruqueuses	+/-		+++	++ (sida)
<i>Marinum</i>	++++ Granulome des piscines ou maladie des aquariums : papulonodules de disposition sporotrichoïde d'évolution ulcérée, kératosique ou lupoiïde, placard verruqueux	ténosynovites, bursites, arthrites	rare	-	+/-
<i>Scrofulaceum</i>	+ Nodules d'évolution ulcérée		+++		
<i>Simiae</i>	+/- Papulonodules ulcérés	+		++	
<i>Szulgai</i>	+/- Papulonodules non spécifiques	+		+++	
<i>Ulcerans</i>	++++ Ulcère de Buruli	+	-	-	-

estime néanmoins que cette espèce représente près de la moitié des infections à mycobactérie en France même si elle est isolée exceptionnellement en laboratoire car rarement identifiée cliniquement. [52] L'incubation moyenne de la maladie est de 2 semaines.

Clinique

La lésion initiale volontiers papulonodulaire et indolore siège au point d'inoculation situé surtout aux extrémités (plutôt au membre supérieur lors de « maladie des aquariums », parfois au membre inférieur lors de « granulomes des piscines »). [19] L'évolution est très variable, volontiers ulcérée ou abcédée laissant sourdre un liquide purulent, parfois verruqueuse (Fig. 9) ou végétante. [53] La disposition linéaire sur le membre selon le trajet des lymphatiques est caractéristique et dite « sporotrichoïde » (Fig. 10). [54-56] Les diagnostics différentiels de lymphangite nodulaire sont nombreux. [57] L'atteinte ostéo-articulaire est assez fréquente surtout à la main, volontiers favorisée par une corticothérapie. [52] L'atteinte ganglionnaire est rare et la dissémination systémique exceptionnelle, rapportée chez des enfants atteints d'hémopathie ou chez des sujets aquariophiles infectés par le VIH. [58-60] La guérison spontanée dans les formes mineures est possible chez l'immunocompétent.

Biologie

L'examen histologique est souvent évocateur de la maladie lorsqu'il retrouve un granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse ; les colorations spécifiques objectivent rarement des bacilles alcool-acido-résistants. En phase précoce, les lésions sont peu spécifiques et comportent une réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de macrophages. [46, 48]

M. marinum se cultive en 2 semaines en moyenne, à 32 °C ; les colonies obtenues sont muqueuses, photochromogènes et de couleur jaune. Cette mycobactérie ne possède pas d'activité catalasique et uréasique et certaines souches hydrolysent le Tween. La *polymerase chain reaction* (PCR) n'est pas d'utilisation courante pour le diagnostic. [61]

Thérapeutique

Divers antibiotiques ou associations ont été utilisés dans cette affection durant des périodes prolongées (6 mois environ ; en tout cas, poursuite du traitement 2 mois après la disparition des lésions) : rifampicine, rifabutine, cyclines surtout minocycline, clarithromycine, cotrimoxazole, sparfloxacin, amikacine, éthambutol [52, 62]... L'isoniazide, la streptomycine, les bêta-lactamines semblent inefficaces. [63] La chirurgie peut se discuter

dans les formes très limitées (nodule unique) ou au contraire très avancées avec atteinte ostéoarticulaire.

« *Mycobacterium ulcerans* »

Épidémiologie - Microbiologie

L'affection sévissant dans des foyers à proximité de points d'eau (lacs naturels ou artificiels, marécages, rizières), des recherches orientées ont abouti à la mise en évidence du bacille dans cet environnement. [64] Il s'agirait d'un micro-organisme environnemental présent dans la terre et vivant en symbiose avec les racines de certaines plantes ; [65, 66] la transmission pouvant être favorisée lorsque le terre est remuée ou inondée, disséminant ainsi le germe. [35] En outre, *M. ulcerans* a été mis en évidence chez des poissons du genre *Tilapia*, [67, 68] et plus récemment par PCR chez des punaises d'eau du genre *Naucoris* et *Diplonychus*. [69] Une étude récente montre que ces mêmes *Naucoris* infectées expérimentalement avec *M. ulcerans* sont capables de transmettre l'infection à la souris. [70] Des mollusques d'eau douce pourraient constituer un maillon de la chaîne épidémiologique. [71] Une infection naturelle a été mise en évidence chez le koala, l'opossum, et l'alpaga en Australie. [72] On suppose que la contamination humaine se fait à partir du milieu extérieur par effraction cutanée à la faveur de microtraumatismes [73] et même après morsure. [74] La topographie prédominante des lésions au niveau des membres inférieurs plaide dans ce sens. Les enfants constituent une cible privilégiée de l'affection en raison de leur contact avec le sol et l'eau lors des jeux, et probablement en raison du développement encore faible de leur immunité acquise vis-à-vis des mycobactéries. La transmission interhumaine paraît exceptionnelle. *M. ulcerans* produit une exotoxine lipidique nécrosante. [75] Ce polykétide de petite taille nommé mycolactone [76] possède des propriétés cytotoxiques, coagulantes et immunosuppressives locales. [77] Les gènes codant pour les enzymes responsables de sa synthèse sont contenus dans un plasmide dont l'acquisition pourrait fournir une explication à l'émergence de la maladie. [78]



Clinique

Le tableau clinique évolue, sans fièvre et avec conservation de l'état général, en trois phases caractéristiques. [5, 79, 80] Par fréquence décroissante, l'infection concerne les membres inférieurs (Fig. 11), les membres supérieurs (Fig. 12) le tronc et de façon exceptionnelle la tête.



∞ **Tableau 4.**
Thérapeutique des manifestations cutanéomuqueuses des mycobactéries environnementales.

Antibiothérapie	Posologie	<i>M. marinum</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. avium-intracellulare</i>	<i>M. fortuitum-chelonae-abscessus</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. kansasii</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. malmoense</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. haemophilum</i>
<i>Antituberculeux</i>	per os, i.v.								
Rifampicine	10 mg/kg/j	+	+++	+	+	+	++	++	+
Rifabutine	5 à 10 mg/kg/j	+		+++		+			
Izoniazide	per os, i.v. 5 à 10 mg/kg/j ($< 300\text{mg/j}$)	-	-	-		+/-	++	-	-
Éthambutol	per os, i.v. 20 mg/kg/j	+	-	+		+/-	++	+	-
<i>Aminosides</i>	i.v., i.m.								
Amikacine	15 mg/kg/j	+	++	+	++	+	+		
Gentamicine	3 mg/kg/j		+						
Kanamycine	15 mg/kg/j					-	+	+	
Streptomycine	15 mg/kg/j	-	+	-		+	+/-		-
<i>Cyclines</i>	per os								
Minocycline	4 mg/kg/j	+					+		+
<i>Fluoroquinolones</i>	per os, i.v.								
Sparfloxacin	3 à 7 mg/kg/j	+	+						
Ciprofloxacine	15 mg/kg/j	+/-	+						+
Ofloxacine	7 mg/kg/j	+/-	++				+		
Lévofloxacine		+/-							
<i>Macrolides</i>	per os								
Clarithromycine	10 à 40 mg/kg/j	+	+	+++	+	+	+		+
Azithromycine	10 à 20 mg/kg/j			+++		+			
<i>Sulfamides</i>	PO, jusqu'à 100 mg/kg/j								
Cotrimoxazole	sulfaméthoxazole et 20 mg/kg/j triméthoprime	+			+				
<i>Céphalosporines</i>	i.v., i.m.								
Céfotaxime	50 à 100 mg/kg/j				+				
Céfoxitine	50 à 100 mg/kg/j								
<i>Divers</i>									
Dapsone	25 à 100 mg/j		+	+					
Clofazimine	50 à 300 mg/j			+					
Cyclosérine						+	+	+	
Association		Rifampicine + clarithromycine +/- sparfloxacin ou minocycline	Rifampicine- ofloxacine per os, rifadine- amikacine per os-i.m. + chirurgie	Rifabutine + clarithromy- cine ou azithromy- cine + amika- cine ou/et éthambutol	Céfotaxime ou clarithromycine + amikacine i.v.	Clarithromy- cine +/- rifampicine +/- éthambutol + chirurgie	Rifampicine + éthambutol + izoniazide ou amikacine ou clarithromycine ou cyclosérine	Rifampicine + étham- butol +/- kanamycine ou cyclosérine	Rifampicine + ciprofloxacine + clarithromycine
Durée		2 à 6 mois	> 3 mois	Selon statut immunitaire	1 mois		12 à 18 mois		

i.m. : intramusculaire ; i.v. : intraveineux.



Figure 9. Forme verruqueuse de *Mycobacterium marinum* (collection J.-J. Morand).



Figure 11. Localisation plantaire d'ulcère de Buruli (collection E. Lightburn).



Figure 10. Forme sporotrichoïde de *Mycobacterium marinum* (collection B. Guennoc).



Figure 12. Localisation au membre supérieur d'ulcère de Buruli (collection P. Hovette/C. Drouin).



Figure 13. Forme nodulaire débutante d'ulcère de Buruli (collection J.-J. Morand).

Phase préulcéreuse

Elle est caractérisée par une tuméfaction sous-cutanée ferme, le plus souvent indolore et non adhérente au plan profond. Cette tuméfaction peut se limiter à un nodule typiquement non inflammatoire et volontiers prurigineux, entouré d'un halo œdémateux (Fig. 13), ou s'étendre en une plaque ou un placard (Fig. 14) d'évolution fistulisée (Fig. 15), voire diffuser à l'ensemble d'un membre (Fig. 16). Hors du contexte épidémiologique, cet aspect pourrait en imposer pour une cellulite bactérienne ou une basidiobolomycose. Au plan physiopathologique, cette phase correspond à la constitution de la nécrose hypodermique, conséquence de la diffusion de *M. ulcerans* et de sa toxine le long des travées conjonctivovasculaires interlobulaires. Dans un délai très variable de quelques jours à quelques mois, ou même plusieurs années, on voit apparaître à la surface de cette infiltration une zone phlycténulaire, pustuleuse ou nécrotique (Fig. 17, 18) ou bien les tissus se désagrègent en une fonte purulente souvent impressionnante (Fig. 19).

Phase ulcéreuse

Elle est annoncée par l'élimination du sphacèle cutané qui laisse place à un ulcère profond atteignant l'aponévrose, plus ou moins étendu (Fig. 20, 21).



Figure 14. Placard cellulitique évocateur d'infection à *Mycobacterium ulcerans* (collection J.-J. Morand).



Figure 16. Placard œdématié du membre supérieur par infection à *Mycobacterium ulcerans* (collection H. Darie).



Figure 15. Placard polyfistulisé abdominal par infection à *Mycobacterium ulcerans* (collection H. Darie).



Figure 17. Forme phlycténulaire d'ulcère de Buruli (collection H. Darie).

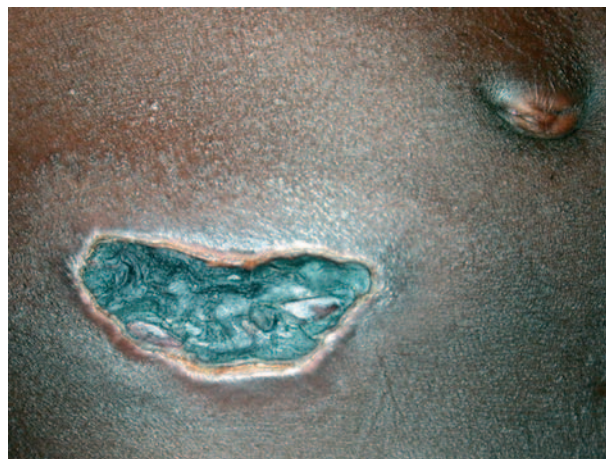


Figure 18. Phase nécrotique d'ulcère de Buruli (collection H. Darie).

La caractéristique de cet ulcère réside dans l'aspect décollé des bords (Fig. 22), comme c'est le cas pour la plupart des ulcérations à mycobactéries, notamment lors de BCGite. [81] Ce décollement peut atteindre plusieurs centimètres et faire communiquer des ulcères satellites.

Du centre vers la périphérie, des débris nécrotiques jaunâtres et un suintement séropurulent s'éliminent lentement pour faire place à un tissu de granulation. En périphérie de l'ulcère, la peau est infiltrée, pigmentée, polychrome, parfois desquamative, faisant douter de sa vitalité (Fig. 23).

Le polymorphisme clinique est grand ; on décrit des formes sans ulcération parfois régressives, des ulcération sans décollement des bords, des atteintes polyfistulisées (Fig. 24) faisant discuter le diagnostic de mycétome, des formes multifocales assez fréquentes. [82] Elles résultent d'une atteinte par contiguïté, par inoculation multiple, ou peut-être par diffusion sanguine. [83] Les arthrites ou ostéomyélites peuvent correspondre à une surinfection par exposition ostéoarticulaire, ou à une atteinte spécifique par *M. ulcerans* [84] (Fig. 25,26).

Les formes mortelles sont exceptionnelles et surviennent par surinfection (tétanos, septicémie) ou lors d'immunodépression majeure. Certains auteurs ne relèvent pas de modification du tropisme principalement cutané de cette mycobactérie lors

d'infection par le VIH ; [85, 86] notre expérience serait plutôt en faveur d'une aggravation de la maladie lors de sida.



Figure 19. La destruction des tissus est souvent impressionnante et relativement peu douloureuse (collection J.-J. Morand).



Figure 20. L'ulcération est profonde après élimination de la nécrose ; notez la fonte purulente de l'hypoderme et le décollement des bords (collection E. Lightburn).

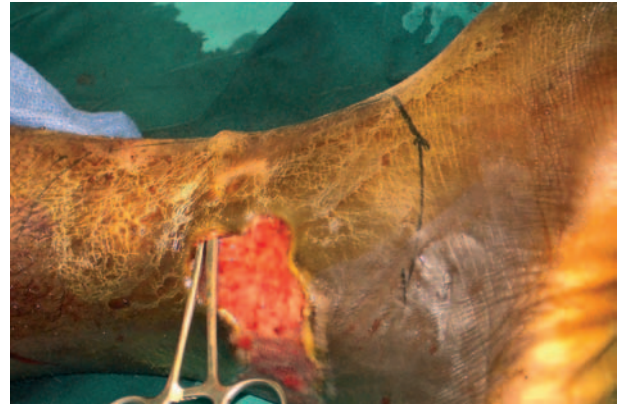


Figure 22. Ce décollement est caractéristique et peut s'étendre à plusieurs centimètres de l'ulcère (collection P. Hovette/C. Drouin).



Figure 23. La périphérie de l'ulcère de Buruli est volontiers pigmentée, desquamative et l'exérèse doit être large au-delà de ces tissus à vitalité douteuse (collection J.-J. Morand).

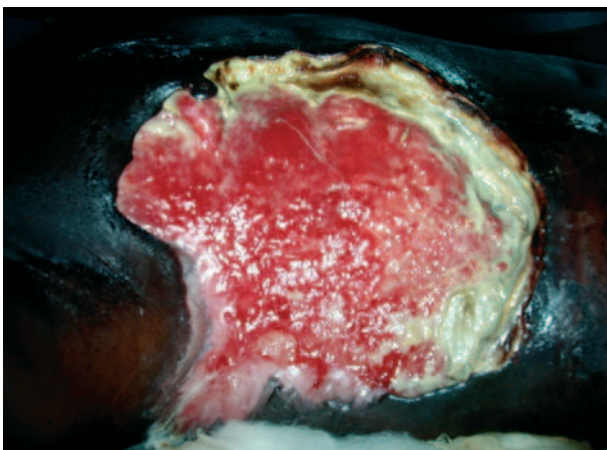


Figure 21. L'ulcération peut s'étendre comme un feu de broussaille alors qu'au centre apparaît un tissu de granulation (collection H. Darie).

Diagnostiques différentiels

Les diagnostics différentiels de l'infection à *M. ulcerans* sont très nombreux, et sans l'aide de la biologie, la présomption de la maladie n'est possible que tardivement devant l'évolution extensive avec nécrose hypodermique.



Figure 24. On peut observer un aspect polyfistulisé avec des ulcérations communiquant entre elles (collection J.-J. Morand).

Les formes débutantes nodulaires ou œdémateuses sont volontiers méconnues. Les ulcérations, notamment des membres inférieurs, sont fréquentes sous les tropiques : ecthyma à streptocoque ou à staphylocoque d'évolution creusante, ulcérations traumatiques surinfectées notamment à germes pyocyaniques, troubles trophiques neuropathiques (mal perforant lépreux



Figure 25. Les ostéites sont de plus en plus fréquemment décrites dans le cadre de l'ulcère de Buruli (collection J.-J. Morand).



Figure 26. Le diagnostic différentiel clinicroadiologique avec les ostéites à pyogènes ou la tuberculose est difficile et nécessite des explorations microbiologiques (collection J.-J. Morand).

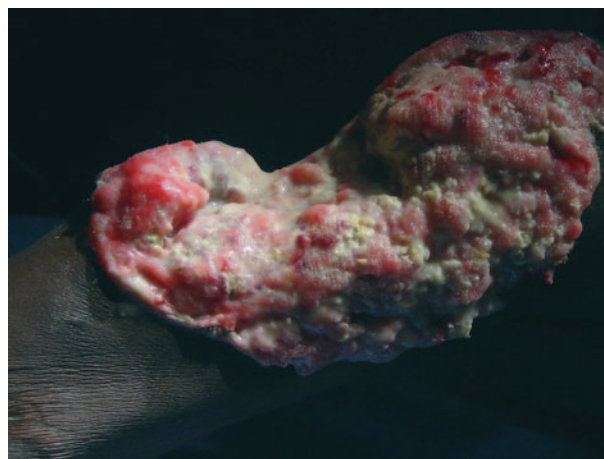


Figure 27. Le carcinome sur cicatrice (volontiers de type verruqueux) est de diagnostic difficile car il nécessite des biopsies profondes ; il survient ici sur un ulcère phagédénique évoluant depuis une dizaine d'années (collection J.-J. Morand).



Figure 28. L'existence de plusieurs lésions avec parfois une cicatrisation spontanée dyschromique donne un aspect bigarré à la maladie (collection J.-J. Morand).

ou diabétique notamment), infections parasitaires (leishmaniose) ou fongiques, ulcères vasculaires. Mais considérant l'habituel jeune âge des malades, la chronicité des lésions, ce sont surtout l'ulcère phagédénique et sa complication majeure que constitue le carcinome sur cicatrice (Fig. 27) qui doivent être évoqués.

En cas d'ostéite, de plus en plus fréquemment décrite, la tuberculose, les ostéites chroniques à pyogènes, les mycétomes doivent être discutés.

L'évolution spontanée est rarement favorable même si l'on peut observer une épidermisation démarrante à partir des bords et un bourgeonnement parfois exubérant de l'ulcère aboutissant à une cicatrisation apparente alors que le germe est toujours présent dans l'hypoderme. Il peut exister des lésions infracliniques et des récives comportant volontiers une ostéite et une polyfistulisation. La coexistence de lésions contiguës d'âge différent confère à ces lésions un aspect bigarré caractéristique (Fig. 28). L'impotence fonctionnelle engendrée par les



ulcères périarticulaires et la rétraction des cicatrices conduisent à des séquelles à type d'ankylose et de blocage en position vicieuse (Fig. 29).

Biologie

Culture et histologie

La recherche de *M. ulcerans* doit se faire par prélèvements in situ au niveau de la lésion et doit être répétée car les germes sont souvent peu nombreux. Une biopsie bien réalisée, sous anesthésie locale et intéressant le derme profond, est le meilleur prélèvement. La mise en évidence de bacilles acido-alcool-résistants extracellulaires à l'examen direct d'un prélèvement au niveau de l'ulcère est positive dans un tiers à deux tiers des cas selon les séries.^[87] L'histologie est caractéristique par l'importance de l'inflammation (surtout observée en bordure des lésions) et de la nécrose de l'hypoderme par panniculite septale et lobulaire et vasculite leucocytoclasique (Fig. 30). Les bacilles sont bien colorés par la méthode de Zielh-Neelsen et sont objectivés dans le collagène du fascia ou au sein des lobules graisseux à la lisière de l'ulcération.^[88] L'obtention de colonies sur milieu de Löwenstein-Jensen ou Coletso est difficile et longue mais ne dépasse pas 10 semaines à 30 ou 35 °C. Les colonies obtenues sont eugoniques et incolores. La culture se





Figure 29. En raison du caractère rétractile des cicatrices, on peut observer des impotences fonctionnelles sévères avec flegmon irrécusable (collection H. Darie).

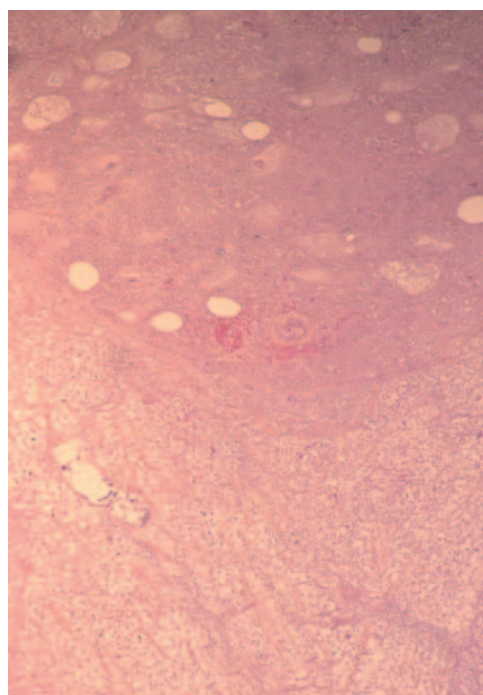


Figure 30. L'importante nécrose de l'hypoderme est caractéristique (hématoxyline-éosine-safran $\times 40$, collection J.-P. Terrier).

heurte aux exigences du bacille et à sa sensibilité aux méthodes de décontamination rendue nécessaire par le caractère septique du site de prélèvement. [89]

Biochimie

L'identification par technique de PCR avec amplification du gène IS 2404 est désormais possible dans de rares laboratoires (F. Portaels, Institut de médecine tropicale d'Anvers, L. Marsollier Institut Pasteur de Paris) et permet un diagnostic rapide. [28, 90] Cette technique a permis de caractériser trois sous-groupes géographiques différents (Afrique-Australie-Amérique). [91] Le pouvoir pathogène de *M. ulcerans* lié à la production de la cytotoxine mycolactone s'exprimerait de manière différente (notamment quant à l'apparition de localisations osseuses) en fonction du groupe géographique d'appartenance. L'inoculation expérimentale à la souris permet l'étude de la sensibilité aux antibiotiques et contribue à mieux comprendre la pathogénie de l'affection.

Traitement

Les buts du traitement sont de stériliser le foyer microbien, d'assurer la réparation tissulaire dans les meilleurs délais, et de

limiter ou corriger les complications fonctionnelles ; la prise en charge de l'infection à *M. ulcerans* est donc à la fois médicale, chirurgicale et physiothérapique.

Antibiothérapie

Le meilleur schéma antibiotique reste à définir, car si *M. ulcerans* est sensible in vitro à de nombreux antibiotiques, [92-94] les résultats in vivo demeurent incertains. Dans l'infection expérimentale de la souris, l'association amikacine-rifampicine est bactéricide. [95, 96] Un essai prospectif de cette association a été initié sur le terrain en Afrique de l'Ouest. Certains succès sont rapportés avec la streptomycine. [97] Deux cas en provenance de Guyane ont pu être guéris par l'association aminoside-fluoroquinolone. [98] En présence de cette infection mycobactérienne, une biantibiothérapie paraît être le minimum pour éviter l'émergence de résistances, et pour une durée qui ne semble pas devoir être inférieure à 2 mois. [99] Actuellement, un des protocoles adoptés sur le terrain combinant une disponibilité (coût acceptable), une faisabilité (pas d'injection intraveineuse), une tolérance (ototoxicité et néphrotoxicité des aminosides) et une efficacité optimales, comporte de la rifampicine (10 mg/kg/j) et de l'ofloxacine (environ 7 mg/kg/j) durant 3 à 6 mois (chez l'enfant de moins de 15 ans, il faut prendre en compte le risque d'une altération des cartilages de conjugaison lors d'un traitement prolongé). Partant de l'hypothèse que l'inefficacité du traitement antibiotique était souvent liée à l'absence de diffusion dans les tissus infectés et nécrosés, notamment du fait de phénomènes surajoutés de thrombose vasculaire, l'adjonction d'héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine 20 à 40 mg \times 2/j en injection sous-cutanée durant 2 mois) pourrait s'avérer utile. [100] La thérapie à 40 °C a aussi été proposée par certains auteurs. [101]

Chirurgie



L'excision-greffe des tissus infectés et nécrosés règle le problème de diffusion des antibiotiques et est couramment pratiquée. [102, 103] Cependant, les marges de résection demeurent empiriques et ne mettent pas à l'abri d'échecs ou de récurrences en l'absence d'antibiothérapie efficace. [104, 105]



De plus, les excisions larges sacrifient des téguments encore viables, et mettent à nu de vastes surfaces (Fig. 31-33) dont la réparation pose un problème technique difficile dans les pays où les moyens chirurgicaux et anesthésiques sont limités, rendant difficiles des greffes en résille ou des lambeaux pédiculés. C'est pourquoi certains préconisent, après la déterision et un parage limité, des greffes en îlots sous anesthésie locale [97] (Fig. 34).



Dans les formes nodulaires débutantes, l'excision chirurgicale peut néanmoins constituer un traitement radical. Dans les formes graves et les ostéomyélites, l'amputation est parfois nécessaire.



La kinésithérapie active et passive, visant à mobiliser les articulations concernées par le processus, l'utilisation d'attelle ou de plâtre doivent être aussi précoces que possible pour éviter les complications invalidantes à type de flegmon irrécusable, nécessitant alors le recours à la chirurgie orthopédique correctrice (résection de brides, ténolyse, ténotomie, désinsertion musculotendineuse) (Fig. 35,36).



Mesures de prévention

La limitation de l'extension de l'endémie passe par une réflexion sur les conséquences des aménagements hydrauliques. L'éducation sanitaire doit mettre en garde les populations rurales du risque de contamination par le milieu hydrotellurique lors de la fréquentation des points d'eau. Une enquête menée en Côte-d'Ivoire suggère que le port de pantalons longs pourrait limiter la contamination. [106] La vaccination par le BCG conférerait un certain degré de protection [107, 108] ou minorerait la symptomatologie. [109] Enfin, la prévention des infirmités repose sur une sensibilisation des acteurs de santé au diagnostic et à la prise en charge précoces des formes débutantes, notamment nodulaires. [110] Devant le problème de santé publique que représente cette maladie émergente, l'OMS a créé



Figure 31. L'excision des tissus nécrotiques doit se faire au-delà de l'ulcération nécrotique et de la zone de décollement, en comprenant les tissus œdématisés, desquamatisés et pigmentés (collection E. Lightburn, J.-J. Morand).



Figure 32. L'excision des tissus nécrotiques doit atteindre la fascia ; une cicatrisation dirigée est effectuée (collection E. Lightburn, J.-J. Morand).

en 1998 un groupe d'experts pour coordonner les recherches et les mesures de contrôle (Global Buruli Ulcer Initiative).

« *Mycobacterium avium-intracellulare* »

Épidémiologie

Le complexe *M. avium-intracellulare* regroupe deux espèces, *M. avium* et *M. intracellulare*, non différenciables sur le plan de la pathogénie (chez l'homme) mais également sur le plan du phénotype. Ce sont des critères génétiques (en particulier l'analyse des séquences de l'ARN 16S ribosomique) qui ont permis de les distinguer. Leur réservoir est très vaste (eau, sol, poussières, oiseaux). *M. avium* peut se développer à une température de 45 °C, son PH optimal est de 5 et il résiste relativement bien à la chloration. Cette mycobactérie peut donc être retrouvée dans les circuits de distribution d'eau chaude, en particulier à l'hôpital. [22] La contamination se fait par aérosols (gouttelettes de taille < 5 µm pouvant pénétrer les alvéoles pulmonaires) ou ingestion d'eau contaminée. Chez l'immuno-compétent avec des facteurs favorisants (séquelles de tuberculose, bronchectasies, mucoviscidose, néoplasies), *M. avium* est responsable de pneumopathies ; chez l'enfant, il est associé à des adénites, plutôt cervicales, ayant tendance à se fistuliser. Chez l'immunodéprimé (sida), le complexe *M. avium-intracellulare* est responsable de pneumopathies sans lésion préexistante, mais son expression la plus commune est la forme disséminée suite à une mycobactériémie lorsque le taux de lymphocytes T4 est inférieur à 100/mm³. [40, 111] L'isolement de la mycobactérie dans les selles ou les expectorations d'un sidéen traduit une contamination (digestive ou respiratoire) et est un facteur prédictif d'évolution vers la forme généralisée, celle-ci survenant dans les 6 à 9 mois en moyenne en l'absence de traitement antirétrovirus. [112]

Clinique

Chez l'immunocompétent, l'atteinte cutanée est exceptionnelle, à type de papulonodules ou de lésions ulcérées. Chez l'immunodéprimé, elle peut s'exprimer par une atteinte cutanée et ganglionnaire isolée, [113] mais généralement, c'est lors des formes disséminées que surviennent de façon non systématique de multiples lésions cutanées polymorphes parfois pustuleuses ou varioliformes, [114-116] rarement à disposition sporotrichoïde [117] et exceptionnellement de localisation muqueuse. [118] La mycobactériose contribuait à l'évolution fatale lors de sida. [16] Lors du phénomène de restauration immunitaire après introduction de la trithérapie, on peut observer une poussée évolutive de l'infection à *M. avium-intracellulare* avec nécrose des lésions. [119]

Biologie

Culture

Le diagnostic de certitude d'infection à mycobactéries du complexe *M. avium-intracellulare* est apporté par la culture sur milieu de Löwenstein à partir de prélèvements (expectorations, biopsies, ponctions pleurales ou ganglionnaires, coprocultures, hémocultures, liquide céphalorachidien) qui doivent être répétés, un seul isolement ne suffisant pas à affirmer le diagnostic. Les hémocultures sont ensemencées sur flacons spéciaux (Bactec en milieu de Middlebrook) ou sur tubes de centrifugation-lyse (tube Isolator et centrifugation). L'isolement se fait en niveau de confinement P2. La mise en culture est précédée d'un examen direct microscopique après coloration à l'auramine ou par Ziehl-Neelsen. L'obtention de colonies est lente et les tubes doivent être conservés au moins 4 semaines à l'étuve. Les colonies sont muqueuses, le plus souvent incolores, parfois pigmentées en jaune. L'emploi de différents milieux de culture permet une première approche, *M. avium* se développant mieux sur des géloses au sang par rapport à des géloses agar à base d'œuf, que *M. intracellulare*.



Figure 33. Secondairement, le plus souvent en association avec une antibiothérapie prolongée, une greffe est réalisée, ici en résille (collection J.-J. Morand, M. Di Schino).

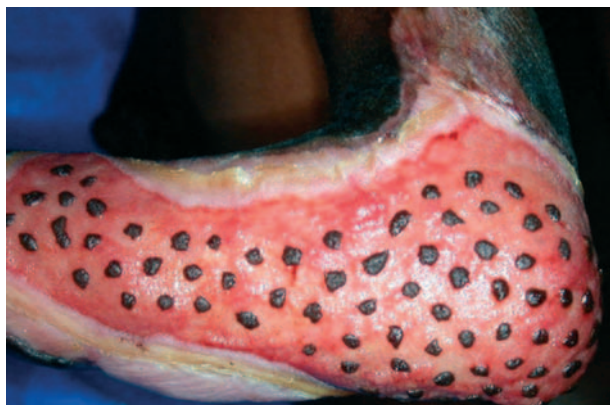


Figure 34. La complexité de la greffe en résille sur le terrain (matériel plus cher, difficulté de stérilisation du dermatome et de l'ampligreffe, plus grande technicité du geste) rend particulièrement intéressante la technique de greffe en pastille (collection H. Darie).

Biochimie

Une première identification à partir des caractères biochimiques de base peut être complétée par l'étude chromatographique des acides gras pariétaux. Les techniques d'amplification de génome (PCR) à partir d'échantillons positifs permettent d'affirmer la présence de mycobactéries du complexe *M. avium-intracellulare*. Les techniques basées sur l'amplification de l'ADN 16Sr sont d'un grand apport pour les atteintes pulmonaires, même en cas d'examen direct négatif ; les techniques d'amplification de séquences d'insertion (IS6110) paraissant plus adaptées au diagnostic différentiel rapide à partir d'un frottis positif. [120] À partir d'échantillons provenant de ponction d'adénite à l'aiguille fine, des techniques de PCR en temps réel ont été mises au point avec des amorces permettant l'identification du genre *Mycobacterium* et de l'espèce *M. avium*. Cette méthode beaucoup plus sensible que l'examen direct et la mise en culture est également très spécifique et ne présente pas de



Figure 35. Les rétractions cicatricielles en regard des articulations sont fréquentes (collection J.-J. Morand).



Figure 36. Les rétractions cicatricielles imposent des mesures préventives de kinésithérapie ; ici, réalisation d'un plâtre pouvant être étendu progressivement (collection J.-J. Morand, M. Di Schino).

réactions croisées avec d'autres mycobactéries ou d'autres agents pathogènes à l'origine de lymphadénites. [121, 122]

Thérapeutique

La rifabutine, l'éthambutol, la clarithromycine et l'azithromycine, l'amikacine sont actifs sur le complexe *M. avium-intracellulare*.

« *Mycobacterium fortuitum* / *chelonae* / abscessus »

Épidémiologie

Ces mycobactéries sont isolées de l'eau, du sol, des poissons et des batraciens. L'inoculation peut être iatrogène et nosocomiale (injections, mésothérapie, greffes, infections de prothèses, *lifting* ou tatouage). [123-130]



Figure 37. Pseudoparonychie causée par *Mycobacterium fortuitum* chez un aquariophile (collection B. Fournier).

Clinique

Chez l'immunodéprimé (greffe d'organe, corticothérapie au long cours...), la manifestation la plus fréquente est le développement d'abcès sous-cutanés multiples prédominant aux extrémités. Lors de sida, on peut observer des formes disséminées, avec atteinte pulmonaire notamment.

Chez l'immunocompétent, l'infection se traduit par des adénopathies inflammatoires cervicales (volontiers isolées chez l'enfant), des abcès dermohypodermiques parfois sporotrichoïdes, [131, 132] parfois compliqués d'ostéomyélites [133] ou d'ulcère chronique, [134] des papulopustules, [135] des pseudoparonychies [136] (Fig. 37) ou des placards polymorphes de diagnostic difficile. [137]

Biologie

Appartenant au groupe des mycobactéries atypiques à croissance rapide, *M. fortuitum/chelonae* cultivent en 3 jours sur milieux enrichis de Löwenstein-Jensen, Coletsos ou Middlebrook mais aussi sur milieux usuels donnant des colonies muqueuses de couleur beige clair.

La faculté de croître à 43 °C que possède *M. fortuitum* permet la distinction avec *M. chelonae*. L'amplification génique du gène codant l'ARN 16S permet d'affirmer la présence de *M. fortuitum/chelonae* dans les échantillons positifs.

Thérapeutique

L'association amikacine et céfotaxime est recommandée durant 1 mois lors de forme disséminée. [134] La clarithromycine est active dans les formes localisées en association avec la chirurgie. [40, 138]

« *Mycobacterium scrofulaceum* »

Épidémiologie

Son réservoir est représenté par les réserves naturelles d'eau froide (lacs) ; on ne l'isole pas des réseaux d'adduction et de distribution. C'est aussi un saprophyte de nombreuses plantes. La contamination se fait par ingestion ou aérosols.

Clinique

Cette mycobactérie atypique, outre les pneumopathies, est responsable chez l'enfant de moins de 5 ans d'adénopathies

cervicales superficielles d'évolution fistulisée [139] dont le principal diagnostic différentiel est l'écrouelle tuberculeuse. Chez l'immunodéprimé, on décrit des formes disséminées à type de scrofules et lésions nodulaires ulcérées ayant tendance à se chroniciser. [21, 140]

Biologie

C'est souvent l'examen histologique de biopsies objectivant des granulomes tuberculoïdes qui fait évoquer le diagnostic. *M. scrofulaceum*, dont les caractères biochimiques sont proches de *M. avium*, nécessite des milieux d'ensemencement supplémentés en sang et cultive en 12 à 15 jours. Les colonies sont jaunâtres et plutôt muqueuses et peuvent se développer à 42 °C. *M. scrofulaceum* appartenait autrefois au complexe *M. avium-intracellulare* alors qu'il possédait cependant des critères biochimiques spécifiques (pigmentation, activité uréasique et catalasique). L'amplification génique du gène codant l'ARN 16S permet d'affirmer la présence de *M. scrofulaceum* dans les échantillons.

Thérapeutique

Les antibiotiques actifs sont la rifampicine, l'isoniazide, la streptomycine, la cyclosérine et la clarithromycine mais on observe de fréquentes résistances, d'où la nécessité d'une chirurgie ganglionnaire associée.

« *Mycobacterium kansasii* »

Épidémiologie

M. kansasii est le plus souvent responsable de pneumopathies chez des sujets immunodéprimés ou âgés. Le réservoir semble être l'eau et la contamination se ferait par aérosolisation ou ingestion. Elle a aussi été isolée du bétail et des cochons. Les atteintes extrapulmonaires, cutanées, ganglionnaires, articulaires résulteraient d'une inoculation au niveau d'une plaie préexistante. [18]

Clinique

Il existe un grand polymorphisme clinique : nodules parfois à disposition lymphangitique, [141] placards verruqueux d'évolution parfois ulcérée et chronique, [142, 143] abcès froid ou cellulite chez l'immunodéprimé. [39, 144-146] Des lésions à type d'érythème noueux ont été décrites lors d'atteinte pulmonaire.

Biologie

L'histologie est également assez variable, s'exprimant, soit par une forte inflammation à polynucléaires neutrophiles, soit par une réaction granulomateuse. La culture est obtenue en 15 à 21 jours à 37 °C et donne des colonies muqueuses et jaunâtres photochromogènes. *M. kansasii* présente une forte activité catalasique, hydrolyse le Tween et réagit négativement au test à la niacine. Elle bénéficie du développement des techniques de PCR en temps réel (technique Light Cycler) à partir de culture d'échantillons, qui permet de différencier les ME de *M. tuberculosis*. [147] Des études récentes ont également montré l'intérêt de l'analyse des fragments de restrictions du gène hsp 65 obtenus par PCR.

Thérapeutique

L'association rifampicine, isoniazide et éthambutol aux posologies classiques utilisées lors de tuberculose et durant une période de plusieurs mois est active. La clarithromycine, l'ofloxacine, la minocycline et la streptomycine constituent des alternatives. [148]

« *Mycobacterium szulgai* »

Épidémiologie

Cette mycobactérie de distribution mondiale est rarement pathogène pour l'homme. Elle a été isolée de poissons tropicaux et d'escargots.

Clinique

Les manifestations cutanées sont rares à type de papulonodules non spécifiques ; [149] on observe plutôt des atteintes pulmonaires ou ostéoarticulaires, [150] notamment chez le sujet immunodéprimé. [151]

Biologie

Il s'agit d'une ME à croissance lente (> 7 j) scotochromogène, se pigmentant même en l'absence de lumière. Elle présente une forte activité catalasique, une réaction retardée au Tween et répond positivement aux tests au nitrate et à l'uréase.

Thérapeutique

Les antibiotiques actifs sont la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol, la streptomycine et la clarithromycine.

« *Mycobacterium malmoense* »

Épidémiologie

Cette mycobactérie de distribution mal connue a été isolée du sol et de l'eau.

Clinique

Les manifestations cutanées sont rares, à type d'abcès ; on observe plutôt des atteintes pulmonaires chez le sujet âgé, des localisations ganglionnaires, tendineuses ou rarement disséminées chez l'immunodéprimé. On décrit des formes chez l'immunocompétent. [152]

Biologie

Il s'agit d'une ME à croissance lente (> 7 j) non chromogène, dont l'identification reste difficile, nécessitant des techniques de biologie moléculaire.

Thérapeutique

Les antibiotiques actifs sont la rifampicine et l'éthambutol ; en cas de lésion unique, la chirurgie est indiquée.

« *Mycobacterium gordonae* »

Épidémiologie

Il s'agit d'une mycobactérie cosmopolite que l'on retrouve dans l'eau. La contamination se fait par aérosols. *M. gordonae* a été à l'origine d'infections hospitalières associées à la contamination d'eau à partir de fontaines réfrigérantes. [153]

Clinique

Classiquement, le pouvoir pathogène de cette mycobactérie atypique est considéré comme faible, mais elle a été incriminée dans des infections disséminées chez l'immunodéprimé. À côté des localisations pulmonaires, elle est parfois responsable d'infections cutanées ou de granulomes. [154-156]

Biologie

M. gordonae cultive lentement (5 semaines) à 37 °C en donnant des colonies muqueuses et jaunâtres. Comme d'autres mycobactéries (*M. avium*), sa détection par l'intermédiaire de sondes avec mesure de luminescence (Accu Probe Gen-Probe, San Diego, États-Unis) directement sur une culture en milieu liquide (MB/MacT, Organon Teknika Corp) est possible, et donne des résultats satisfaisants en termes de spécificité. [44]

Thérapeutique

La mycobactérie est sensible à la rifampicine, la kanamycine, la cyclosérine et l'éthambutol.

« *Mycobacterium haemophilum* »

Épidémiologie

M. haemophilum est considéré comme un saprophyte de la peau et son réservoir reste mal défini.

Clinique

Cette mycobactérie est responsable d'atteintes cutanées (lésions nodulaires granulomateuses, placards infiltrés, abcès sous-cutanés douloureux, ulcérations chroniques) parfois disséminées chez l'immunodéprimé (transplantation rénale, [157] lymphome, chimiothérapie, sida avec taux de lymphocytes T4 < 100/mm³). [158, 159] En dehors de la possible localisation articulaire, les atteintes viscérales sont rares.

Biologie

Bien que certains isolats soient capables de croître à 37 °C, la température optimale de croissance de cette mycobactérie est de 30 à 32 °C, permettant d'obtenir des colonies en 2 à 3 semaines. *M. haemophilum* n'hydrolyse pas le Tween et ne possède pas de nitrate réductase, ce qui la différencie nettement du complexe *M. avium-intracellulare*. Sa caractéristique essentielle est son besoin d'hémoglobine ou d'hémine pour cultiver. Ce caractère restrictif a eu pour conséquence de sous-estimer l'impact réel de *M. haemophilum* et il est possible que des infections cutanées causées par des mycobactéries atypiques non typées aient été en fait dues à elle.

Thérapeutique

Habituellement résistante à la streptomycine, l'éthambutol et l'isoniazide, elle reste sensible à la rifampicine, la clarithromycine, la minocycline, la ciprofloxacine. La chirurgie est adoptée en cas de lésion unique. [160]

Remerciements : Médecins en chef Michel Fabre et Charles Soler (service de biologie, hôpital d'instruction des Armées Percy, Paris), Médecins en chef Jean-Pierre Terrier et Pierre Calvet (service d'anatomopathologie hôpital d'instruction des Armées Ste-Anne, Toulon et hôpital d'instruction des Armées Laveran, Marseille), Médecins en chef Béatrice Fournier et Bernard Guennoc (service de dermatologie, hôpital d'instruction des Armées Ste-Anne, Toulon). Équipe du Groupement médicochirurgical de l'opération Licorne en Côte-d'Ivoire à laquelle le médecin en chef J.-J. Morand a eu l'honneur de participer : médecin en chef des services Michel Di Schino, médecin en chef Philippe Hovette, médecin principal Edward Lightburn, médecin en chef Christophe Drouin (hôpital d'instruction des Armées Laveran, Marseille), médecin en chef Michel Pourrière, Philippe Goutorbe, Étienne Salle, Michel Le Guillou (hôpital d'instruction des Armées Sainte-Anne, Toulon).



■ Références

- [1] Bonafe JL, Larrue N. Mycobactérioses cutanées atypiques. *Nouv Dermatol* 1995;14:63-9.
- [2] Grange JM, Noble WC, Yates MD, Cololins CH. Inoculation mycobacterioses. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:211-20.
- [3] Grigorieff-Larue N, Bonafe JL. Les mycobactérioses cutanées. *Med Mal Infect* 1991;21:53-9.
- [4] Palenque E. Skin disease and non tuberculous atypical mycobacteria. *Int J Dermatol* 2000;39:659-66.
- [5] Pradinaud R, Couppié P, Versapuech J. Mycobactéries cutanées environnementales dont l'infection à *Mycobacterium ulcerans* (« ulcère de Buruli »). *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-038-F-15, 2003: 10p.
- [6] Weitzel S, Eichhorn PJ, Pandya AG. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. *Dermatol Clin* 2000;18:359-77.
- [7] Wolinski E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:107-59.
- [8] Davidson PT. International conference on atypical mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1981;3:816-8.
- [9] Bouscarat F. Mycobactérioses atypiques et infection par le VIH. *Nouv Dermatol* 1995;14:96-9.
- [10] Grange JM. Mycobacteria and the skin. *Int J Dermatol* 1982;21:497-503.
- [11] Groves R. Unusual cutaneous mycobacterial diseases. *Clin Dermatol* 1995;13:257-63.

- [12] Inwald D, Nelson M, Cramp M, Francis N, Gazzard B. Cutaneous manifestations of mycobacterial infection in patients with AIDS. *Br J Dermatol* 1994;**130**:111-4.
- [13] Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;**1**:503-11.
- [14] Bonafé JL, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Les mycobactérioses cutanées atypiques. Résultats d'une enquête nationale. *Ann Dermatol Venereol* 1992;**119**:463-70.
- [15] Meunier O, Oster JL, Rousee JM, Georges S, Hernandez C, Bientz M. Non tuberculous mycobacteria and homeaquariums. *J Hosp Infect* 2003;**55**:80-1.
- [16] Zakowski P, Fliegel S, Berlin GW, Johnson JL. Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 1982;**248**:2980-2.
- [17] Zanelli G, Webster GF. Mycocutaneous atypical mycobacterial infections in acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Dermatol* 1995;**13**:281-8.
- [18] Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD, Shuford EH, Hurst GA. A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium*. *Chest* 1979;**75**:120-5.
- [19] Zeligman I. *Mycobacterium marinum* granuloma. A disease acquired in the tributaries of Chesapeake Bay. *Arch Dermatol* 1972;**106**:26-31.
- [20] Horsburgh CR. Epidemiology of mycobacterial diseases in AIDS. *Res Microbiol* 1992;**143**:372-7.
- [21] Sanders JW, Walsh AD, Snider RL, Sahn EE. Disseminated *Mycobacterium scrofulaceum* infection: a potentially treatable complication of AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:549-56.
- [22] Von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW, Falkinham JO, Arbeit RD. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *Lancet* 1994;**343**:1137-41.
- [23] Mac Callum P, Tollhurst JC, Buckle G, Sissons HA. A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bact* 1948;**60**:93-101.
- [24] Veitch MG, Johnson PD, Flood PE, Leslie DE, Street AC, Hayman JA. A large localized outbreak of *Mycobacterium ulcerans* infection on a temperate southern Australian island. *Epidemiol Infect* 1997;**119**:313-8.
- [25] Clancey JK, Dodge R, Lunn HF, Oduori ML. Mycobacterial skin ulcers in Uganda. *Lancet* 1961;**2**:951-2.
- [26] Janssens PG, Quertimont MJ, Sienawski J, Gatti P. Necrotic tropical ulcers and mycobacterial causative agents. *Trop Geogr Med* 1959;**2**:293-312.
- [27] De Gentile L, Mahaza C, Rolland F, Carbonnelle B, Verret JL, Chabasse D. L'ulcère cutané à *Mycobacterium ulcerans*. À propos d'une observation en provenance de Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 1992;**85**:212-4.
- [28] Ménard A, Couppié P, Sainte-Marie D, Pradinaud R. Diagnostic par PCR de l'infection due à *Mycobacterium ulcerans* : à propos de trois cas observés en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;**96**:403-5.
- [29] Aguiar J, Stenou C. Les ulcères de Buruli en zone rurale au Bénin : prise en charge de 635 cas. *Méd Trop* 1997;**57**:83-90.
- [30] Darie H, Le Guyadec T, Touze JE. Aspects épidémiologiques et cliniques de l'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire : à propos de 124 observations récentes. *Bull Soc Pathol Exot* 1993;**86**:272-6.
- [31] James K, Attipou KK, James YE, Blakime M, Tignokpa N, Abete B. Ulcère de Buruli au Togo. *Cah Santé* 2003;**13**:43-7.
- [32] Josse R, Andres L, Zinsou C. Etude clinique et épidémiologique de l'ulcère de Buruli chez le jeune au Bénin. *Cah Santé* 1992;**2**:23-7.
- [33] Van der Werf TS, Van der Graaf WT, Groothuis DG, Knell AJ. *Mycobacterium ulcerans* infection in Ashanti region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;**83**:410-3.
- [34] Oluwasanmi JO, Solanko TF, Olurin EO, Itayemi SO, Alabhi GO, Lucas AO. *Mycobacterium ulcerans* (Buruli) skin ulceration in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1976;**25**:122-8.
- [35] Hayman J. Postulated epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Int J Epidemiol* 1991;**20**:1093-8.
- [36] Gubler JG, Salfinger M, von Graevenitz A. Pseudoepidemic of nontuberculous mycobacteria due to a contaminated bronchoscope cleaning machine. *Chest* 1992;**101**:1245-9.
- [37] Kirschner RA, Parker BC, Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. X. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* in acid, brown-water swamps of the southeastern United States and their association with environmental variables. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:271-5.
- [38] Wallace RJ, O'Brien R, Glassroth J, Raleigh J, Dutt A. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:940-53.
- [39] Witzig RS, Fazal BA, Mera RM, Mushatt DM, DeJace PM, Greer DL, et al. Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1995;**21**:77-85.
- [40] Wallace RJ, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. *J Infect Dis* 1992;**166**:409-16.
- [41] Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical symptoms. *Clin Infect Dis* 1994;**18**:S218-S222.
- [42] Saiman L. The mycobacteriology of non-tuberculous mycobacteria. *Paediatr Respir Rev* 2004;**5**(supplA):S221-S223.
- [43] Li XJ, Wu QX, Zeng XS. Nontuberculous mycobacterial cutaneous infection confirmed by biochemical tests, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis and sequencing of hsp65 gene. *Br J Dermatol* 2003;**149**:642-6.
- [44] Louro AP, Waites KB, Georgescu E, Benjamin WH. Direct identification of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium gordonae* from MB/MacT bottles using AccuProbe. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:570-3.
- [45] Chemlal K, Portaels F. Molecular diagnosis of nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2003;**16**:77-83.
- [46] Adle-Biasette H, Huerre M, Breton G, Ruimy R, Carbonnelle A, Trophilme D, et al. Les mycobactéries non tuberculeuses. *Ann Pathol* 2003;**23**:216-35.
- [47] Bartralot R, Pujol RM, Garcia-Patos V, Sitjas D, Martin-Casabona N, Coll P, 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**:124-9.
- [48] Travis WD, Travis LB, Roberts GD, Su DW, Weiland LW. The histopathologic spectrum in *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Pathol Lab Med* 1985;**109**:1109-13.
- [49] Dailloux M, Morlot M, Sirbat C. Étude des facteurs intervenant sur la présence des mycobactéries atypiques dans l'eau d'une piscine. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1980;**28**:299-306.
- [50] Collins CH, Grange JM, Yates MD. A review: mycobacteria in waters. *J Appl Bacteriol* 1984;**57**:193-211.
- [51] Mahaisavariya P, Charprasert A, Khemngern S, Manonukul J, Gengviniij N, Ubol PN, et al. Non tuberculous mycobacterial skin infections: clinical and bacteriological studies. *Am J Dermatopathol* 2003;**25**:148-51.
- [52] Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection. Clinical features, treatment and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch Intern Med* 2002;**162**:1746-52.
- [53] Ang P, Rattana-Apiromyakij N, Goh CL. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol* 2000;**39**:343-7.
- [54] Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. *Arch Intern Med* 1994;**154**:1359-64.
- [55] Gluckman S. *Mycobacterium marinum*. *Clin Dermatol* 1995;**13**:273-6.
- [56] Zukervar P, Canillot S, Gayraud L, Perrot H. Infection sporotrichoïde à *Mycobacterium marinum* chez un sujet porteur de virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Ann Dermatol Venereol* 1991;**118**:111-3.
- [57] Morand JJ, Simon F, Lightburn E, Chouc C, Hovette P. Dissémination « sporotrichoïde ». Forme clinique des mycobactérioses environnementales. *Méd Trop* 2004;**64**:273.
- [58] Hanau LH, Leaf A, Soeiro R, Weiss LM, Pollack SS. *Mycobacterium marinum* infection in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1994;**54**:103-5.
- [59] Ries KM, White GL, Murdock RT. Atypical mycobacterial infection caused by *Mycobacterium marinum*. *N Engl J Med* 1990;**322**:633.
- [60] Tchornobay AM, Claudy AL, Perrot JL, Lévine V, Denis M. Fatal disseminated *Mycobacterium marinum* infection. *Int J Dermatol* 1992;**31**:286-7.

- [61] Posterato B, Sanguinetti M, Gargovich A, Ardito F, Zampetti A, Masucci L, et al. Polymerase chain reaction-reverse cross blot hybridization assay in the diagnostic of sporotrichoid *Mycobacterium marinum* infection. *Br J Dermatol* 1998;**139**:872-6.
- [62] Hisamichi K, Hiruma M, Yamazaki M, Matsushita A, Ogawa H. Efficacy of oral minocycline and hyperthermic treatment in a case of atypical mycobacterial skin infection by *Mycobacterium marinum*. *J Dermatol* 2002;**29**:810-1.
- [63] Aubry A, Jarlier V, Escolano S, Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic susceptibility pattern of *Mycobacterium marinum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;**44**:3133-6.
- [64] Ross BC, Johnson PD, Oppedisano F, Marino L, Sievers A, Stinear T, et al. Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Appl Environ Microbiol* 1997;**63**:4135-8.
- [65] Marsollier L, Aubry J, Saint André JP, Robert R, Legras P, Manceau AL, et al. Écologie et transmission de *Mycobacterium ulcerans*. *Pathol Biol* 2003;**51**:490-5.
- [66] Marsollier L, Stinear L, Aubry J, Saint André JP, Robert R, Legras P, et al. Aquatic plants stimulate the growth of biofilm formation by *Mycobacterium ulcerans* in axenic culture and harbour these bacteria in the environment. *Appl Environ Microbiol* 2004;**70**:5670-81.
- [67] Portaels F. Épidémiologie des ulcères à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Soc Belg Med Trop* 1989;**69**:91-103.
- [68] Eddyani M, Ofori-Adjei D, De Weirtd D, Boakye D, Meyers WM, Portaels F. Potential role for fish in transmission of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): an environmental study. *Appl Environ Microbiol* 2004;**70**:5679-81.
- [69] Portaels F, Elsen P, Guimaraes-Peres A, Fonteyne PA, Meyers WM. Insects in the transmission of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet* 1999;**353**:986.
- [70] Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint André JP, Kouakou H, Legras P, et al. Aquatic insects as vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2002;**68**:4623-8.
- [71] Marsollier L, Severin T, Aubry J, Merritt RW, Saint André JP, Legras P, et al. Aquatic snails: passive hosts of *Mycobacterium ulcerans*. *Appl Environ Microbiol* 2004;**70**:6296-8.
- [72] Portaels F, Chemlal K, Elsen P, Johnson PD, Hayman JA, Hibble J, et al. *Mycobacterium ulcerans* in wild animals. *Rev Sci Tech* 2001;**20**:252-64.
- [73] Meyers WM, Shelly WM, Connor DH, Meyers EK. Human *Mycobacterium ulcerans* infections developing at sites of trauma to skin. *Am J Trop Med Hyg* 1974;**23**:919-23.
- [74] Debacker M, Zinsou C, Aguiar J, Meyers WM, Portaels F. First case of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) following a human bite. *Clin Infect Dis* 2003;**36**:67-8.
- [75] Krieg RE, Hockmeyer WT, Connor DH. Toxin of *Mycobacterium ulcerans*. Production and effects in guinea pig skin. *Arch Dermatol* 1974;**110**:783-8.
- [76] George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, Welty D, Hayman J, Lee R, et al. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science* 1999;**283**:854-7.
- [77] Pimsler M, Sponsler TA, Meyers WM. Immunosuppressive properties of the soluble toxin from *Mycobacterium ulcerans*. *J Infect Dis* 1988;**157**:577-80.
- [78] Stinear T, Mve-Obiang A, Small PL, Frigi W, Pryor MJ, Brosch R, et al. Giant plasmid-encoded polyketide synthases produce the macrolide toxin of *Mycobacterium ulcerans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;**101**:1345-9.
- [79] Darie H. Infection par *Mycobacterium ulcerans* : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;**96**:368-71.
- [80] Dega H, Chosidow O, Barete S, Carbonnelle B, Grosset J, Jarlier V. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. *Ann Med Interne (Paris)* 2000;**151**:339-44.
- [81] Morand JJ, Cuguillière A, Sayag J. Tuberculose cutanée. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-360-A-10, 1999: 12p.
- [82] Ouattara D, Meningaud JP, Kaba L, Sica L, Asse H. Traitement de l'ulcère de Buruli par excision greffe. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;**49**:11-6.
- [83] Pzolla N, Sarkar MR, Strecker W, Kern P, Kinzl L, Meyers WM, et al. Buruli ulcer: a systemic disease. *Clin Infect Dis* 2003;**37**:78-82.
- [84] Lagarrigue V, Portaels F, Meyers WM, Aguiar J. L'ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses! À propos de 33 cas observés au Bénin. *Méd Trop* 2000;**60**:262-6.
- [85] Allen S. Buruli ulcer and HIV infection. *Int J Dermatol* 1992;**31**:744-5.
- [86] Delaporte E, Savage C, Alfandari S, Piette F, Leclerc H, Bergoend H. Ulcère de Buruli chez une malade zairoise infectée par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Dermatol Venerol* 1994;**121**:557-60.
- [87] Josse R, Guedenon A, Darie H, Anagonou S, Portaels F, Meyers WM. Les infections à *Mycobacterium ulcerans* : ulcères de Buruli. *Méd Trop* 1995;**55**:363-73.
- [88] Guarner J, Bartlett J, Whitney EA, Raghunathan PL, Stienstra Y, Asamoa K, et al. Histopathologic features of *Mycobacterium ulcerans* infection. *Emerg Infect Dis* 2003;**9**:651-6.
- [89] Palomino JC, Portaels F. Effects of decontamination methods and culture conditions on viability of *Mycobacterium ulcerans* in the BACTEC system. *J Clin Microbiol* 1998;**36**:402-8.
- [90] Stinear T, Davies JK, Jenkin GA, Portaels F, Ross BC, Oppedisano F, et al. PCR methods for rapid genotype analysis of *Mycobacterium ulcerans*. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:1482-7.
- [91] Chemlal K, De Ridder K, Fonteyne PA, Meyers WM, Swings J, Portaels F. The use of IS2404 restriction fragment length polymorphisms suggests the diversity of *Mycobacterium ulcerans* from different geographical areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001;**64**:270-3.
- [92] Darie H, Berliat G, Djakeaux S, Le Vagueresse R, Cavallo JD. *Mycobacterium ulcerans* : sensibilité in vitro d'une souche isolée en Côte-d'Ivoire. *Méd Trop* 1996;**56**:410.
- [93] Portaels F, Traore H, De Ridder K, Meyers WM. In vitro susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;**42**:2070-3.
- [94] Thangaraj HS, Adjei O, Allen BW, Portaels F, Evans MR, Banerjee DK, et al. In vitro activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanaian isolates of *Mycobacterium ulcerans*. *J Antimicrob Chemother* 2000;**45**:231-3.
- [95] Bentoucha A, Robert J, Dega H, Lounis N, Jarlier V, Grosset J. Activities of new macrolides and fluorquinolones against *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3109-12.
- [96] Marsollier L, Prevot G, Honore N, Legras P, Manceau AL, Payan A, et al. Susceptibility of *Mycobacterium ulcerans* to a combination of amikacin-rifampicin. *Int J Antimicrob Agents* 2003;**22**:562-6.
- [97] Darie H, Djakeaux S, Cautoclaud A. Approche thérapeutique des infections à *Mycobacterium ulcerans*. *Bull Soc Pathol Exot* 1994;**87**:19-21.
- [98] Darie H, Guiguen Y, Josse R. Infection cutanée à *Mycobacterium ulcerans* : deux cas traités par l'association aminoside-fluoroquinolone. *Ann Dermatol Vénérolog* 2001;**128**(3S):176.
- [99] Marsollier L, Honore N, Legras P, Manceau AL, Kouakou H, Carbonnelle B, et al. Isolation of three *Mycobacterium ulcerans* strains resistant to rifampicin after experimental chemotherapy of mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;**47**:1228-32.
- [100] Kanga JM, Kacou DE, Kouame K, Kassi E, Kaloga M, Yao JK, et al. L'ulcère de Buruli : aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques en Côte-d'Ivoire. *Méd Trop* 2004;**64**:238-42.
- [101] Meyers WM, Shelly WM, Connor DH. Heat treatment of *Mycobacterium ulcerans* infection without surgical excision. *Am J Trop Med Hyg* 1974;**23**:924-9.
- [102] Cornet L, Richard-Kadio M, N'Guessan HA, Yapo P, Hossoko H, Dick R, et al. Le traitement des ulcères de Buruli par excision-greffe. *Bull Soc Pathol Exot* 1992;**85**:355-8.
- [103] Kanga JM, Kacou DE, Sangaré A, Dabila Y, Asse NH, Djakeaux S. Récidives après traitement chirurgical de l'ulcère de Buruli en Côte-d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;**96**:406-9.
- [104] Josse R, Guedenon A, Aguiar J, Anagonou S, Zinsou C, Prost C, et al. L'ulcère de Buruli, une pathologie peu connue au Bénin (à propos de 227 cas). *Bull Soc Pathol Exot* 1994;**87**:170-5.
- [105] Ouattara D, Meningaud JP, Saliba F. Formes plurifocales de l'ulcère de Buruli : aspects cliniques et difficultés de prise en charge, à propos de 11 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2002;**95**:287-91.
- [106] Marston BJ, Diallo MO, Horsburgh CG, Diomande I, Saki MZ, Kanga JM, et al. Emergence of Buruli ulcer disease in the Daoula region of Côte-d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg* 1995;**52**:219-24.

- [107] Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guedenon A, Steunou C, Zinsou C, et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun* 2004;**72**:62-5.
- [108] Smith PG, Revill WD, Lukwago E, Rykushin YP. The protective effect of BCG against *Mycobacterium ulcerans* disease: a controlled trial in an endemic area of Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977;**70**:449-57.
- [109] Noeske J, Kuaban C, Rondini S, Sorlin P, Ciaffi L, Mbuagbaw J, et al. Buruli ulcer disease in Cameroon rediscovered. *Am J Trop Med Hyg* 2004;**70**:520-6.
- [110] Aujoulat I, Johnson C, Zinsou C, Guedenon A, Portaels F. Psychosocial aspects of health seeking behaviours of patients with Buruli ulcer in southern Benin. *Trop Med Int Health* 2003;**8**:750-9.
- [111] Friedman BF, Edwards D, Kirkpatrick CH. *Mycobacterium avium-intracellulare*: cutaneous presentations of disseminated disease. *Am J Med* 1988;**85**:257-63.
- [112] Chin DP, Hopewell DM, Yajko DM, Vittinghoff E, Horsburg CR, Hadley WK, et al. *Mycobacterium avium* complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of *M. avium* complex bacteraemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1994;**169**:289-95.
- [113] Barbaro DJ, Orcutt VL, Coldiron BM. MAI infection limited to the skin and lymph nodes in patients with AIDS. *Rev Infect Dis* 1989;**11**:625-8.
- [114] Bachelez H, Ducloy G, Pinquier L, Rouveau M, Sibilas J, Dubertret L. Disseminated varioliform pustular eruption due to *Mycobacterium avium intracellulare* in an HIV-infected patient. *Br J Dermatol* 1996;**134**:801-3.
- [115] Joly P, Picard-Daham C, Bamberger N, Bouvet E, Salmon D, Grossin M, et al. Acute pustular eruption: an unusual clinical feature of disseminated mycobacterial infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993;**28**:264-6.
- [116] Williams JT, Pulitzer DR, DeVillez RL. Papulonecrotic tuberculid secondary to disseminated MAI complex. *Int J Dermatol* 1994;**33**:109-12.
- [117] Piketty C, Danic DL, Weiss L, Kazatchkine MD, Hoi AB. Sporotrichosislike infection caused by *Mycobacterium avium* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1993;**129**:1343-4.
- [118] Volpe F, Schwimmer A, Barr C. Oral manifestations of disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* in a patient with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;**60**:567-70.
- [119] Del Giudice P, Durant J, Counillon E, Mondain V, Bernard E, Roger PM, et al. Mycobacterial cutaneous manifestations: a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1999;**135**:1129-30.
- [120] Schijman AG, Lasso MH, Montoto M, Saez CB, Smayevsky J, Benetucci JA. Prospective evaluation of in-house polymerase chain reaction for diagnosis of mycobacterial diseases in patients with HIV infection and lung infiltrates. *Microbiol Methods* 2004;**56**:315-21.
- [121] Buijnesteijn Van Coppenraet ES, Lindeboom JA, Prins JM, Peeters MF, Claas EC, et al. Real-time PCR assay using fine needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;**8**:106-13.
- [122] Paustian ML, Amonsin A, Kapur V, Bannantine JP. Characterization of novel coding sequences specific to *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis: implications for diagnosis of Johne's Disease. *J Clin Microbiol* 2004;**42**:2644-50.
- [123] Angeli K, Lacour JP, Mantoux F, Roujeau JC, André P, Truffot-Pernot C, et al. Infection cutanée à *Mycobacterium fortuitum* après lifting. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**:198-200.
- [124] Ara M, De Santamaria CS, Zaballos P, Yus C, Lezcano MA. *Mycobacterium chelonae* infection with multiple cutaneous lesions after treatment with acupuncture. *Int J Dermatol* 2003;**42**:642-4.
- [125] Bendelac A, Cambazard F, Fougerat J, Forestier JY, Thivolet J. Infections cutanées à *Mycobacterium chelonae*. Revue générale à propos d'un cas. *Ann Dermatol Venereol* 1985;**112**:319-24.
- [126] Bilet S, Belaich F, Cordoliani F, Faucher F, Crickx B. Complications de la mésothérapie : gommages à *Mycobacterium chelonae*. *Ann Dermatol Venereol* 1987;**114**:1340-4.
- [127] Camargo D, Saad C, Ruiz F, Ramirez ME, Lineros M, Rodriguez G, et al. Iatrogenic outbreak of *Mycobacterium chelonae* skin abscesses. *Epidemiol Infect* 1996;**117**:113-9.
- [128] Galil K, Miller LA, Yakrus MA, Wallace Jr. RJ, Mosley DG, England B, et al. Abscesses due to *Mycobacterium abscessus* linked to injection of unapproved alternative medication. *Emerg Infect Dis* 1999;**5**:681-7.
- [129] Reygane P, Bachelez H, Molina JM, Verola O, Wallach D. Gommages à *Mycobacterium chelonae* : complications de la mésothérapie chez une patiente infectée par le VIH. *Rev Eur Dermatol MST* 1991;**3**:324-6.
- [130] Wolf R, Wolf D. A tattooed butterfly as a vector of atypical Mycobacteria. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**:S73-S74.
- [131] Lee WJ, Kim TW, Shur KB, Kim BJ, Kook YH, Lee JH, et al. Sporotrichoid dermatosis caused by *Mycobacterium abscessus* from a public bath. *J Dermatol* 2000;**27**:264-8.
- [132] Murdoch ME, Leigh IM. Sporotrichoid spread of cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *Clin Exp Dermatol* 1989;**14**:309-12.
- [133] Kim RS, Kim JS, Dong HC, Do SK, Jae HJ. *Mycobacterium chelonae* soft tissue infection spreading to osteomyelitis. *J Clin Microbiol* 2001;**39**:3222-7.
- [134] Terry S, Timothy NH, Zurlo JJ, Manders EK. *Mycobacterium chelonae*: nonhealing leg ulcers treated successfully with an oral antibiotic. *J Am Board Fam Pract* 2001;**14**:457-61.
- [135] Driscoll MS, Tying SK. Development of resistance to clarithromycin after treatment of cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;**36**:495-6.
- [136] Passeron T, Desruelles F, Fosse T, Weiller M, Perrin C, Lacour JP, et al. Disseminated papulopustular eruption due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis* 1999;**28**:924-5.
- [137] Fournier B, Boyé T, Brisou P, Guennoc B, Carsuzaa F. Maladie des aquariums due à *Mycobacterium fortuitum*. *Ann Dermatol Venereol* 2004;**131**(suppl):198.
- [138] Lin YC, Chiu HC, Hsiao CH, Jee SH, Liao YH. Cutaneous *Mycobacterium fortuitum* infection mimicking lupus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002;**147**:170-3.
- [139] Wolinski E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995;**20**:954-63.
- [140] Murray-Leisure KA, Egan N, Weitekamp MR. Skin lesions caused by *Mycobacterium scrofulaceum*. *Arch Dermatol* 1987;**123**:369-70.
- [141] Dore N, Collins JP, Mankiewicz E. A sporotrichoid-like *Mycobacterium kansasii* infection of the skin treated with minocycline hydrochloride. *Br J Dermatol* 1979;**101**:75-9.
- [142] Drabick JJ, Hoover DL, Roth RE, Sauri MA, Apgar RG. Ulcerative perineal lesions due to *Mycobacterium kansasii*. *J Am Acad Dermatol* 1988;**18**(5Pt1):1146-7.
- [143] Hanke CW, Temofeew RK, Slama SL. *Mycobacterium kansasii* infection with multiple cutaneous lesions. *J Am Acad Dermatol* 1987;**16**:1122-8.
- [144] Bolivar R, Satterwhite TK, Floyd M. Cutaneous lesions due to *Mycobacterium kansasii*. *Arch Dermatol* 1980;**116**:207-8.
- [145] Rosen T. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection presenting as cellulites. *Cutis* 1983;**31**:87-9.
- [146] Stellbrink HJ, Koperski K, Albrecht H, Greten H. *Mycobacterium kansasii* infection limited to skin and lymph node in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 1990;**15**:457-8.
- [147] Schresta NK, Tuohy MJ, Hall GS, Reischl U, Gordon SM, Procop GW. Detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacterial isolates by real-time PCR. *Clin Microbiol* 2003;**41**:5121-6.
- [148] Groves RW, Newton JA, Hay RJ. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection: treatment with erythromycin. *Clin Exp Dermatol* 1991;**16**:300-2.
- [149] Sybert A, Tsou E, Garagusi VF. Cutaneous infection due to *Mycobacterium szulgai*. *Am Rev Respir Dis* 1977;**11**:695-8.
- [150] Cross GM, Guill MA, Aton JK. Cutaneous *Mycobacterium szulgai* infection. *Arch Dermatol* 1985;**121**:247-9.
- [151] Frisk P, Boman G, Pauksen K, Petrini B, Lonnerholm G. Skin infection caused by *Mycobacterium szulgai* after allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;**31**:511-3.

- [152] Schmoor P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Crickx B, Grossin M, Nouhouayi A, et al. Infection cutanée à *Mycobacterium malmoense* chez une malade immunocompétente. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**:139-40.
- [153] MacIntyre P, Blacklock Z, Mac Cormack JG. Cutaneous infection with *Mycobacterium gordonae*. *J Infect* 1987; **14**:71-8.
- [154] Lalande V, Barbut F, Varnerot A, Febvre M, Nesa D, Wadel S, et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* associated with water from refrigerated fountains. *J Hosp Infect* 2001; **48**:76-9.
- [155] Gengoux P, Portaels F, Lachapelle JM, Minnikin DE, Tennstedt D, Tamigneau P. Skin granulomas due to *Mycobacterium gordonae*. *Int J Dermatol* 1987; **26**:181-4.
- [156] Zala L, Hunziker T, Braathen LR. Chronic cutaneous infection caused by *Mycobacterium gordonae*. *Dermatology* 1993; **187**:301-2.
- [157] Strauss WL, Ostroff SM, Jernigan DB, Kiehn TE, Sordillo EM, Armstrong D, et al. Clinical and epidemiological characteristics of *Mycobacteria haemophilum*, an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994; **120**:118-25.
- [158] Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, Massarella SA, Sepkowitz KA. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; **33**:330-7.
- [159] Davis BR, Brumbach J, Sanders WJ, Wolinsky E. Skin lesions caused by *Mycobacterium hemophilum*. *Ann Intern Med* 1982; **97**:723-4.
- [160] Mac Govern J, Bix BC, Webster G. *Mycobacterium hemophilum* skin disease successfully treated with excision. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**:269-70.

J.-J. Morand, Médecin en chef, spécialiste des Hôpitaux (MorandJJ@aol.com).

Service de dermatologie tropicale, Hôpital d'instruction des Armées Alphonse Laveran, 13998 Marseille Armées, France.

J. Maslin, Médecin en chef, spécialiste des Hôpitaux.

Service de biologie, Hôpital d'instruction des Armées Val-de-Grâce, 75998 Paris Armées, France.

H. Darie, Médecin en chef (CR), spécialiste des Hôpitaux, ancien chef de service.

Réseau Dermatrop, 20, avenue Aristide-Briand, 93160 Noisy-le-Grand, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Morand J.-J., Maslin J., Darie H. Manifestations cutanéomuqueuses des mycobactéries environnementales (dont *Mycobacterium ulcerans*). EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-365-A-10, 2005.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

