



HAL
open science

Adénites à mycobactéries non tuberculeuses chez l'enfant : à propos de 30 cas

Judith Meyroune

► **To cite this version:**

Judith Meyroune. Adénites à mycobactéries non tuberculeuses chez l'enfant : à propos de 30 cas. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01096520

HAL Id: dumas-01096520

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01096520>

Submitted on 17 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N° 148

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Discipline : MEDECINE GENERALE

présentée et soutenue publiquement

par **Judith MEYROUNE**

Née le 28 avril 1985 à MIGENNES

le 15 décembre 2014

ADENITES à MYCOBACTERIES NON TUBERCULEUSES CHEZ L'ENFANT :

A PROPOS de 30 CAS

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE

Rapporteur

Madame le Docteur Olivia PEUCHANT

Jury

Monsieur le Professeur Philippe MORLAT

Président

Monsieur le Professeur Yves PEREL

Juge

Monsieur le Professeur Michael FAYON

Juge

Madame le Docteur Magali MARRO

Juge

Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE

Juge

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Philippe MORLAT,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses,
Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux.

*Vous me faites l'honneur et le plaisir de juger et de présider cette thèse.
Mon expérience dans votre service a été un moment clé de mon internat et marquera ma vie
de médecin. Je n'oublierai pas ce que j'y ai appris tant sur le plan médical qu'humain.
Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon admiration.*

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Yves PEREL,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Responsable de l'Unité d'hématologie pédiatrique,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

*Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en suis très reconnaissante.
Veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'expression de ma haute considération.*

A Monsieur le Professeur Michael FAYON,
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Responsable de l'Unité de pneumologie pédiatrique,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

A Madame le Docteur Magali MARRO
Praticien Hospitalier, chirurgien ORL,
Responsable de l'Unité de Pédiatrie ORL,
Centre François-Xavier Michelet, CHU de Bordeaux.

*Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Votre angle de vision sera très intéressant.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.*

Au directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Jean SARLANGUE,
Praticien Hospitalier,
Responsable de l'Unité de Néonatalogie,
Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux.

Vous m'avez fait confiance en acceptant de diriger cette thèse.

Ce travail m'a passionnée et m'a énormément appris.

Je vous remercie de votre disponibilité, de vos conseils et de votre rigueur qui m'ont beaucoup inspirée.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère gratitude.

Au rapporteur de thèse,

Madame le Docteur Olivia PEUCHANT
Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de bactériologie,
Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux.

Je te remercie sincèrement de tout l'intérêt que tu as porté à ce travail mais aussi de ta disponibilité, de tes lumières et de tes relectures précises.

Sois assurée de toute ma reconnaissance et mon profond respect.

A ma famille

A mon grand-père, le Docteur Claude MEYROUNE,
*Je me rends compte maintenant que ni mon choix de métier, ni cette décision de venir en Aquitaine et d'avoir commencé en Dordogne ne sont des hasards,
A ton martyre qui ne me quittera jamais, à tes valeurs,
J'espère marcher dans tes pas.*

A mes parents,
*Pour leur soutien sans faille tout au long de ces études et de ma vie malgré mes sautes d'humeur, mon esprit manichéen et mes remarques parfois cinglantes,
Pour leurs attentions, leur aide matérielle et morale (je n'oublie pas les piles de linge sale et les déménagements), pour les relectures orthographiques de cette thèse également.
Mais aussi pour leur amour et les valeurs transmises que je ne renierai jamais. Je vous aime même si je ne vous le dis jamais.*

A ma sœur d'amour,
*à nos disputes d'enfance parfois musclées, au flambeau que tu as repris, et parce que même différentes, on n'est pas sœurs pour rien.
Je t'admire tu sais.*

Aux grands-parents BOURGOIN,
*J'aurais tellement aimé que vous soyez là aujourd'hui mais c'est tout comme.
Merci pour ces merveilleuses vacances de petite-fille et votre soutien permanent.
J'espère que vous serez fiers de moi.*

A ma grand-mère MEYROUNE,
dont je ne me lasserai jamais des discussions passionnantes, je sais que tu seras avec moi par la pensée.

A mes grandes-tantes incontournables Mimi et Françoise,

A mes oncle et tantes Maïco, Guy, Nathalie, *pour les restos et les découvertes parisiennes de mon enfance, pour tous ces souvenirs,*
A Christian et Pussy.

A ma tante, le Docteur Anne-Marie MEYROUNE,
pour tes attentions délicates, ton soutien et nos staffs.

A ma tante et mon oncle Josette et Jean-Louis, *pour votre présence même à distance et votre soutien depuis toujours.*

A Marc et Monique, *pour vos encouragements tout au long de ces études, et votre venue.*

A mes cousins-cousine, David, Stéphane, Guillaume, Antoine, Estelle,

Aux familles CAO et SORIANO,

A Fred BLANCHARD, *qui m'a été d'une grande aide en Périgord. Ma clio tient toujours!*

A mes plus vieilles amies, Sara et Cindy, les meilleures ennemies,
Cindy, *pour ton amitié fidèle et précieuse et tout ce qu'on a partagé d'année en année,*
Ma Sara, *le théâtre, la Tunisie, les cinés, le concours de la Résistance, tellement de souvenirs entremêlés,*
et à leurs familles KIEHL et KERFA qui m'ont toujours soutenue.

Aux LEROY, *qui ont toujours cru en moi, et qui sont toujours présents.*

A la familia Marie, Flo et Lolo, *nos liens sont indéfectibles.*

A mon fabuleux IFMSA exchange program en Հայաստան, qui a fait de l'été 2007 l'un de mes meilleurs souvenirs, à notre merveilleuse équipe from all over the world, *aux French girls Julie and Charlotte, to the Egyptian boys, to Saar, to Martha, Lilit et Armine jans, to the Ghazaryan family, շնորհակալություն !*

أم آل دنيا l'Egypte A

To Nazmi, *my bro, and the NAGI-SAWERAS family.*

To Karim, *for our long conversations, because you are so important.*

A Mido, from Cairo to Heidelberg, from Luxor to Amsterdam, from Paris to Krakow, I wouldn't manage without your everyday support.

أتمنى دائما ان تظل رؤوسنا دائما تحت نفس النجم.
حفظت لي
أنت عمري

A Dijon,

où l'aventure a commencé, à sa chouette qui a exaucé beaucoup de mes souhaits,

A mon équipe de la P1, qui m'a même rendu cette étape agréable,

A Laurence, je n'aurai pas survécu à cette année sans nos coups de fil quotidiens, même prise dans le tourbillon de la vie, tu es toujours aussi présente,

A Jennifer, du lycée aux quais de gare, à nos deux valises rouges jumelles et à ces deux vestes en daim, résultats d'une fièvre acheteuse post-partiels,

A Elisa, car même en ne se voyant qu'une fois par an, c'est comme si on s'était quittées hier, je pense à toi si souvent,

A Jessica et Fabien.

A mes dijonnaises préférées, car même l'éclatement géographique post ECN n'a rien changé,

A Pauline, pour ta présence infailible et nos virées hollandaise ou réunionnaise,

A Violaine, pour nos conversations téléphoniques psychanalytiques, pour nos cours d'anglais my English friend et tous ces autres moments partagés,

A nos retrouvailles d'Est en Ouest à toutes les 3 et à cette amitié si précieuse,

A ma petite Cécilette que je ne vois pas assez, de ces tutos de physio à nos choré endiablées, et à ton parfait kit de la squatteuse qui a toujours été le bienvenu au 3, rue des Forges.

Aux habituées des apéros libertaires du Vieux Léon, et à ces autres lieux mythiques de l'externat que sont l'Eldo et le Chat Noir.

Aux médecins dijonnais *qui auront marqué mon externat et m'auront transmis le feu sacré, et en particulier au Pr SOLARY qui m'a illuminée, au Pr CHAVANET dont je ressors la phrase à chaque varicelle (le traitement? mais c'est de couper les ongles!), au Dr SCHAEFFER mon héros, et surtout au Dr Sofia DA SILVA pour son humanité.*

A ces co-externes, amis, copains, potes, perdus de vue par la force des choses et du temps mais qui font toujours partie de moi, à ces événements partagés et anecdotes auxquels je pense souvent.

A Delphine, à Clément.

A toutes ces villes d'Aquitaine, que j'ai découvertes tous les 6 mois,

Aux périgourdins,

Aux filles du 1er étage,

A toi ma Flo, *ma première co-interne. Débuter à tes côtés a été un réconfort et une joie, la preuve, je ne t'ai plus lâchée. A nos interrogations existentielles (1L ou 1,5L? NaCl ou G5 %? ah non, PG5 %!), à notre duo de "pleureuses", à nos soirées on the dance floor et à tout ce qui a suivi et suivra,*

A Marie, *car d'un regard, je comprends trop ce que tu penses, et parce que je sais que c'est réciproque. Parce que le vrai diamant brut, c'est toi et pas Diam's! Et parce que notre amitié est capitale,*

A Anne-Laure, *à notre correspondance épistolaire, à tout ce que nous partageons, en espérant te voir plus souvent dans le 64,*

A ce pauvre Khaled, *qui a dû subir nos longs debriefs devant sa porte...*

A l'équipe du 2ème étage,

A Laurent, *mon fidèle salséro, parce que nos rendez-vous du mardi soir sont bien plus importants qu'un cours de salsa, tu es comme mon frère, tu le sais,*

A Marielle, *car tu es bien plus que l'emblématique DJ Birguitte, merci pour l'écoute attentive que tu me portes, big up pour ta p'tite Corsa!*

A Dorothee, *car te retrouver au self de St-André, c'était parfait, pour toutes ces discussions, et parce que faire ces aller-retour bordelais pour cette thèse a permis de souder cette amitié,*

A Hélo, *dont le calme et la détermination m'impressionneront toujours, à ces fou-rires aussi, contente de te retrouver,*

A Yannou, *le papa, réconfortant en toute circonstance,*

A Ben, *mon sauveur des pistes noires, je ne l'oublierai pas!*

A Antoine, *pour tes déhanchés en soirée et la redécoration de ma voiture ;)*

A Charles, *parce que j'espère encore te faire rire sur des pas de danse,*

A Mathias, *parce que tu as depuis très longtemps dépassé l'étape " c'est le mec de ma copine ", parce que je peux toujours compter sur toi et que je sais que tu ne me brûleras pas. Je fais même des efforts avec les chats ;)*

A Farid, *pour ton dynamisme et ta bonne humeur,*

A Hélène, *car, même si les cours à Bayonne n'étaient pas mal, c'était toi la meilleure découverte,*

et à Bertrand, *la crème des crèmes. Je ne compte pas vous lâcher de si tôt.*

Aux hispano-basquo-landais Maylis, Nicolas, Anne-Sophie et Pedro, et à nos petites escapades,

A mes co-internes, car j'ai été chanceuse à chaque stage,

*A mon binôme Ben Gibert sans qui ce CHU aurait été plus compliqué,
A Marie B. ma psychiatre préférée, pour ton aide précieuse et ces mythiques soirées SECOP,
à Kevin, car je me rappellerai toujours de tes chansons préférées de fin de soirée,
Au gang of pedia palois,
Gégé, parce que le loto de la coloc de dernière minute a été gagnant! Parce que tu es bien plus que la meilleure des coloc, pour nos soirées télé, nos virées biarrottes ou parisiennes et nos retrouvailles basques,
Charlotte et ta force que j'admire tant, et parce que je sais que tu répondras toujours présente,
Adeline, pour tous ces moments de complicité et de connivence autour d'un thé, mon ptit!
Mathilde, car ta bonne humeur est communicative et salvatrice!
Céline, pour tes conseils avisés.*

A mes chefs de ma vie d'interne,

A Khaled MACHANE, qui a été un parfait premier maître, si tu savais que j'entends encore souvent dans ma tête tes "allez Meyroune!" A Merrhi CHEBBO, dont la légendaire bonne humeur a éclairé ce stage parfois noir de gastro,

A MAV, qui a été la plus extraordinaire des chefs de clinique, 22 forever. Au Pr BONNET et au Dr LACOSTE,

A la grande équipe des urgences de Dax même si je ne suis pas une urgentiste dans l'âme, avec une mention spéciale à Philippe MOREL pour notre aventure à travers le feu et à ma petite crise de larmes qui t'a déconcerté,

A mes deux pères de la médecine générale, les Docteurs MERLY et LAMAIGNERE, Miguel et Migueline, pour ces six mois qui sont bien plus qu'un simple stage, et à cette merveilleuse équipe du cabinet médical de Seignosse.

*Aux pédiatres de Pau, qui m'ont transmis contre toute attente l'amour de la pédiatrie.
A Caroline LAFFORT qui a été mon idole. Et une mention particulière à Nadia FIRAH, pour son aide précieuse dans cette thèse.*

*A mes 3 drôles de dames du DIM, Anabelle, Noémie et Catherine, qui arpentent courageusement les chemins de Charles Perrens,
Un énorme merci à Dr SARLANGUE junior pour ce sacré coup de pouce,
A l'équipe du SECOP qui a confirmé mon gout pour la psy.*

Aux "IDE",

Car, même si les relations médecins/infirmier(e)s peuvent être électriques, on ne serait rien sans vous.

A Sylvie, Aurélie, Marie-Noëlle et Astrid pour leur accompagnement dans mes premiers pas d'interne,

à Mme Flo, la meilleure infirmière-maman du monde, à Aby, qui est bien plus qu'une collègue et que je retrouverai toujours,

à Elisa, car même si je ne suis pas une passionnée des EHPAD, mes visites à la tienne ont toujours été un plaisir,

à Mélanie, la plus impressionnante des puer,

à l'équipe déjantée des secopathes (Vincent, Jérém, Dany, Clément, Anne-Marie, Julien et les autres).

Aux aides-soignant(e)s et aux auxiliaires de puériculture,

Aux oubliés de l'hôpital, brancardiers, secrétaires et ASH,

A ces autres médecins capitaux depuis l'enfance, Pierrette et Philippe BONNARDOT, Pascal VINCENT et Maamar KERFA,

A ces médecins qui m'ont fait confiance et qui ont permis que mes premiers pas de remplaçante se fassent sereinement. A l'accueil toujours chaleureux des GARAT qui rend les week-ends de garde basques agréables,

A l'équipe d'Euskadi Senegal qui m'a permis de m'initier à la médecine humanitaire.

Aux pédiatres et secrétaires des services de pédiatrie des hôpitaux d'Aquitaine et de Cognac, dont l'aide a été capitale pour cette thèse,

A la malédiction de la médecine, parce qu'être médecin, ce n'est pas seulement ce qu'on fait, c'est ce qu'on est,

Aux patients d'ici ou d'ailleurs, qui sont quand même le but de tout cela...

*Et à mon ordinateur, qui ne m'aura pas planté pendant cette thèse!
(sans oublier Dr Quinn, femme médecin)*

TABLE DES MATIERES

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	17
<i>INTRODUCTION</i>	19
<i>Chapitre 1 LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES :</i>	
<i>RAPPELS BACTERIOLOGIQUES</i>	21
I. GENERALITES	22
A. Taxonomie	22
B. Classification	22
C. Historique	25
D. Physiopathologie, histoire naturelle	26
E. Pouvoir pathogène	27
F. Relations des MNT avec le BK et le BCG	28
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	29
A. Diagnostic bactériologique	29
1) Méthodes classiques	29
a) <i>Examen direct et coloration</i>	29
b) <i>Culture</i>	29
c) <i>Antibiogramme</i>	31
2) Techniques modernes.....	31
a) <i>Détection génomique</i>	31
b) <i>Méthodes génotypiques</i>	32
3) Pas de place pour la sérologie	32
4) Tests cutanés par IDR.....	33
B. Interprétation des résultats	33
1) Contamination	33
2) Colonisation.....	34
3) Infection.....	35
<i>Chapitre 2 EPIDEMIOLOGIE</i>	36
I. RESERVOIRS	37
II. MODE DE CONTAMINATION	38
III. INCIDENCES DES INFECTIONS A MNT	39

A.	Epidémiologie dans le monde.....	39
1)	Augmentation récente des infections à MNT	39
2)	Variations saisonnières et géographiques.....	40
3)	Poids des mycobactérioses	41
a)	<i>Asie</i>	41
b)	<i>Océanie</i>	42
c)	<i>Amériques</i>	45
d)	<i>Suisse</i>	45
B.	Impact des politiques vaccinales relatives au BCG.....	45
1)	Un vaccin : le BCG.....	45
2)	Une stratégie vaccinale non uniforme	47
3)	Influence du BCG sur les mycobactérioses	49
a)	<i>En Suède</i>	49
b)	<i>En République Tchèque</i>	51
c)	<i>En Finlande</i>	51
d)	<i>Place des mycobactérioses</i>	52
C.	Epidémiologie en France	54
1)	Généralités.....	54
2)	Prévisions	54

Chapitre 3 ADENITES A MYCOBACTERIES ATYPIQUES :

DE LA CLINIQUE A LA THERAPEUTIQUE..... 56

I. ASPECTS CLINIQUES 57

A. Infections à mycobactéries atypiques : les mycobactérioses..... 57

1) Généralités..... 57

2) Chez l'enfant..... 57

B. L'adénite : le tableau majoritaire chez l'enfant 58

1) Sémiologie..... 58

2) Données démographiques..... 59

3) Evolution, complications..... 60

II. UNE DEMARCHE LONGUE ET INCERTAINE 61

A. Suspicion diagnostique: un faisceau d'arguments 61

1) Critères cliniques..... 61

2) Les outils du diagnostic différentiel 62

a) *Causes tumorales*..... 62

b) <i>Sérologies virales, bactériennes et parasitaires</i>	62
c) <i>Eliminer une tuberculose ganglionnaire</i>	63
d) <i>Place des tests cutanés</i>	63
3) Délai diagnostique.....	65
B. Diagnostic histologique.....	65
C. Le diagnostic de certitude est bactériologique.....	66
1) Techniques de prélèvements, place de la ponction à l'aiguille.....	66
2) Identification à l'échelle espèce.....	66
3) Limites.....	67
D. Imagerie.....	67
III. LES INTERROGATIONS THERAPEUTIQUES.....	68
A. Traitement chirurgical.....	68
1) Techniques.....	68
a) <i>Incision-drainage : les risques</i>	68
b) <i>Place du curetage</i>	68
c) <i>Exérèse chirurgicale large : le " gold-standard "</i>	69
2) Complications.....	69
B. Traitement antibiotique.....	70
1) Place du traitement médical.....	70
2) Molécules.....	70
C. Abstention thérapeutique.....	72
 Chapitre 4 ETUDE PERSONNELLE.....	74
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	75
II. MATERIELS ET METHODES.....	75
A. Type d'étude.....	75
B. Critères d'inclusion.....	75
C. Réalisation.....	76
D. Recueil des données.....	76
E. Analyse.....	77
III. RESULTATS.....	78
A. Caractéristiques de la population.....	78
B. Répartition dans le temps.....	78
C. Caractéristiques cliniques.....	79
D. Statut vaccinal BCG.....	81

E. Biologie	81
F. Anatomopathologie	82
G. Prise en charge diagnostique	82
H. Prise en charge thérapeutique	84
1) Prise en charge chirurgicale.....	84
a) <i>Exérèse large</i>	84
b) <i>Incision-drainage-curetage</i>	85
2) Antibiothérapie.....	85
a) <i>Molécules utilisées</i>	85
b) <i>Schéma thérapeutique</i>	87
I. Evolution	89
 Chapitre 5 DISCUSSION	98
I. ANALYSE DESCRIPTIVE	99
A. Population.....	99
B. Présentation clinique.....	100
C. Difficultés diagnostiques	101
1) Bactériologie	101
2) Anatomopathologie	103
3) Lenteur du diagnostic	103
4) Méthodes diagnostiques	104
D. Prise en charge thérapeutique	105
II. INFLUENCE DU BCG.....	109
A. Politique vaccinale BCG en France.....	109
B. La majorité des cas survient après 2007	109
C. Comparaison de nos résultats aux prévisions de la santé publique	110
1) Les chiffres	110
2) Limites de l'étude.....	111
D. Un seul enfant vacciné par le BCG	112
E. Protection croisée du BCG	113
 CONCLUSION.....	115
BIBLIOGRAPHIE.....	116
ANNEXES	124
SERMENT MEDICAL	127

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

ATS : American Thoracic Society

BAAR : Bacille Acido-alcool Résistant

BCG : Bacille de Calmette-Guérin

BK : Bacille de Koch

CHG : Centre Hospitalier Général

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

cm : centimètres

CMV : Cyto-Mégalo Virus

CRP : C réactive Protéine

EBV : Epstein-Barr Virus

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

IDR : intradermo-réaction

IF γ : interféron gamma

IL-12 : interleukine 12

INH : Isoniazide

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAC : *Mycobacterium Avium Complex* (complexe regroupant *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*)

mm : millimètres

MNT : Mycobactéries Non Tuberculeuses

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEV : Programme Elargi de Vaccination Infantile

RICAI : Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Humaine

TAP : Thoraco-Abdomino-Pelvien

TDM : TomoDensitoMétrie

UICTMR : Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Abréviations dans les Tableaux

ATB : antibiotique

- amox. (amoxicilline)
- amox/clav. (amoxicilline/acide clavulanique)
- azithro. (azithromycine)
- clarithro. (clarithromycine)
- cotrimo. (cotrimoxazole)
- érytho. (érythromycine)
- josa. (josamycine)
- rifamp. (rifampicine)
- rova. (rovamycine)
- roxithro. (roxithromycine)

sem. : semaines

ATBT : antibiothérapie

ATBT anti-TB : Antibiothérapie Anti-Tuberculeuse

D : droite

DD : Délai Diagnostique

DO : Déclaration obligatoire

G : gauche

M. intracel. : *M. intracellulare*

INTRODUCTION

Les mycobactéries occupent une place particulière dans l'infectiologie mondiale et dans l'Histoire de la médecine. Elles sont responsables de ces deux pathologies graves, connues depuis l'Antiquité et non encore éradiquées, que sont la tuberculose et la lèpre.

La tuberculose est aujourd'hui la deuxième maladie infectieuse la plus létale après le SIDA, avec 1,3 million de morts en 2012, essentiellement dans les pays en voie de développement, et le principal problème actuel est la résistance croissante aux antituberculeux. La lèpre a nettement reculé ces dernières années grâce aux programmes de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) mais touchait encore 182 000 personnes dans le monde en 2012 (1).

A côté de *Mycobacterium tuberculosis* et de *Mycobacterium leprae*, on distingue un vaste groupe d'espèces mycobactériennes sous le nom de mycobactéries atypiques ou mycobactéries non tuberculeuses (2).

Elles peuvent être pathogènes et responsables d'infections diverses appelées mycobactérioses. Chez l'enfant, l'atteinte la plus fréquente est une adénite cervicale d'évolution chronique (3).

Les mycobactérioses semblent émerger dans le paysage infectieux mondial depuis une vingtaine d'années. Chez les enfants, on assiste à une augmentation des cas d'adénites à mycobactéries atypiques, en particulier dans des pays ayant arrêté la vaccination systématique antituberculeuse des nourrissons.

La France a modifié sa politique vaccinale vis-à-vis du BCG en 2007 ; la vaccination généralisée a été suspendue et relayée par une vaccination de groupes à risque (4). Des expertises de santé publique se basant sur l'exemple des pays d'Europe du Nord ayant abandonné le BCG bien avant la France, avaient estimé qu'un tel changement de stratégie vaccinale conduirait à une augmentation des cas de mycobactérioses chez l'enfant (5)(6).

En 2014, il n'y a pas de données françaises publiées à ce sujet.

Une thèse bordelaise présentée en 2006 avait décrit les mycobactérioses pédiatriques diagnostiquées au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Bordeaux sur les douze années précédentes. Six cas d'adénites avaient été retrouvés, et ce, chez des enfants non vaccinés par le BCG, malgré l'obligation vaccinale encore effective pendant cette période (7).

Qu'en est-il à présent, à 7 ans de l'arrêt du BCG généralisé? Assistons-nous à une émergence de cette pathologie, comme décrite dans d'autres pays voisins?

Comment se présentent ces adénites? Comment en faire le diagnostic et quel traitement peut-on proposer?

L'objet de notre étude est de faire un état des lieux de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des adénites à mycobactéries non tuberculeuses chez l'enfant en Aquitaine.

CHAPITRE 1

LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES :

RAPPELS BACTERIOLOGIQUES

I. GENERALITES

A. Taxonomie

Le genre *Mycobacterium* fait partie de l'ordre des Actinomycétales. C'est le seul genre de la famille des *Mycobacteriaceae*. Il regroupe de nombreuses espèces mycobactériennes (8).

Trois groupes peuvent être différenciés au sein des espèces mycobactériennes sur la base de critères cliniques :

- Le **complexe *Mycobacterium tuberculosis*** responsable de la tuberculose, comprenant les espèces *Mycobacterium tuberculosis* ou BK (Bacille de Koch), *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum* ainsi que le BCG (Bacille de Calmette-Guérin), espèce non pathogène.
- *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen) à l'origine de la lèpre humaine.
- Le groupe des **mycobactéries atypiques** ou encore **mycobactéries non tuberculeuses** qui compte, à ce jour, plus de 150 espèces (2).

B. Classification

Les mycobactéries atypiques sont, comme les autres espèces mycobactériennes, des bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dont la croissance est aérobie. Le qualificatif d'atypique a été retenu sur des propriétés les différenciant des mycobactéries responsables de la tuberculose et de la lèpre : des caractéristiques microbiologiques spécifiques, une résistance *in vitro* aux antituberculeux et un pouvoir pathogène différent (9).

Une première classification a été établie en 1959 par Runyon [**Annexe 1**]. Elle permettait de classer les mycobactéries atypiques en 4 groupes selon 2 critères : la vitesse de croissance des organismes (supérieure ou inférieure à 7 jours) et la pigmentation des colonies bactériennes. On pouvait distinguer des sous-groupes selon des caractéristiques enzymatiques (9)(10).

Cette classification microbiologique est toujours utilisée comme base diagnostique mais de nouvelles techniques génétiques modernes et de biologie moléculaire l'ont fait évoluer.

Les mycobactéries peuvent aussi être classées en trois catégories selon leur pathogénicité (8) (11) :

- Les espèces mycobactériennes **pathogènes stricts** pour les hommes et les animaux. Elles ne sont pas présentes dans l'environnement. Il s'agit des agents responsables de la tuberculose et de la lèpre.
- Les espèces mycobactériennes **potentiellement pathogènes**, présentes dans l'environnement. Elles peuvent devenir pathogènes pour l'homme et l'animal dans certaines circonstances comme l'immunodépression, ce qui a conduit à l'appellation de mycobactéries opportunistes (12). On en recense aujourd'hui une cinquantaine. On peut citer ici le complexe MAC (*Mycobacterium avium complex* regroupant *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*), le complexe *fortuitum* (*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* et *Mycobacterium abscessus*) ou encore *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium ulcerans* responsable de l'ulcère de Buruli et *Mycobacterium marinum*, agent du granulome des piscines.
- Les espèces mycobactériennes **non pathogènes**, présentes également dans l'environnement et considérées comme saprophytes. A titre d'exemple, on peut citer *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium flavescens*, etc.

Ces deux dernières catégories représentent les mycobactéries atypiques. Le qualificatif " atypique " avait été employé car les premières infections identifiées mimaient un tableau de tuberculose. Cependant, le bacille retrouvé appartenait au genre *Mycobacterium* sans être du complexe *Mycobacterium tuberculosis* (12).

Les mycobactéries atypiques peuvent être aussi classées selon leur habitat (Tableau I).

Tableau I : Classification des mycobactéries non tuberculeuses selon leur environnement, d'après Portaels (12)

Présence dans l'environnement	Espèces potentiellement pathogènes	Espèces non pathogènes
Environnement naturel	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. simiae</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. marinum</i>	<i>M. gordonae</i> <i>M. terrae</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. aurum</i> <i>M. gastri</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. thermoresistibile</i>
Environnement artificiel	<i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. avium</i> MAC	<i>M. gordonae</i>
Non (encore) trouvées dans l'environnement	<i>M. ulcerans</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. genavense</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. celatum</i>	<i>M. triviale</i>

Les mycobactéries atypiques ont été dénommées de plusieurs façons au fil des années (11) : mycobactéries anonymes, mycobactéries non classifiées puis mycobactéries opportunistes, mycobactéries paratuberculeuses, mycobactéries autres que tuberculosis, mycobactéries environnementales potentiellement pathogènes, etc. Le nom utilisé dans la littérature scientifique actuellement et qui paraît le plus adapté est celui de **mycobactéries non tuberculeuses (MNT)**. C'est celui que nous retiendrons par la suite.

Ainsi, plusieurs propriétés opposent les MNT aux bacilles responsables de la lèpre et de la tuberculose. La croissance de ces derniers est toujours lente, leur sensibilité *in vitro* aux anti-tuberculeux est fréquente et ce sont des pathogènes stricts.

C. Historique

Les mycobactéries atypiques sont connues depuis la découverte du bacille de Koch en 1882 (13). Elles ont cependant longtemps été négligées au profit de la recherche concernant la tuberculose et la lèpre et étaient considérées comme des bactéries saprophytes non pathogènes.

A partir des années 1940, un nouvel intérêt va leur être porté. Les progrès en microbiologie permettent d'identifier les mycobactéries atypiques comme responsables d'infections. Leur pouvoir potentiellement pathogène est envisagé par Runyon et Timpe en 1954. Elles sont d'abord identifiées comme à l'origine d'infections broncho-pulmonaires sur des terrains fragilisés par la tuberculose ou la silicose (14).

En 1959, on nomme « **mycobactérioses** » les infections causées par les mycobactéries non tuberculeuses. Ce nom est discutable car la tuberculose et la lèpre sont, au sens propre, des mycobactérioses. Cependant, son emploi actuel dans la littérature médicale désigne exclusivement les infections causées par les MNT.

Dans les années 1980, l'avènement du VIH-SIDA (Virus de l'Immunodéficience Humaine-Syndrome d'Immunodéficience Humaine) marque un tournant dans la recherche sur les MNT. L'immunodépression liée au SIDA est responsable d'infections opportunistes à mycobactérie : tuberculose mais aussi mycobactérioses. Dans les pays industrialisés, l'infection disséminée à MAC est l'infection opportuniste bactérienne la plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH au stade SIDA, en cas d'immunodépression cellulaire profonde (lymphocytes $CD4+ < 50/mm^3$) (12). Cependant, l'amélioration des traitements anti-rétroviraux a permis de réduire le nombre de mycobactérioses chez les patients atteints de SIDA en limitant la chute de l'immunité cellulaire.

De nos jours, les mycobactérioses sont de plus en plus diagnostiquées chez des sujets VIH négatifs, immunodéprimés pour une autre raison ou immunocompétents (14).

D. Physiopathologie, histoire naturelle

L'histoire naturelle de l'infection à MNT est mal connue. Elle dépend de l'immunité à médiation cellulaire (3).

Après pénétration dans l'organisme, les MNT sont phagocytées par les macrophages et les cellules dendritiques. Cette phagocytose va induire une sécrétion de l'interleukine 12 (IL-12), cytokine médiatrice. La fixation de l'IL-12 sur son récepteur à la surface des lymphocytes T et des cellules natural killers active la production d'interféron gamma (IFN γ). Celui-ci activera les lymphocytes et les macrophages, qui, en formant des granulomes, détruiront les MNT. De plus, l'IFN γ exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion d'IL-12. Ce phénomène est médié par la phosphorylation et la translocation vers le noyau de la molécule STAT 1 (3)(15).

L'immunité vis-à-vis des mycobactéries peu virulentes (MNT et BCG) est donc médiée par l'IFN γ . Les patients atteints d'un déficit acquis de l'immunité cellulaire, comme dans l'infection à VIH, ou ceux atteints d'un déficit génétique de production de l'IFN γ vont être plus susceptibles de développer une mycobactériose ou une BCG-ite disséminée. Les patients immunocompétents seront plutôt atteints d'infections localisées.

Casanova *et al.* ont décrit le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes. Il s'agit d'un déficit génétique à expression variée de la voie de l'IFN γ . Les patients atteints ont une susceptibilité accrue de développer des mycobactérioses plus ou moins sévères ou des infections à BCG. On retrouve aussi chez la moitié de ces patients une susceptibilité aux salmonelloses. Des formes familiales sont décrites, avec une transmission autosomique récessive principalement. Des déficits partiels ou complets de cinq gènes impliqués dans cette voie ont été identifiés comme responsables : gènes codant pour les deux sous-unités de l'IFN γ (IFN γ R1 et IFN γ R2), gènes codant pour deux sous-unités de l'IL-12 (IL-12R β 1, IL-12p40) et le gène codant pour le signal de transduction STAT 1. Des déficits complets des gènes codant pour les deux sous-unités du récepteur de l'IFN γ (IFN γ R1 et IFN γ R2) induisent des infections sévères, disséminées et précoces à MNT ou à BCG. Des déficits partiels de ces mêmes gènes, de celui codant pour STAT 1, mais aussi des déficits complets de gènes codant pour le récepteur de l'IL-12 sont responsables de formes moins sévères. Dans certains cas, un traitement spécifique par IFN γ peut être envisagé et associé aux thérapeutiques anti-mycobactériennes (15).

E. Pouvoir pathogène

Longtemps considérées comme uniquement saprophytes, les MNT ont à présent un pouvoir pathogène bien établi.

Les MNT peuvent devenir opportunistes en cas d'immunodépression générale (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur, corticothérapie, maladie systémique, etc.) mais aussi en cas d'immunodépression locale (lésions pulmonaires préexistantes comme la tuberculose, la silicose, la mucoviscidose, etc.) (14). Les mycobactérioses opportunistes les plus connues sont les infections disséminées à MAC chez les patients au stade SIDA ou les pneumopathies chez les patients atteints de mucoviscidose.

En dehors de tout contexte d'immunodépression, une infection est plus à même de se développer si l'espèce mycobactérienne est très pathogène et si sa charge bactérienne est très élevée (14).

Les MNT peuvent également développer leur pouvoir pathogène chez l'hôte immunocompétent en cas d'introduction accidentelle chez celui-ci. Cette introduction peut se faire par contact direct par voie transcutanée. On peut citer ici à titre d'exemple l'ulcère de Buruli, ulcère délabrant à l'origine de handicaps fonctionnels majeurs rencontré en zone tropicale dont l'agent causal est *M. ulcerans*. Le mode de contamination suspecté est une lésion cutanée traumatique en contact avec le réservoir de *M. ulcerans* qui est aquatique. Des hôtes marins intermédiaires et des vecteurs comme les punaises d'eau ont été évoqués (16). Le granulome des piscines se développe selon le même modèle. On le rencontre dans les pays tempérés. L'agent responsable est *M. marinum* qui vit dans les eaux de piscine ou d'aquarium. Il pénètre chez l'individu par contact entre une plaie cutanée et l'eau contaminée et est à l'origine de lésions papulo-nodulaires violacées à risque d'ulcération, de nécrose et de suppuration, pouvant atteindre les tissus mous profonds, les tendons et les os (14).

Cette introduction accidentelle peut aussi être d'origine iatrogène, notamment lors d'examens endoscopiques ou de chirurgie avec pose de matériel. Une clinique parisienne a été le siège d'une épidémie nosocomiale d'infections ostéo-articulaires à *M. xenopi* dans les années 90. La source de contamination était le rinçage à l'eau du robinet des instruments de nucléotomie percutanée ou d'arthroscopie utilisés lors de chirurgies discales. Cinquante-huit patients opérés entre 1988 et 1993 ont été atteints de spondylodiscites à *M. xenopi* (17).

Enfin, nous avons vu que le développement des mycobactérioses est favorisé chez les sujets présentant un déficit génétique immunitaire de la voie de l'IFN γ .

Les mycobactérioses peuvent être asymptomatiques mais ne semblent pas être à l'origine d'infections latentes ni de réactivations comme la tuberculose (3).

F. Relations des MNT avec le BK et le BCG

Plusieurs éléments laissent supposer que les mycobactéries tuberculeuses, non tuberculeuses et le bacille de Calmette-Guérin interagissent entre eux. Ces réactions croisées ont des conséquences en clinique.

In vitro, les MNT ont un effet " BCG-like " : elles ont un effet protecteur vis-à-vis de l'infection par le BK (13). Cependant, cette protection n'est pas suffisante pour se prémunir de la tuberculose (18).

De même, un contact préalable de l'individu avec les MNT environnementales semble conférer un certain niveau de protection contre le BCG. Dans une étude de laboratoire, Brandt *et al.* ont montré que la multiplication du BCG était inhibée et la réponse immunitaire spécifique diminuée chez des souris sensibilisées aux MNT (18). Le BCG était dans ces cas moins efficace que chez des souris naïves de toute exposition à ces MNT. En effet, l'efficacité du BCG est plus grande chez les nouveau-nés non encore en contact avec les mycobactéries environnementales.

Dans les pays tropicaux, où les MNT sont largement retrouvées dans l'environnement, les réponses aux IDR (Intra-Dermo Réaction) à la tuberculine sont faibles après une vaccination par le BCG et l'efficacité de celui-ci moindre. A l'opposé, dans les pays où les individus sont moins exposés aux MNT, comme en Europe, les IDR sont plus positives et le BCG plus efficace (18) (19).

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A. Diagnostic bactériologique

Le diagnostic de certitude d'une mycobactériose est biologique. Malheureusement, celui-ci est long et fastidieux. Toutes infections mycobactériennes confondues, le diagnostic bactériologique n'est positif que dans 50 % des cas chez l'adulte et 30 % des cas chez l'enfant (20).

1) Méthodes classiques

Le diagnostic bactériologique comprend obligatoirement un examen direct et une culture.

a) Examen direct et coloration

Le prélèvement est étalé sur une lame pour être observé au microscope afin de distinguer à l'œil nu la présence de bacilles et d'en estimer le nombre. Il doit préalablement être coloré pour attester du caractère acido-alcool résistant des bacilles (8).

La coloration la plus utilisée est celle de **Ziehl-Neelsen** et comporte 4 étapes : coloration à la fuchsine phéniquée, à l'acide sulfurique, à l'éthanol absolu puis au bleu de méthylène, en rinçant à l'eau distillée entre chaque étape. Les mycobactéries apparaîtront roses sur fond bleu.

L'autre coloration possible est celle à l'**auramine** qui utilise le méthanol, l'auramine, l'alcool-acide et le rouge de thiazine. Ici, les mycobactéries seront vues vertes fluorescentes (21).

Il n'est pas possible de faire de distinction d'espèce à l'examen direct. Celui-ci ne pourra qu'affirmer la présence de BAAR.

b) Culture

Quel que soit le résultat de l'examen direct, le prélèvement suspect d'infection mycobactérienne sera systématiquement mis en culture. Il s'agit de l'étape la plus longue. Selon les espèces, les MNT croissent à des vitesses et à des températures différentes. Les temps de croissance sont très longs. *M. tuberculosis* pousse en 2 à 4 semaines. Pour ce qui est

des MNT, celles à croissance rapide sont identifiées en moins de 7 jours mais celles à croissance lente n'apparaîtront pas avant 3 à 4 semaines. Les colonies de certaines espèces mettent même 8 à 12 semaines à se développer (14).

- Milieux solides

Les prélèvements sont ensemencés en milieux solides. Les plus connus et répandus sont les **milieux de Lowenstein-Jensen et Coletsos**.

- Milieux liquides (20)

- **Détection radiométrique** : c'est une méthode de détection de la croissance des MNT par le carbone 14 : le CO₂ expiré marqué est mesuré. Elle est rapide (environ 2 semaines) mais coûteuse, et n'est donc réalisée que par quelques laboratoires.
- **Détection non-radiométrique** : la croissance des MNT peut être détectée par le biais d'un marqueur émettant une fluorescence dont l'intensité dépend du nombre de colonies (méthode MGIT) ou par le biais d'un indicateur coloré (méthode MB/Bact T). La méthode MB Check utilise un système diphasique solide et liquide avec une atmosphère riche en CO₂.

- Identification

Afin d'identifier les mycobactéries, différentes méthodes coexistent :

- **La méthode phénotypique** : il s'agit de l'analyse de caractères structuraux et de propriétés biochimiques se basant sur la classification de Runyon. Le temps de croissance, la morphologie et la pigmentation des colonies sont analysés. Trois tests biochimiques sont réalisés : la recherche d'une activité catalasique, le test à la niacine et l'étude de la sensibilité à l'acide para-aminosalicylique. Cette méthode est toujours utilisée mais s'avère insuffisante, seule, pour l'identification complète et précise des espèces mycobactériennes (3) (21).
- **L'étude des acides mycoliques** : ces lipides composent la paroi des mycobactéries. Leur caractérisation par chromatographie liquide de haute performance ou technique HPLC (High Performance Liquid Chromatography) permet une identification

d'espèce. Cette méthode n'est cependant pas assez développée, très onéreuse et nécessite plus de relations inter-laboratoires (21).

c) *Antibiogramme*

Le second temps de la culture est l'antibiogramme (3). Les MNT ne sont pas toutes sensibles *in vitro* aux antibiotiques anti-mycobactériens et il n'y a pas toujours de corrélation entre une éventuelle sensibilité *in vitro* et la réponse clinique à l'antibiotique testé. Par exemple, les espèces *M. kansasii*, *M. marinum* et *M. fortuitum* sont sensibles *in vitro* à plusieurs antibiotiques. Quand ceux-ci sont utilisés en pratique clinique, la réponse thérapeutique suit l'antibiogramme. A l'inverse, le complexe MAC n'est que peu sensible *in vitro* aux antimycobactériens. Néanmoins en clinique, les macrolides sont efficaces sur plusieurs mycobactérioses à MAC.

2) **Techniques modernes**

La biologie moléculaire a permis des progrès considérables dans l'identification des MNT et la découverte de nouvelles espèces.

a) *Détection génomique*

Le principe repose sur l'amplification d'une séquence nucléotidique spécifique par réplication *in vitro* puis sa détection. Différentes techniques peuvent être utilisées pour l'amplification : la réaction en chaîne par la ligase, l'amplification par déplacement de brin, l'amplification isothermique d'ARN par un intermédiaire d'ADN. La plus répandue est la PCR (Polymerase Chain Reaction). Une fois amplifiée en plusieurs millions de copies, la séquence sera détectée par hybridation. Cette étape se fait parfois en même temps que l'amplification (PCR en temps réel) (8).

Ces techniques sont très rapides (quelques heures) car elles n'utilisent que des réactions enzymatiques sans attendre le développement des bacilles en culture. Elles se réalisent directement sur les prélèvements biologiques.

La PCR en temps réel s'est révélée plus sensible que la culture pour le diagnostic bactériologique d'adénites suspectes d'être d'origine mycobactérienne dans une étude hollandaise menée en 2004 (22). Sa sensibilité a été évaluée à 72 % et sa spécificité à 100 %.

Les cultures n'ont été positives que dans 41,8 % des cas. Cela fait de la PCR un outil très utilisé pour le diagnostic bactériologique dans les études portant sur les adénites à MNT.

b) Méthodes génotypiques

Ces techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier les MNT à partir des cultures en milieux solides ou liquides de façon plus précise que les méthodes phénotypiques (8).

- Sondes nucléiques

L'identification de certaines MNT (MAC, *M. goodii*) peut se faire par des sondes spécifiques par le biais de techniques d'hybridation. Les sondes repèrent des fragments polymorphes de séquence génique. La séquence ARN 16 S codant pour la protéine hsp65 contient des régions très conservées, communes à toutes les espèces et des régions variables. C'est une méthode très rapide (quelques heures) et coûteuse, utilisée seulement dans des laboratoires spécialisés (3) (20).

- Détection du polymorphisme de séquence

Certaines régions spécifiques sont amplifiées par PCR puis identifiées par hybridation sur support solide (région ADNr 23S pour la méthode *GénoType Mycobacterium*[®]).

- Détection par séquençage

Le gène hsp65 code pour une protéine de choc thermique universelle. Son séquençage qui sera comparé aux séquences d'une banque de données disponible sur internet permettra l'identification de nombreuses MNT.

3) Pas de place pour la sérologie

Les tests sérologiques ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic des mycobactérioses, comme pour la tuberculose et la lèpre (20).

4) Tests cutanés par IDR

La réalisation d'une IDR à la tuberculine peut être un élément intéressant dans le diagnostic d'une mycobactériose. La tuberculine est un mélange de 200 antigènes mycobactériens. Ce test peut donc s'avérer significatif en cas de mycobactériose et en dehors de toute tuberculose. Cependant, son interprétation reste délicate et dépendante de facteurs exogènes (contact avec les MNT environnementales, réactions croisées entre antigènes mycobactériens, incidence des mycobactérioses et de la tuberculose) et endogènes (vaccination BCG préalable, antécédents d'infections mycobactériennes, tuberculeuses ou non). Il ne consiste qu'en un élément rapide d'orientation diagnostique (23)(24).

Des tests cutanés spécifiques de quelques MNT (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*) ont été disponibles. Ils étaient beaucoup plus spécifiques mais les mêmes limites que celles de l'IDR à la tuberculine pouvaient leur être opposées. Leur commercialisation a été arrêtée.

A l'inverse de l'IDR à la tuberculine, le test sanguin Quantiféron® est spécifique de *M. tuberculosis* et sera négatif en cas d'infection à MNT (14).

B. Interprétation des résultats

Un diagnostic bactériologique positif pour une MNT est à interpréter avec précaution. Quand l'isolement du bacille de Koch ou du bacille de Hansen signifie toujours infection, l'identification d'une MNT dans un prélèvement doit faire envisager différentes situations (12). Cette démarche nécessite une collaboration étroite entre clinicien et bactériologiste.

1) Contamination

En présence d'une culture positive à MNT, il faut envisager un résultat faussement positif par contamination du prélèvement. Les MNT étant des bactéries environnementales, les prélèvements leur sont ainsi exposés facilement. La source est généralement hydrique. Les MNT sont aussi des bactéries très résistantes dans l'environnement. Elles ont une résistance naturelle aux antibiotiques et à beaucoup de produits désinfectants.

Cette contamination peut survenir à différentes étapes (25) :

- Lors de la **réalisation du prélèvement** : l'utilisation de solutions aqueuses et de l'eau du robinet sont en cause (rinçage des endoscopes, produits utilisés au cours des bronchoscopies, utilisation d'eau du robinet pour les tubages gastriques, etc.
- A la **lecture du frottis** : des MNT peuvent contaminer les échantillons pendant la coloration (eau de rinçage entre les différentes étapes, produits de coloration eux-mêmes, etc.) Cependant, ces premiers résultats ne se confirmeront pas en culture.
- A la **mise en culture** : transfert de flacons à flacons malgré un matériel stérilisé, utilisation de solution antimicrobienne contaminée pour éliminer la flore bactérienne, etc.

Si, dans un même laboratoire, une même MNT est isolée sur plusieurs prélèvements pendant la même période, il s'agit d'un argument fort évoquant un problème de contamination.

2) Colonisation

Un prélèvement positif peut aussi être le fruit d'une colonisation ; il s'agit de la présence chez l'individu d'une MNT, sans qu'il y ait de signes d'infection. C'est une pseudo-infection (12).

Les mécanismes des colonisations peuvent être de deux types :

- **Colonisation directe à partir de l'environnement** : l'omniprésence des MNT dans l'environnement et leur contact permanent avec l'Homme vont leur permettre de coloniser directement la peau, les voies respiratoires supérieures par le biais d'aérosols d'eau contaminée et le tractus digestif par de l'eau ou des aliments. Les MNT deviendront la flore permanente ou intermittente d'un individu pourtant sain. On peut retrouver des MNT saprophytes, mais aussi potentiellement pathogènes. Par exemple, une colonisation des voies aériennes supérieures pourra être à l'origine d'expectorations positives sans que le sujet ne présente de signes cliniques ou radiologiques de mycobactériose (25).
- **Colonisation d'origine nosocomiale** : un individu peut être colonisé par des MNT à l'occasion d'examens complémentaires avec du matériel contaminé par des MNT de l'environnement. Cette colonisation pourra être à l'origine d'infection nosocomiale. Par

exemple, on a retrouvé *M. chelonae* comme agent responsable d'infections cutanées, disséminées et de péritonites chez des patients sous dialyse (25).

Les conséquences de la colonisation sont larges. Elles peuvent aller de la présence asymptomatique des MNT à de mini-épidémies nosocomiales.

3) Infection

Le diagnostic bactériologique de certitude d'une mycobactériose n'est donc pas aisé. Doivent s'associer aux données biologiques, une clinique et une épidémiologie cohérentes.

Les facteurs orientant vers une infection véritable sont :

- plusieurs prélèvements positifs chez le même individu ;
- l'isolement d'une espèce connue comme pathogène ;
- l'isolement d'une quantité importante ;
- le prélèvement d'un site stérile. Les échantillons provenant de sites ouverts tels que l'appareil respiratoire sont toujours plus délicats à interpréter.
- Une clinique cohérente.

A l'inverse, un prélèvement négatif n'exclut pas une mycobactériose active car nous avons vu que les cultures n'étaient positives que dans 50 % des cas.

CHAPITRE 2

EPIDEMIOLOGIE

I. RESERVOIRS

A la différence de la tuberculose et de la lèpre dont les réservoirs sont humains et animaux, les réservoirs des MNT sont environnementaux (25). Les MNT sont des micro-organismes ubiquitaires : elles sont largement distribuées dans des réservoirs environnementaux multiples.

Leur principal réservoir est **aquatique** : eau de mer, eau douce naturelle, mais surtout eau douce artificielle avec les piscines, l'eau des canalisations, etc. Les MNT se nourrissent des matières organiques présentes dans l'eau. Les autres réservoirs sont très vastes : sols, poussières, végétation, aliments (œufs, lait, viandes, etc.) et certains animaux (8).

La présence des MNT dans ces différents réservoirs varie selon des facteurs physico-chimiques comme la géologie des sols et des eaux (variations de pH, etc.), la température, la présence de chlore et de métaux lourds. Les MNT s'adaptent cependant très bien à toutes ces variations de milieux même si l'on note des différences entre les espèces.

Les MNT sont naturellement résistantes à beaucoup d'antibiotiques et de désinfectants et ne sont pas toujours sensibles au traitement des eaux par le chlore. Les MNT peuvent donc contaminer les réseaux de distribution d'eaux traitées, notamment dans les zones rendues stagnantes par le ralentissement des flux (26).

Le caractère environnemental ubiquitaire des MNT a des conséquences cliniques : les prélèvements à visée diagnostique peuvent être contaminés et un contact permanent avec l'homme favorise sa colonisation et le développement d'infections.

II. MODE DE CONTAMINATION

Les mycobactérioses sont des pathologies très probablement acquises à partir d'une exposition environnementale. Cependant, le mode de contamination exact n'est pas toujours clairement identifié et les MNT en cause n'ont pas toujours été isolées dans l'environnement.

Les modes de contamination identifiés sont les suivants (12)(26) :

- par **voie transcutanée directe** : plaie en contact avec de l'eau contaminée (*Mycobacterium marinum*, agent causal du granulome des piscines) ;
- par **voie transcutanée iatrogène** : matériel souillé, cathéters ;
- par **aérosols** d'eaux contaminées ;
- par **voie digestive** : ingestion d'aliments contaminés.

Le temps d'incubation d'une mycobactériose est inconnu. *In vitro*, il est de 2 à 8 semaines.

Il n'existe pas de transmission interhumaine et la transmission animaux-humains est accessoire (3). Une étude hollandaise a invalidé l'hypothèse établissant les oiseaux comme source de contamination chez des enfants présentant une lymphadénite cervicale à *M. avium*. En effet, il ne s'agissait pas de la même souche responsable de la " tuberculose aviaire " (bird tuberculosis) (27).

III. INCIDENCES DES INFECTIONS A MNT

A. Epidémiologie dans le monde

1) **Augmentation récente des infections à MNT**

Un rapport de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) de 2004 (6) concernant la place de la vaccination par le BCG dans le contrôle de la tuberculose indique que les mycobactérioses semblent être en augmentation depuis 1996. Existe-t-il réellement une émergence des mycobactérioses? Cette augmentation des incidences, à l'échelle mondiale, n'est-elle que le fruit du progrès des techniques d'identification?

En effet, les progrès en microbiologie, avec un meilleur isolement des mycobactéries, une identification d'espèce plus précise avec des techniques de biologie moléculaire par séquençage génique peuvent expliquer cette augmentation des incidences (3). Dans les années 1940-50, des tableaux pulmonaires étaient probablement diagnostiqués tuberculose par excès devant un examen direct retrouvant des BAAR, sans identification d'espèces (13). En 1997, l'American Thoracic Society recensait environ 50 mycobactéries atypiques (3). En 2007, leur nombre avait augmenté à 125 (2). L'intérêt général face aux MNT s'en est trouvé accru.

L'augmentation des cas de mycobactérioses est peut être également liée à une exposition plus fréquente aux réservoirs des MNT. Leurs sources sont environnementales, aquatique en particulier, et l'utilisation plus importante de douches avec aérosols, la thalassothérapie depuis ces dernières dizaines d'années augmentent les possibilités de contact avec l'homme (25).

Par ailleurs, dans beaucoup de pays développés, les incidences et prévalences des mycobactérioses sont plus importantes que celles de la tuberculose (2). L'immunité croisée entre mycobactéries permet d'expliquer ce phénomène : la diminution de l'exposition au BK liée au recul de la tuberculose dans ces pays a rendu les populations plus naïves vis-à-vis des mycobactéries et donc plus susceptibles d'être infectées par les MNT (28).

Enfin, l'utilisation de plus en plus fréquente de thérapeutiques immunosuppressives et le vieillissement de la population favorisent le développement de mycobactérioses opportunistes chez des sujets plus fragilisés (2)(3).

L'augmentation des mycobactérioses ne peut être clairement établie comme fait car l'épidémiologie et la pathogenèse de ces infections ne sont pas encore totalement élucidées (3). Ce ne sont pas des maladies à déclaration obligatoire et elles ne bénéficient pas des moyens de surveillance et d'étude engagés pour la tuberculose ou la lèpre. Les calculs d'incidence ne se basent généralement que sur les cas prouvés bactériologiquement et il est parfois difficile de différencier colonisation ou contamination d'une infection, autant de facteurs mésestimant les chiffres (2).

L'OMS a déclaré en 2004 les MNT comme pathogènes émergents dans l'eau mais il n'y a pas eu d'évaluation mondiale des mycobactérioses causées par les différentes espèces.

2) Variations saisonnières et géographiques

Il existerait une variation saisonnière d'une même mycobactériose au sein d'une même zone géographique. Une étude suédoise prospective de 2008 (29) montre une augmentation significative du nombre de cas de lymphadénites cervicales à *M. avium* chez l'enfant en avril et en octobre. Cette même étude retrouve une augmentation des incidences dans les régions à proximité d'une source aquatique (lacs, etc.) mais ne retrouve pas de variation d'incidence selon le climat au sein de la Suède.

Les études de Wolinsky (24) et Panesar (30) retrouvent également une majoration de cette même pathologie en hiver et au printemps sans établir de liens avec les infections saisonnières ORL et respiratoires. A l'inverse, l'étude prospective hollandaise menée par Haverkamp ne retrouve pas de variations saisonnières des mycobactérioses pendant la période étudiée (31).

Les MNT sont présentes dans le monde entier mais toutes les espèces ne vivent pas à toutes les latitudes. Comme leur développement est dépendant de critères climatiques et environnementaux, leur épidémiologie varie selon la géographie (25). Les MNT sont davantage retrouvées en zone tropicale et subtropicale que dans les pays de l'hémisphère Nord (13)(28). Par exemple, *M. ulcerans*, agent causal de l'ulcère de Buruli, est présent exclusivement en zone tropicale.

L'étude de Cassidy au sein de l'état américain d'Oregon retrouve une prévalence des mycobactérioses plus forte à l'ouest du territoire, zone plus urbaine avec un réseau d'eau plus développé (32). Les eaux stagnantes ou à flux interrompus des réseaux d'eau urbains seraient des lieux propices à la survie et à la multiplication des MNT (33).

L'étude japonaise de Tsukamura *et al.* retrouve des incidences de mycobactérioses plus élevées dans le Sud du pays (région chaude et industrielle) que dans le Nord (région froide et rurale) (34).

3) Poids des mycobactérioses

Selon l'OMS, l'incidence mondiale de la tuberculose était de 137/100 000 en 2009. Ce chiffre est en diminution et varie selon le niveau économique des pays (35). La prévalence de la lèpre, elle, était estimée à 0,46/10 000 (36).

Peu de données sont disponibles sur la distribution des mycobactérioses, en particulier dans les pays en voie de développement. L'American Thoracic Society rapporte des incidences entre 1 et 1,8/100 000 dans les pays développés (3). Elles semblent augmenter ces dernières années jusqu'à parfois dépasser celles de la tuberculose (Tableau II). *M. avium* est l'espèce retrouvée en première position, mais sa proportion et la place des autres MNT diffèrent selon les pays.

a) Asie

Au **Japon**, l'étude de Tsukamura *et al.* montre une relative stabilité des mycobactérioses pulmonaires pendant la période étudiée (1971-1984) alors que l'incidence de la tuberculose est décroissante mais reste plus importante. *M. avium* est responsable de 70 % des cas et *M. kansasii*, qui semble émerger depuis 1978, est retrouvé dans 25 % des cas (34).

A **Hong Kong**, les isolats de MNT ont été en nette augmentation en 1990. L'étude menée par Hosker *et al.* a montré que les mycobactérioses pulmonaires avérées ne représentaient que 16,7 % des isolats, la majorité des cultures étant des contaminations. La prévalence de cette pathologie était de 2/100 000 alors que celle de la tuberculose, bien qu'en régression, était de 53,4/100 000 (37).

A **Taiïwan**, malgré la nette augmentation d'incidence des mycobactérioses entre 2000 et 2008 (2,7 à 10,2/100 000), les chiffres restent inférieurs à ceux de la tuberculose. MAC était responsable de 30 % des mycobactérioses, puis venaient *M. abscessus* (17 %) et *M. fortuitum* (13 %) (38).

b) Océanie

L'étude **australienne** menée dans le Territoire du Nord par O'Brien D.P. *et al.* retrouve une augmentation de l'incidence des mycobactérioses de 3,1 à 4,4/100 000 entre 1989 et 1997. Les cas provenaient essentiellement de l'extrême Nord tropical de la région. Le complexe MAC était responsable de 78 % des cas. La tuberculose pulmonaire était cependant 5 fois supérieure aux mycobactérioses pulmonaires dans cette région, dont une grande partie de la population est aborigène et pauvre (28).

Les mycobactérioses pulmonaires sont aussi en augmentation dans l'état du Queensland en Australie avec des incidences respectives pour 1999 et 2005 de 2,2/100 000 et 3,25/100 000 (39).

En **Nouvelle-Zélande**, en 2004, l'incidence des mycobactérioses restait inférieure à celle de la tuberculose (1,92 versus 9/100 000). Le complexe MAC était responsable de 83 % des cas de mycobactérioses pulmonaires et de 88 % des cas d'adénites. Les MNT à croissance rapide arrivaient en deuxième position (*M. chelonae* et *M. abscessus*) (40).

Tableau II : Comparaison d'études d'incidence des mycobactérioses dans le monde. Mise en parallèle avec la tuberculose.[1]

Pays	Type d'étude	Période	Taille de la Population	Critères d'inclusion	Incidence moyenne mycobactérioses en globalité	Incidence moyenne mycobactérioses pulmonaires	Incidence moyenne adénites à MNT	Incidence tuberculose
Japon	nationale, prospective (34)	1971-1984	40 311 Patients	identification de mycobactérioses pulmonaires chez population hospitalisée pour suspicion de tuberculose		1,51+/-0,35 /100 000		80/100 000 (incidence moyenne)
Hong Kong	revue de cas, rétrospective (37)	1990	168 patients	cultures expectorations + critères ATS pour mycobactérioses pulmonaires		2/100 000		53,4/100 000
Australie (Territoire du Nord)	pro et rétrospective, descriptive (28)	1989-1997	58 patients	DO des mycobactérioses <u>pulmonaires</u> : critères ATS <u>adénites</u> : cultures +	3,9/100 000 (incluant patients VIH) 2,8/100 000 (VIH -)	2,1/100 000 (VIH -)	4 cas	- 40/100 000 en 1989 - 17/100 000 en 1997

Tableau II : Comparaison d'études d'incidence des mycobactérioses dans le monde. Mise en parallèle avec la tuberculose. [2]

Pays	Type d'étude	Période	Taille de la population	Critères d'inclusion	Incidence moyenne mycobactérioses en globalité	Incidence moyenne mycobactérioses pulmonaires	Incidence moyenne adénites à MNT	Incidence tuberculose
Etats-Unis (Etat d'Oregon)	cohorte, rétrospective (32)	2005-2006	527 patients	cultures + (laboratoires d'Oregon) <u>pulmonaires</u> : critères biologiques ATS <u>adénites</u> : culture + sur ponction ou biopsie	7,9/100 000	5,6/100 000	0,3/100 000	2,8/100 000 en 2005 2,2/100 000 en 2006
Taiwan	nationale (38)	2000-2008			5,61/100 000	4,32/100 000		
Nouvelle-Zélande	rétrospective, nationale (40)	2004	78 patients	cultures + (laboratoires de référence) <u>pulmonaires</u> : critères ATS	1,92/100 000	1,17/100 000	0,42/100 000	9/100 000

c) Amérique

Une étude menée au Massachusetts, **Etats-Unis**, a reporté une augmentation des isolats de MAC d'un facteur 5 entre 1972 et 1983 (prévalences respectives de 0,87/100 000 et 4,6/100 000). Il s'agit cependant de cultures positives non corrélées à des éléments cliniques (33).

La prévalence des mycobactérioses a été estimée à 1,78/100 000 aux USA en 1984 dans une large étude de surveillance nationale. MAC et *M. kansasii* représentaient respectivement 72 et 18,5 % des cas (41).

L'incidence des mycobactérioses a été estimée supérieure à celle de la tuberculose dans l'état d'Oregon aux USA (7,9/100 000 versus 2,2/100 000). Les chiffres de cette étude menée en 2005 et 2006 par Cassidy *et al.* sont plus élevés que dans d'autres études, ce qui peut être expliqué par une prise en compte des laboratoires privés et non seulement hospitaliers. De plus, les mycobactérioses pulmonaires n'ont été définies que sur des critères biologiques, bien que respectant les critères de l'American Thoracic Surgery, mais sans prise en compte de données clinico-radiologiques. Le complexe MAC est l'agent causal dans 74 % des cas, suivi par les MNT à croissance rapide (*M. abscessus* et *M. chelonae*) (32).

d) Suisse

En **Suisse**, une étude rétrospective a évalué que l'incidence des mycobactérioses avait plus que doublé entre 1983 et 1988 (incidences respectives de 0,4/100 000 et 0,9/100 000). L'incidence de la tuberculose avait diminué de 16,2/100 000 à 13,2/100 000 (42).

B. Impact des politiques vaccinales relatives au BCG

1) Un vaccin : le BCG

C'est en France, à l'institut Pasteur de Lille, qu'Albert Calmette, médecin bactériologiste, et Camille Guérin, vétérinaire, vont parvenir à élaborer, au début du XX^{ème} siècle, le premier vaccin contre la tuberculose qui reste aujourd'hui le vaccin le plus utilisé mondialement (6)(43). Après 20 ans de travaux, ils obtiennent la souche vaccinale qui sera

appelée de leurs noms BCG (Bacille de Calmette-Guérin) en inactivant pendant 13 ans *M. bovis* par 230 passages sur pommes de terre biliées (immergées dans la bile de bœuf) et glycélinées. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué.

La première vaccination a lieu en 1921, chez un nouveau-né dont la mère est tuberculeuse. La loi du 5 janvier 1950 instaure l'obligation vaccinale antituberculeuse pour tous les enfants avant 6 ans, et dès la naissance en cas de contage familial. La couverture vaccinale double à la fin des années 60. L'utilisation du BCG se développe dans le monde entier mais est accueillie avec plus ou moins de réserves (rejet aux USA, longtemps décrié avant d'être adopté au Royaume-Uni, bien adopté dans les pays scandinaves). Le BCG est inclus dans le Programme Elargi de Vaccination infantile (PEV) de l'OMS en 1974, permettant une couverture vaccinale de plus de 80 % dans les pays de forte endémie tuberculeuse. Aujourd'hui, l'OMS recommande la vaccination généralisée des nouveau-nés, dès que possible, dans les pays à forte prévalence tuberculeuse. Dans les pays à faible prévalence tuberculeuse, la vaccination est recommandée pour les nourrissons et les enfants à risque particulier d'exposition. C'est la position de la France depuis 2007.

Malgré les controverses tout au long du siècle et la difficile interprétation des résultats, l'efficacité du BCG, bien qu'incomplète, est aujourd'hui bien établie. Les 2 grandes méta-analyses de Rodrigues en 1993 (44) et Colditz (45) en 1994 estiment l'efficacité du BCG de 75 à 86 % contre les formes disséminées (méningite et miliaire) et de 51 à 55 % contre les formes pulmonaires. En France, trois études ont évalué le BCG protecteur à 55 % contre les formes pulmonaires et entre 87,5 et 91 % contre les méningites tuberculeuses (46)(47)(48). Le BCG n'a cependant presque pas d'efficacité sur la transmission de la maladie. Ce sont les améliorations des conditions d'hygiène et socio-économiques, le diagnostic précoce, le traitement des cas et le dépistage des cas-contacts qui permettent de limiter l'expansion de la tuberculose. L'effet protecteur du vaccin diminue avec le temps et semble durer une vingtaine d'années.

Le BCG aurait également un effet protecteur vis-à-vis de la lèpre (efficacité de 20 à 80 %) et de l'ulcère de Buruli.

Le vaccin a été administré initialement par voie orale. La voie sous-cutanée sera utilisée brièvement dans les années 1920 et rapidement abandonnée. Se développent ensuite la voie intradermique et la méthode de scarifications par stylets. L'usage de la bague, vaccination transdermique par multipuncture, a été très répandu en France (vaccin

Monovax[®]). Cette technique est plus facile à réaliser et entraîne moins de réactions locales que la voie intradermique mais est imprécise et moins efficace. Sa commercialisation a été arrêtée fin 2005. Depuis, le seul vaccin disponible en France est le BCG SSI[®] (Pasteur, souche danoise). L'administration doit se faire par voie intradermique, en région deltoïdienne. Les contrôles tuberculiques pour évaluer l'immunité vis-à-vis du vaccin ainsi que la revaccination sont inutiles.

Les contre-indications à la vaccination sont les déficits immunitaires, notamment l'infection par le VIH, un traitement immunosuppresseur et la grossesse.

Les effets indésirables graves sont rarissimes. Des cas de disséminations généralisées ont été décrits mais presque tous rapportés à une vaccination par erreur de sujets immunodéprimés. Des ostéites ont également été rapportées et liées à une certaine souche vaccinale (souche Gothenburg, suédoise).

Des réactions locorégionales post-vaccinales bénignes sont presque constantes avec la voie intradermique, et surtout chez le jeune enfant. Elles se traduisent par une induration au point d'injection, une ulcération pouvant devenir suintante avec parfois une adénite satellite. L'évolution se fera spontanément vers la cicatrisation en quelques mois. En cas d'écoulement, des pansements secs sont préconisés (49).

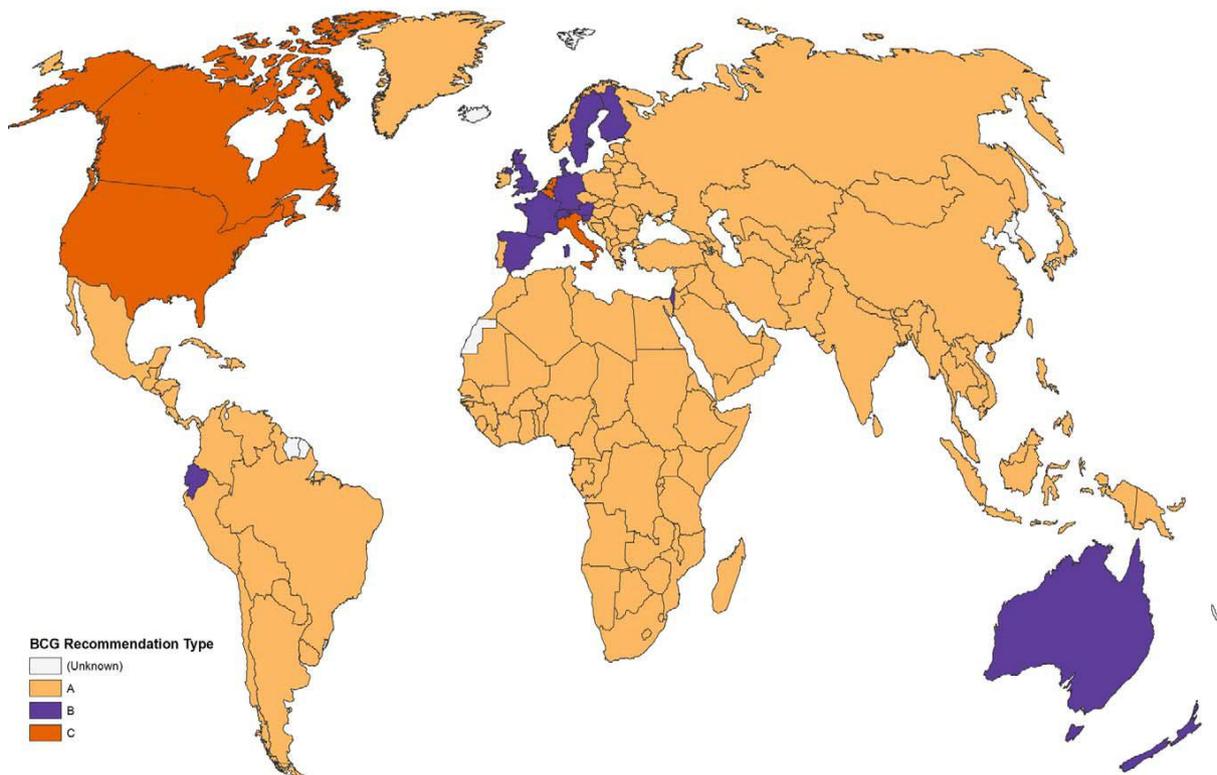
2) Une stratégie vaccinale non uniforme

Les politiques vaccinales relatives à la tuberculose diffèrent selon les régions du monde (6)(50). On distingue 3 groupes de pays (Figure 1) :

- **Ceux n'ayant jamais employé une politique de vaccination généralisée** par le BCG. Il s'agit des Etats-Unis, du Canada et de trois pays européens.
- **Ceux appliquant une stratégie de vaccination généralisée** de toute la population. L'âge de la vaccination et les schémas peuvent différer selon les pays. Il s'agit des continents africain et asiatique, des Amériques centrale et du Sud et de l'Europe de l'Est (essentiellement pays de l'ancienne URSS).
- **Ceux ayant abandonné une politique de vaccination généralisée.** Celle-ci a souvent été remplacée par une vaccination ciblée de groupes à risque dont la définition diffère selon les pays. Cette catégorie regroupe la plupart des pays d'Europe de l'Ouest et du Nord, l'Australie, l'Equateur et Israël.

L'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICMR) a émis en 1993 des recommandations quant à l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG. Le pays doit disposer d'un bon programme de lutte antituberculeuse et d'un système d'information fiable concernant les 5 dernières années. Le pays doit répondre aux critères suivants (51) :

- taux annuel moyen de formes à frottis positifs = $5/10^5$ durant les 3 dernières années ;
- ou taux annuel moyen de méningite tuberculeuse chez les moins de 5 ans $< 1/10^7$ au cours des 5 dernières années ;
- ou risque annuel d'infection $\leq 0.1\%$.



A : vaccination généralisée par le BCG

B : vaccination généralisée par le BCG abandonnée

C : vaccination généralisée par le BCG n'ayant jamais été recommandée

Figure 1 : Politique de vaccination par le BCG selon les pays (50)

C'est en Europe que les politiques vaccinales sont le moins uniformes :

- Trois pays n'ont jamais appliqué de vaccination généralisée mais une vaccination ciblée sur des groupes identifiés à risque. Il s'agit des Pays Bas, de la Belgique et de l'Italie.
- Douze pays ont arrêté la vaccination généralisée. Le premier fut la Suède en 1975. La Suisse, l'Espagne, le Danemark et l'Autriche suivirent dans les années 1980-90. Puis l'Allemagne fit ce choix en 1998 et le Royaume-Uni, la Slovénie, la Finlande, la France, la Norvège et la République Tchèque entre 2005 et 2010. Seules l'Allemagne et la Slovénie n'appliquent plus aucune stratégie vaccinale vis-à-vis de la tuberculose ; les autres pays se sont tournés vers une vaccination ciblée des groupes à risque.
- Les autres pays appliquent toujours une stratégie de vaccination généralisée. Il s'agit du Portugal, de l'Irlande, de la Grèce, des pays d'Europe de l'Est, des Balkans et des pays Baltes.

3) Influence du BCG sur les mycobactérioses

Il semble que la vaccination par le BCG ait un impact sur les mycobactérioses : elle limiterait leur développement. En effet, on note une augmentation des incidences des mycobactérioses, et en particulier des adénites à *M. avium* du petit enfant immunocompétent, dans les pays ayant abandonné la stratégie de vaccination généralisée par le BCG (5)(6). L'American Thoracic Society n'a pas identifié de facteurs de risque dans le développement des adénites à MNT mais relève que les enfants vaccinés par le BCG contractent moins cette pathologie. Le BCG n'est cependant pas efficace sur les mycobactérioses disséminées.

a) En Suède

L'exemple le plus parlant est celui de la Suède, où la vaccination généralisée des nourrissons par le BCG a été arrêtée en 1975 au profit d'une vaccination ciblée de groupes à risque (enfants de plus de 6 mois issus de parents immigrés de pays d'endémicité tuberculeuse élevée, ou ayant un cas familial de tuberculose, ou encore issus de familles prévoyant un séjour dans des pays à forte prévalence tuberculeuse) (52). Dans une large étude nationale rétrospective et prospective publiée en 1995, Romanus *et al.* se sont intéressés aux cas de mycobactérioses extra-pulmonaires chez les enfants de moins de 15 ans prouvés

bactériologiquement. La majorité de ces infections sont des lymphadénites cervicales à MAC. Les résultats montrent que l'incidence totale augmente nettement après 1975 (Tableau III).

Tableau III : Incidence des mycobactérioses extra-pulmonaires chez les enfants de moins de 15 ans en Suède avant et après l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG (d'après Romanus et al, 1995) (52)

Périodes	Couverture vaccinale BCG (% de la population générale)	Incidence tous âges confondus (taux/100 000)	Incidence chez enfants <5 ans (taux/100 000)
1969-1974	>95	0,02	0,06
1975-1980	2 à 4	0,84	2,5
1981-1985	6 à 16	2,1	5,7
1986-1990	13 à 14	1,9	4,5

L'influence du vaccin BCG est suggérée par différents éléments :

- On note une nette augmentation des mycobactérioses après 1975. L'incidence totale augmente d'un facteur 100 (0,02/100 000 entre 1969-1974 à 2,1/100 000 entre 1981-1985). Cette augmentation est encore plus flagrante chez les enfants de moins de 5 ans.
- La troisième période (1986-1990) est marquée par une légère diminution des incidences, bien que non significative. Ce phénomène est mis en rapport dans cette étude avec une augmentation de la couverture vaccinale dans les groupes identifiés à risque.
- Les chiffres sont plus élevés chez les enfants non vaccinés par le BCG. Les incidences sont de 4,5 à 6 fois supérieures par rapport à la population d'enfants vaccinés (Tableau IV).

Tableau IV : Incidences des mycobactérioses extra-pulmonaires en Suède selon le statut vaccinal anti-tuberculeux (d'après Romanus et al, 1995) (52)

Période 1975-1985	Incidence tous âges confondus (taux/100 000)	Incidence chez enfants < 5 ans (taux/100 000)
Non vaccinés par le BCG	31,2	26,8
Vaccinés par le BCG	6,8	4,6

b) En République Tchèque

En République Tchèque, la vaccination généralisée par le BCG a été suspendue dans certaines régions en 1986 (53). L'incidence annuelle des adénites à *M. avium* chez les enfants habitant dans ces régions, a été estimée à 3,6/100 000 (période 1986-1993). Dans le reste du pays, où la vaccination de masse des nouveau-nés était encore pratiquée, aucun cas n'avait été recensé.

c) En Finlande

Une étude menée par Katila *et al*, publiée en 1987, a comparé les incidences des adénites à MNT de la Finlande et de la Suède (54). A cette époque, la Finlande appliquait encore une politique de vaccination généralisée par le BCG, à la différence des autres pays nordiques, car l'incidence de la tuberculose y était plus élevée. L'incidence annuelle des adénites à MNT a été évaluée à 0,3/100 000 (1977-1986). Cette incidence est 2 fois plus élevée chez les petits enfants (0-4 ans) et 5 à 8 fois plus élevée chez les enfants non vaccinés par le BCG (enfants nés hors Finlande, dans des pays ne pratiquant pas la vaccination généralisée des nourrissons). Ces chiffres restent relativement faibles. A la même période, les études suédoises montraient des incidences d'adénites à MNT chez les enfants 30 fois plus élevées. Cette différence de chiffre est imputable pour les auteurs à la différence de stratégie vaccinale vis-à-vis du BCG à cette époque.

d) Place des mycobactérioses

La situation européenne suit la tendance mondiale : les mycobactérioses semblent progresser et la tuberculose recule petit à petit.

Les chiffres des mycobactérioses pédiatriques, dont l'adénite représente le tableau principal, sont supérieurs à ceux de la tuberculose depuis la fin des années 90 en Europe du Nord et de l'Ouest. Nous ne disposons cependant pas de données exhaustives pour tous les pays (Tableau V).

Tableau V : Comparaison d'études d'incidence des mycobactérioses chez l'enfant en Europe. Mise en parallèle avec la tuberculose.

Pays	Type d'étude	Période étudiée	Population	Critères d'inclusion	BCG généralisé	Incidences /100 000	Incidences tuberculose /100000
Allemagne	prospective, nationale (55)	2003-2005	102 enfants <15 ans (97% d'adénites)	enfants immuno-compétents culture ou PCR + histologie	arrêt en 1998 pas de vaccination	1,3 (annuelle) 3,3 (cumulative sur la période)	0,5 (cumulative des adénites tuberculeuses chez <15 ans, même période)
Pays-Bas	prospective, nationale, cohorte (31)	2001-2003	61 enfants <18 ans	adénites à MNT suspectées par praticiens	vaccination ciblée	0,77 2,3 pour les 0-4 ans	0,6 en 2003-2004
Suède	prospective, nationale (29)	1998-2003	183 enfants <7 ans	Adénite culture + MNT	arrêt en 1975 vaccination ciblée	4,5	0,8 en 2001 chez les 0-14 ans
République Tchèque	Prospective (53)	1986-1993	27 enfants	Adénite IDR tuberculine ou sensitine M. avium + histologie	arrêt en 1986 dans 3 régions, dont celle de l'étude, vaccination ciblée	3,6 0 dans le reste du pays (vaccination généralisée)	7,1 pour la même période dans la même région
Finlande	rétrospective, descriptive (54)	1977-1986	33 enfants (1-13 ans)	Adénites histologie	vaccination généralisée pendant période	0,3 0,6 (1-4 ans)	

C. Epidémiologie en France

1) Généralités

Les mycobactérioses ne font pas l'objet d'une déclaration obligatoire en France et nous ne disposons que de peu de données épidémiologiques nationales sur ces pathologies.

« Azay-mycobactéries » est un réseau sentinelle créé en 1994 et qui regroupe à ce jour 35 laboratoires de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) français. Le CHU de Bordeaux y adhère. Les objectifs de ce réseau sont de surveiller les résistances aux antibiotiques des mycobactéries tuberculeuses mais aussi de surveiller les mycobactérioses. Deux cent quarante-deux, 207 et 231 cas avaient été respectivement recensés en 2006, 2007 et 2008. L'espèce la plus retrouvée était le complexe MAC, puis venaient par ordre décroissant *M. abscessus*, *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. kansasii* et *M. chelonae*.

En se basant sur les données de ce réseau, l'incidence nationale des mycobactérioses a été estimée à 0,73/100 000 entre 2001 et 2003 (56). Ce chiffre est resté stable sur toute la période et, à la différence d'autres pays développés, cette incidence est inférieure à celle de la tuberculose (10,5/100 000 pendant la même période). Une autre étude française basée sur les données de ces réseaux a évalué le poids des infections pulmonaires à MAC. L'incidence est faible, 0,2/100 000 pour la période 2000-2002 et ne représente qu'un ratio de 3/100 tuberculoses pulmonaires. Il est intéressant de noter que dans les régions de plus faible incidence tuberculeuse, ce ratio augmente (57).

2) Prévisions

En 2001, l'INVS (Institut National de Veille Sanitaire) estimait dans un rapport concernant la politique vaccinale par le BCG la situation épidémiologique française vis-à-vis de la tuberculose comme similaire à celle de la Suède de 1975. Comme dans ce pays, l'INVS prévoyait l'augmentation des cas d'adénites à MNT en cas d'arrêt de la vaccination généralisée (5).

Le rapport de l'INSERM donnait une estimation des chiffres de mycobactérioses chez les enfants de moins de 15 ans pouvant être attendus en France en 2004 en cas d'arrêt de la vaccination généralisée (6). L'adénite étant l'infection à MNT la plus fréquente chez les enfants (92 à 97 % des mycobactérioses pédiatriques), on peut donc interpréter ces chiffres

comme étant le reflet des cas d'adénites à mycobactéries atypiques chez l'enfant. Cette estimation s'était appuyée sur des données finlandaises, pouvant être extrapolées à la France (58) (Tableau VI) :

- **en cas d'arrêt complet de la vaccination**, le nombre annuel de mycobactérioses passerait de 60 à 403 cas, soit **343** nouveaux cas par an ;

- **en cas de choix d'une vaccination ciblée**, il y aurait **308** nouveaux cas par an. En terme d'incidence, cela représenterait une augmentation d'un facteur **6** (3,5/100 000 contre 0,56/100 000 en cas de vaccination généralisée).

Tableau VI : Estimation de l'augmentation des mycobactérioses chez les enfants de moins de 15 ans selon la modification de politique vaccinale BCG (d'après rapport INSERM 2004)(6)

	Vaccination BCG généralisée	Vaccination BCG ciblée	Arrêt de la vaccination
Tuberculose	393	593	1195
Mycobactérioses	60	368	403

CHAPITRE 3

ADENITES

A MYCOBACTERIES ATYPIQUES :

DE LA CLINIQUE

A LA THERAPEUTIQUE

I. ASPECTS CLINIQUES

A. Infections à mycobactéries atypiques : les mycobactérioses

1) Généralités

Les infections causées par les MNT sont appelées mycobactérioses ; elles peuvent être généralisées ou localisées à différents organes.

Les atteintes pulmonaires sont les plus fréquentes (68 à 77 % des cas). Les infections cutanées et des tissus mous représentent 2 à 20 % des mycobactérioses et les infections ganglionnaires, 0,4 à 4,2 %. Elles peuvent toucher le sujet immunocompétent.

Les mycobactérioses disséminées sont des infections opportunistes et représenteraient environ 5 % des mycobactérioses. Dans les pays industrialisés, la mycobactériose disséminée causée par MAC est l'infection opportuniste la plus fréquente pour un taux de lymphocytes $CD4+ < 50/mm^3$ alors que dans les pays en voie de développement, c'est la tuberculose qui tient cette place (12).

Les mycobactérioses peuvent aussi prendre un caractère nosocomial, avec, par exemple, une contamination lors de la réalisation d'endoscopies respiratoires.

Les mycobactérioses restent des infections peu fréquentes même si l'on semble assister à une augmentation récente du nombre de cas diagnostiqués.

2) Chez l'enfant

Les mycobactérioses sont moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. Les formes disséminées et les méningites sont, comme chez celui-ci, rares. Mais, contrairement à l'adulte, la mycobactériose pulmonaire n'est pas la forme la plus fréquente en pédiatrie, en dehors d'un contexte d'immunodépression (infection par le VIH ou mucoviscidose). Dans une large revue de cas du monde entier, Lincoln et Gilbert relèvent que les adénites superficielles et les granulomes des piscines sont les deux mycobactérioses majoritaires chez les enfants de moins de 17 ans (13).

Le tableau majoritaire pédiatrique est celui d'une adénite cervicale chronique qui touche le petit enfant immunocompétent en âge préscolaire (3). Les résultats d'une étude nationale prospective hollandaise, menée entre 2001 et 2003 par Haverkamp *et al*, ont établi que 92 % des mycobactérioses de l'enfant étaient des lymphadénites, de localisation cervicale

dans 87 % des cas (31). Une étude similaire allemande estime que 97 % des mycobactérioses de l'enfant sont des lymphadénites, de localisation cervicale unilatérale dans 75 % des cas (55).

B. L'adénite : le tableau majoritaire chez l'enfant

1) Sémiologie

Les adénopathies cervicales sont un motif de consultation fréquent chez l'enfant. Les étiologies sont nombreuses, infectieuses ou tumorales.

L'analyse clinique seule ne permet pas de faire un diagnostic étiologique. Cependant, on retrouve une sémiologie assez stéréotypée de l'adénite mycobactérienne non tuberculeuse. Le français Tournier en a donné une description clinique très précise en 1991 (59).

L'adénite à MNT se développe insidieusement en quelques jours. Il s'agit d'une adénopathie de localisation principalement cervicale antérieure, avec une prédilection pour les régions sous-angulo-maxillaires et pré-tragiennes. La localisation faciale est aussi possible. L'atteinte de la glande parotide réalise un tableau de parotidite.

Il s'agit d'une adénite superficielle, généralement unilatérale mais qui peut être unique ou multiple. Elle peut devenir volumineuse et réaliser une déformation de la région. Dans la majorité des cas, elle reste inférieure à 3 cm (30).

Elle est généralement indolore mais une sensation de tension locale peut être gênante. La peau est saine au début, et non chaude. Avec l'évolution, elle peut devenir adhérente, s'amincir, pour enfin devenir érythémateuse.

L'état général de l'enfant est conservé et les manifestations systémiques ou fébriles sont très rares (30)(60).

La porte d'entrée est rarement retrouvée mais la localisation ganglionnaire cervicale évoque une porte d'entrée buccale ou pharyngée par une lésion muqueuse : poussées dentaires, contact par ingestion d'objets souillés, à un âge où tout est porté à la bouche. Dans certaines études, les MNT identifiées provenaient des amygdales et des végétations. La porte d'entrée conjonctivale est à évoquer devant une localisation pré-tragienne. Pour les adénites inguinales ou axillaires, localisations plus rares, la porte d'entrée presque toujours identifiée est une plaie traumatique (13)(30)(59).

2) Données démographiques

Toutes les études s'accordent : l'adénite à MNT est une pathologie du petit enfant en âge préscolaire. La tranche d'âge 1-4 ans contient 84 % des cas dans l'étude hollandaise de Haverkamp (31) ; 86 % des patients ont entre 1 et 5 ans dans l'étude suédoise de Romanus (52). La médiane d'âge varie de 24 à 45 mois selon les études. Cette pathologie semble toucher plus fréquemment le sexe féminin, avec un sex-ratio aux alentours de 2/1 (3) (24)(30)(31)(53)(61)(62).

L'origine ethnique semble également être un critère significatif : cette infection touche majoritairement les enfants d'origine caucasienne. Elle est moins fréquente chez les enfants de parents émigrés d'Asie ou d'Afrique. L'équipe australienne d'O'Brien a étudié les mycobactérioses dans le Territoire du Nord. Celles-ci touchent en première position les australiens non aborigènes puis les aborigènes et, en dernier lieu, les australiens nés à l'étranger. A l'inverse, la tuberculose ganglionnaire touche principalement les enfants émigrés de régions de forte endémie tuberculeuse. Une tuberculose préalable semble avoir un effet protecteur sur le développement d'autres mycobactérioses. Avec le recul de la tuberculose dans les pays de l'hémisphère Nord, les populations sont moins exposées au BK et plus naïves vis-à-vis des mycobactéries en général (28). De même, l'exposition dès l'enfance aux mycobactéries environnementales modulerait le système immunitaire et limiterait le développement pathogène lors d'une exposition ultérieure (63).

Dans l'étude suédoise de Romanus, les enfants atteints de mycobactériose sont dans 84 % des cas nés en Suède de parents suédois, dans 13 % des cas nés en Suède avec un des parents né à l'étranger et dans 3 % des cas nés à l'étranger (52). Soixante-dix-sept pour cent des enfants avaient leurs deux parents d'origine hollandaise dans l'étude de Haverkamp *et al.* (31). Cependant, ici, les auteurs s'attendaient à des chiffres moins élevés chez les enfants immigrés. Une exposition environnementale récente aux MNT pourrait expliquer ce résultat.

Plus que l'origine ethnique, c'est la différence d'exposition ou d'infection par les mycobactéries qui expliquerait la différence de la répartition des mycobactérioses.

3) Evolution, complications

Les adénites à MNT sont d'évolution chronique et incertaine. En quelques mois, l'adénopathie peut croître et devenir fluctuante. La peau peut s'amincir, devenir bleuâtre et parfois, l'adénite fistuliser, aboutissant à un drainage spontané qui se chronicisera (59). Toutefois, l'évolution peut se faire vers la régression spontanée.

Les complications décrites sont :

- La **récurrence** : elle concerne 6 % des cas d'adénites à MNT dans l'étude américaine prospective de Wolinsky. Celle-ci a été observée 3,5 à 7 mois après la cicatrisation de la lésion initiale (24).
- Le drainage spontané par **fistulisation** : il représente 6 % des cas de la population dans l'étude de Wolinsky (24), 20 % des cas dans l'étude de Haverkamp (31) et 17 % des cas dans l'étude allemande de Reuss (55).
- La transformation en **abcès froid**, observée dans 47 % des cas dans l'étude de Haverkamp (31).

II. UNE DEMARCHE LONGUE ET INCERTAINE

A. Suspicion diagnostique: un faisceau d'arguments

Le diagnostic de la nature mycobactérienne d'une adénite n'est pas aisé. C'est un diagnostic d'élimination se basant sur des critères cliniques, épidémiologiques, radiologiques et biologiques. Les diagnostics différentiels à envisager peuvent être sévères (tuberculose ganglionnaire, pathologie néoplasique). La bactériologie n'est pas toujours contributive et le risque est de méconnaître un prélèvement faussement négatif. Parfois, le diagnostic s'arrête au stade de présomption ; présomption devant se baser sur un faisceau d'arguments solides afin d'instaurer une thérapeutique adaptée.

1) Critères cliniques

L'analyse clinique, même fine, ne peut suffire au diagnostic. L'adénite à MNT peut ressembler à une adénite tuberculeuse ou à une adénite à pyogènes " refroidie " par un traitement antibiotique (59).

Cependant, certains détails sémiologiques sont discriminants :

- La **localisation** cervicale des adénites à MNT est plutôt sous-angulo-maxillaire, pré-tragienne et parotidienne alors que l'adénite tuberculeuse se trouve plus fréquemment dans les territoires sus-claviculaire et du triangle cervical postérieur (13)(24).
- Les MNT sont responsables d'atteintes ganglionnaires plus souvent **unilatérales** alors que la tuberculose ganglionnaire est fréquemment bilatérale.
- L'**évolution** des adénites à MNT est circonscrite contrairement aux adénites tuberculeuses (59).
- Les adénites à MNT ne sont pas associées à un tableau d'altération de l'état général (3)(59).

2) Les outils du diagnostic différentiel

a) Causes tumorales

Le diagnostic d'urgence à éliminer est la pathologie hématologique maligne (leucémie aiguë, lymphome, maladie de Hodgkin) par la réalisation d'une NFS (Numération Formule Sanguine). Cet examen est très facilement demandé lors de la découverte de l'adénopathie. Les pathologies tumorales bénignes comme les kystes seront à évoquer en dernier lieu (24).

b) Sérologies virales, bactériennes et parasitaires

Devant une adénite, la première hypothèse à évoquer est une infection.

L'adénite à bactéries pyogènes (streptocoques et staphylocoques) occupe la première place en termes de fréquence. Celle-ci répond à la triade habituelle rougeur, chaleur, douleur, contrairement à l'étiologie mycobactérienne non tuberculeuse où chaleur et rougeur manquent initialement. L'adénite bactérienne pyogène se développe habituellement à la suite d'une infection ORL fébrile. Une antibiothérapie adaptée est indiquée.

Si malgré un traitement antibiotique bien conduit, l'adénite ne régresse pas, il faudra envisager d'autres étiologies infectieuses, qui pourront être recherchées aisément par des sérologies répandues en pratique courante (64) :

- **étiologie bactérienne** : il peut s'agir d'une autre étiologie bactérienne fréquente, la maladie des griffes du chat due à *Bartonella hensalae* ;

- **étiologie virale** : il peut s'agir d'une adénite s'intégrant dans une primo-infection à EBV, à CMV ou à VIH ;

- **étiologie parasitaire** : enfin, il faut évoquer une origine parasitaire et rechercher une toxoplasmose.

Le diagnostic de ces infections permettra de mettre en place une thérapeutique et une surveillance adaptées.

c) Eliminer une tuberculose ganglionnaire

Face à une adénite, l'étiologie mycobactérienne est à évoquer une fois les causes infectieuses précédentes éliminées : échec d'une antibiothérapie à visée streptococcique et staphylococcique, puis négativité des sérologies.

La tuberculose ganglionnaire, ou scrofula, était auparavant la première cause d'adénites chroniques. Elle tient toujours cette place dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, où la prévalence de la tuberculose a beaucoup diminué, les MNT sont actuellement les premiers agents infectieux responsables d'adénites chroniques chez l'enfant entre 1 et 5 ans : 90 % des cas sont causés par des MNT et 10 % liés au bacille de Koch. Ce rapport s'inverse après l'âge de 12 ans (3)(14).

Une radiographie pulmonaire normale, une enquête épidémiologique ne retrouvant pas d'histoire récente d'exposition à la tuberculose, des IDR à la tuberculine négatives dans l'entourage familial du patient réalisent un ensemble de critères orientant vers une étiologie mycobactérienne non tuberculeuse. Ces éléments, définis par l'American Thoracic Society, sont repris comme critères d'inclusion dans beaucoup d'études portant sur les adénites à MNT de l'enfant.

Bien entendu, en cas de forte suspicion d'étiologie tuberculeuse il faut réaliser un prélèvement (pus ou biopsie) à la recherche de bacilles de Koch et instaurer sans tarder une quadri-thérapie anti-tuberculeuse ainsi que la prise en charge de l'entourage.

d) Place des tests cutanés

- IDR à la tuberculine

Une IDR à la tuberculine doit être pratiquée devant une adénite chronique, chez le patient, mais aussi chez son entourage proche.

En cas d'IDR très positive (>15mm) ou phlycténulaire le diagnostic à envisager est celui de la tuberculose active.

Cependant, l'IDR peut aussi être positive en cas de mycobactériose.

Dans une étude publiée en 2006, l'équipe hollandaise de Lindeboom a évalué la pertinence de la réalisation de l'IDR à la tuberculine dans la démarche diagnostique d'une adénite chronique de l'enfant (23). Cette étude a confronté les résultats d'IDR à la tuberculine aux résultats bactériologiques (cultures et PCR) d'enfants atteints d'adénite cervicale. La sensibilité de l'IDR a été évaluée à 70 % et sa spécificité à 98 %, en prenant comme seuil de positivité une induration supérieure ou égale à 5 mm. La valeur prédictive négative n'étant que de 64 %, une IDR négative ne peut éliminer un diagnostic de mycobactériose et il faut alors continuer les investigations. La taille optimale de l'induration permettant d'évoquer une mycobactériose se trouve entre 5 et 7 mm. Ces résultats sont issus d'une population vivant dans un pays à faible prévalence tuberculeuse, comme la France et la plupart des pays d'Europe, et sont à interpréter en dehors de toute vaccination récente par le BCG et de contagé tuberculeux. Nous avons vu précédemment les interférences entre BCG, tuberculine, bacille de Koch et MNT ; il faut donc aussi les garder à l'esprit pour l'interprétation de ce test.

La grande revue de Wolinsky retrouve une induration de 6 à 15 mm dans un peu plus de la moitié des cas (24). Dans l'étude prospective d'Haverkamp, 58 % des enfants ayant eu une IDR à la tuberculine avaient une induration d'une médiane de 12 mm (31).

La plupart des études intègrent le résultat de l'IDR à la tuberculine dans les critères d'inclusion des populations atteintes d'adénites suspectées à MNT. Les résultats attendus vont de la négativité (13), à la positivité faible (30)(65).

Ainsi, la faible positivité (ou réaction intermédiaire) de l'IDR à la tuberculine doit s'intégrer dans un faisceau d'arguments en faveur d'une mycobactériose : éléments sémiologiques, démographiques et épidémiologiques avec une absence d'histoire d'exposition récente à la tuberculose et ce, dans un pays à faible endémie tuberculeuse.

- IDR avec protéines purifiées mycobactériennes non tuberculeuses

De tels tests cutanés ont été commercialisés (IDR avec sensitines de *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*). Ils ont été utilisés pour évaluer l'exposition environnementale aux MNT mais aussi comme test diagnostique. L'induration résultante était forte, de 10 à 15 mm. Il s'agissait là également d'un élément d'orientation car les individus

peuvent être également sensibilisés aux MNT environnementales sans être infectés (59). L'étude de Lindeboom pré-citée a mis en évidence que l'IDR dérivant de *M. avium* est le meilleur test avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 97 % (23). Dans l'étude de Haverkamp, 80 % des enfants ayant bénéficié d'une IDR aux protéines purifiées de *M. avium* avaient une induration médiane de 15 mm (31). La moyenne des indurations résultant de ce type d'IDR était de 15,8 mm dans l'étude tchèque de Trnka (53).

3) Délai diagnostique

La difficulté à réaliser le diagnostic est illustrée par le délai diagnostique, temps écoulé entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Celui-ci varie de 1 à 3 mois selon les études (24)(30)(60)(61)(66).

Ce retard diagnostique mène à un retard de prise en charge ayant des conséquences délétères sur l'évolution de la pathologie. Plus le délai est long, plus le risque de complications cutanées est important : le changement de coloration cutanée pourra conduire à une nécrose ou à une fistulisation de l'adénite (61).

B. Diagnostic histologique

L'aspect est celui d'un granulome inflammatoire avec nécrose caséuse avec ou sans BAAR. L'analyse histologique de l'adénopathie n'est pas un diagnostic de certitude mais un diagnostic de présomption, intéressant en cas de négativité de la bactériologie malgré une suspicion clinique forte.

L'American Thoracic Society base son diagnostic de présomption de l'origine mycobactérienne non tuberculeuse d'une adénite chronique sur un tableau histologique évocateur associé à une IDR à la tuberculine négative (3).

C. Le diagnostic de certitude est bactériologique

Le diagnostic de certitude d'une adénite à MNT ne peut qu'être bactériologique. Il repose sur l'examen direct complété par la culture. Il doit être réalisé autant que possible.

1) **Techniques de prélèvements, place de la ponction à l'aiguille**

La nature et le moment du prélèvement pour obtenir du matériel à visée diagnostique ne sont pas codifiés. Souvent, ce prélèvement s'intègre dans une prise en charge thérapeutique chirurgicale (exérèse large, incision-drainage, curetage, etc.)

Beaucoup d'études utilisent la ponction à l'aiguille fine des adénites en pré-thérapeutique. Ce procédé ramènera un liquide purulent. La prise en charge sera alors complétée par une technique chirurgicale ou une antibiothérapie. Pour certains auteurs, la ponction favorise la fistulisation de l'adénite et sa suppuration chronique (3)(67).

2) **Identification à l'échelle espèce**

L'American Thoracic Society recommande le diagnostic bactériologique à l'échelle d'espèce. En effet, la présence de BAAR à l'examen direct n'est pas assez discriminante. Celui-ci devra être complété de la culture. L'identification par PCR est plus sensible et rapide (3 jours) mais ne se fait qu'en laboratoire spécialisé. L'identification d'espèce permet aussi une surveillance de l'évolutivité et la comparaison des souches selon les zones géographiques. Cette identification est néanmoins dépendante des progrès techniques en biologie (3).

L'espèce retrouvée en première position dans toutes les études concernant les adénites à MNT et ce, dans le monde entier, est *M. avium* ou le complexe MAC, ce qui représente 67 % des cultures positives dans l'étude hollandaise de Haverkamp (31) et 60 % des cas dans l'étude de Hazra à l'hôpital de Boston (68). Les chiffres atteignent même 83 % des cas dans l'étude suédoise s'étendant sur 20 ans de Romanus (52) et 80 % dans l'étude nord-américaine de Wolinsky (24). Le complexe MAC a émergé après 1970. Auparavant, l'espèce la plus fréquente était *M. scrofulaceum* (13) (24). Sa diminution peut être expliquée par la chloration du réseau d'eau. L'espèce occupant la deuxième position diffère selon les pays. Il s'agit de *M. scrofulaceum* aux USA et en Australie et de *M. malmoensae* et *M. haemophilum* en Europe du Nord (3).

3) Limites

Malheureusement, nous avons vu que le diagnostic bactériologique est long, n'est positif que dans environ 50 % des cas, et peut être erroné du fait de problèmes de contamination. Même s'il constitue le " gold standard ", il est parfois insuffisant et le risque est de sous-estimer la distribution des mycobactérioses.

La plupart des études concernant les adénites à MNT incluent les patients sur une culture positive à MNT. Mais, elles y associent souvent les cas d'adénites supposées à MNT, c'est-à-dire sans preuve bactériologique, en se basant sur un faisceau d'arguments : une adénite évoluant depuis plus de 3 semaines associée aux critères suivants (13)(24)(30)(52)(68) :

- sérologies infectieuses négatives ;
- histologie évocatrice ;
- sémiologie évocatrice, absence d'altération de l'état général ;
- absence d'histoire en faveur d'une tuberculose (absence de contact, radiographie pulmonaire normale) ;
- IDR à la tuberculine doit être négative ou faiblement positive selon les études.

La présence de ces critères peut permettre d'envisager plus précocement le diagnostic d'adénites à MNT, avant la confirmation bactériologique, qui ne se fera alors que dans un second temps, sur matériel de l'exérèse chirurgicale.

D. Imagerie

Une échographie ou une TDM (TomoDensitoMétrie) sont souvent réalisées en première intention afin de préciser la nature de la lésion découverte. L'intérêt de l'imagerie est surtout pré-thérapeutique, quand la localisation de l'adénite est délicate et doit être précisée avant une intervention chirurgicale (proximité du nerf facial, rapports avec les gros vaisseaux, abcédation, etc).

Les adénites à MNT sont d'aspect kystique, avec une prise de contraste périphérique au scanner et une infiltration de la peau et de la graisse sous-cutanée. A la différence des adénites à pyogènes, la graisse sous cutanée reste peu enflammée. Des calcifications peuvent être présentes (3)(68).

III. LES INTERROGATIONS THERAPEUTIQUES

La prise en charge thérapeutique n'est pas complètement codifiée ; des incertitudes persistent, illustrées par la diversité des prises en charge réalisées, alliant souvent procédures chirurgicales et médicamenteuses. L'évolution, longue et incertaine, peut dépendre du stade de l'adénite au moment de sa prise en charge.

A. Traitement chirurgical

1) **Techniques**

a) Incision-drainage : les risques

Cette technique chirurgicale minimaliste repose sur l'incision de la lésion associée à un drainage simple de la collection. Elle peut être ou non complétée d'un curetage. Les études montrent un risque presque systématique de rechute avec récurrence, fistulisation et drainage spontané persistant.

De plus, les prélèvements à visée bactériologique et histologique réalisés au cours de cette technique conduisent plus souvent à des résultats faussement négatifs car le matériel recueilli est issu de la partie nécrotique de l'adénopathie et non de sa partie périphérique (60).

b) Place du curetage

Certaines études donnent à ce procédé une place spécifique dans la prise en charge thérapeutique. Le curetage peut constituer le second temps de l'incision-drainage. Cette technique, comme celle de l'incision-drainage, est cause de retards de cicatrisation associés à une suppuration chronique et de récurrences fréquentes (24).

c) Exérèse chirurgicale large : le " gold-standard "

L'exérèse chirurgicale par excision des adénopathies atteintes et de la graisse sous cutanée infiltrée constitue le traitement de référence des adénites cervico-faciales à MNT (3).

L'exérèse complète est aussi très appropriée pour prendre en charge les récurrences, notamment celles survenant après incision-drainage avec ou sans curetage (30)(61).

Cette technique peut être complétée par l'utilisation de lambeaux et de graisse sous cutanée afin d'obtenir de meilleurs résultats esthétiques.

2) Complications

Le risque de la prise en charge chirurgicale minimaliste par incision-drainage avec ou sans curetage est l'évolution vers la fistulisation avec suppuration chronique et retard de cicatrisation, nécessitant une reprise chirurgicale (24).

La principale crainte des chirurgiens avec la procédure d'excision complète est l'atteinte du nerf facial. Cette atteinte est à craindre en cas de proximité de la lésion, d'adénopathies multiples et de chirurgie tardive en tissu cicatriciel, c'est-à-dire après antibiothérapie ou drainage iatrogène (60). La parésie faciale complique 2 à 28 % des exérèses chirurgicales et est le plus souvent régressive en quelques mois (30)(60)(61).

L'essai clinique randomisé entrepris par l'équipe hollandaise de Lindeboom, a évalué à 28 % les complications liées à la chirurgie d'exérèse totale (62) :

- la principale complication est la **paralysie faciale** (14 %) avec une absence de récupération dans 2 % de ces cas.
- 12 % d'**infections nosocomiales** postopératoires à staphylocoque doré.
- 2 % d'**hématomes postopératoires**.

B. Traitement antibiotique

1) **Place du traitement médical**

Un essai clinique contrôlé randomisé hollandais de 100 cas a comparé l'exérèse chirurgicale à l'antibiothérapie dans la prise en charge d'enfants atteints d'adénites à MNT. Les résultats sont favorables à la prise en charge chirurgicale par exérèse complète des lésions. En se basant sur les critères de régression d'au moins 75 % de l'adénite et de fermeture cutanée sans récurrence à 6 mois, la chirurgie a montré son efficacité dans 96 % des cas. La guérison a été obtenue dans 66 % des cas par l'antibiothérapie (association de rifampicine et de clarithromycine pendant 12 semaines). Des effets indésirables des antibiotiques ont été rapportés dans 74 % des cas, et ce, dans les 2 premières semaines de traitement (62).

Cette même cohorte a été suivie pour évaluation des résultats esthétiques des cicatrices à un an. Un comité de chirurgiens maxillo-faciaux a évalué sur photographie différents critères en se basant sur une échelle de score de cicatrisation. Les résultats esthétiques sont meilleurs dans le bras chirurgie que dans le bras antibiothérapie où les cicatrices sont plus pâles, plus hypertrophiques et de surfaces irrégulières. Les résultats sont aussi plus satisfaisants dans les deux bras quand la prise en charge est initiée avant le stade de fluctuation et de décoloration cutanée (69).

Il reste à définir une place pour l'antibiothérapie spécifique. Elle pourrait être utile en cas de localisation délicate, d'exérèse incomplète, d'évolution fistulisante ou encore de récurrences (60)(65)(68).

2) **Molécules**

Nous avons déjà évoqué que la sensibilité *in vitro* des MNT aux antibiotiques, même antimycobactériens, n'est pas prédictive de l'efficacité clinique *in vivo* de ceux-ci. Les MNT sont, d'une manière générale, moins sensibles que le BK aux antibiotiques (3) (Tableau VII).

Le **complexe MAC** est peu sensible *in vitro* aux antibiotiques ; seule une corrélation clinique avec le macrolide clarithromycine a été établie. Devant un isolat à MAC, il est recommandé de tester uniquement cet antibiotique, et ce, comme chef de file des nouveaux macrolides. Sa

sensibilité sera équivalente à celle de l'azithromycine. Certaines souches de MAC ont développé une résistance à la clarithromycine, favorisée par une monothérapie, passant par une mutation de l'ARN 23S. En cas de résistance clinique aux macrolides, certains auteurs proposent de tester la moxifloxacine et le linézolide. Ce dernier antibiotique n'est cependant pas indiqué pour un traitement long.

MAC est l'agent le plus fréquent des mycobactérioses pulmonaires. Le traitement antibiotique est délicat et se base sur l'association d'un macrolide (clarithromycine ou azithromycine), de la rifampicine et de l'éthambutol.

En ce qui concerne *M. malmoensae*, trop peu d'isolats ont été étudiés pour permettre une recommandation spécifique. Il convient alors de tester le même antibiotique que pour une autre MNT à croissance lente plus fréquente, *M. kansasii* : la rifampicine.

Nous ne disposons que de peu de recul et de données concernant *M. haemophilum* qui est une espèce difficile à cultiver.

Il n'y a pas de données valides sur la sensibilité de *M. scrofulaceum* aux antibiotiques.

Tableau VII : Sensibilité aux antibiotiques des MNT pouvant être en cause dans les adénites.

Espèces	Sensibilité <i>in vivo</i> démontrée	Autres antibiotiques utilisés	Résistance <i>in vivo</i>
MAC	clarithromycine	éthambutol, rifampicine, rifabutine, amikacine, streptomycine	
<i>M. malmoensae</i>		rifabutine, rifampicine, clarithromycine, amikacine, sulfamides, ciprofloxacine, isoniazide, éthambutol, streptomycine, éthionamide	
<i>M. haemophilum</i>		clarithromycine, amikacine, ciprofloxacine, rifabutine, rifampicine, sensibilité variable pour doxycycline et sulfamides	éthambutol

Il n'y a pas de schéma thérapeutique uniformément admis pour un traitement médical des adénites à MNT. Toutes les études se basent cependant sur la sensibilité prouvée de MAC, agent le plus fréquent, aux macrolides clarithromycine et azithromycine, utilisés en mono ou bi-thérapie, avec, dans ce cas, une association à la rifampicine.

La durée de l'antibiothérapie, sans être définie, sera longue (plusieurs mois), à l'image du traitement des autres mycobactérioses.

La population pédiatrique pose le problème d'une pharmacopée restreinte. En effet, les quinolones sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 15 ans et les cyclines, chez les moins de 8 ans. Seuls les macrolides et la rifampicine ont une forme pédiatrique.

Le co-trimoxazole, souvent testé, est utilisable chez les enfants. Cependant, il n'y a pas d'études concernant son efficacité sur les adénites à MNT.

C. Abstention thérapeutique

L'évolution régressive sous antibiothérapie des adénites à MNT ne diffère peut être pas d'une évolution naturelle spontanément favorable (65).

Un autre essai clinique contrôlé randomisé mené par la même équipe hollandaise de Lindeboom *et al.* a comparé antibiothérapie et abstention thérapeutique dans la prise en charge d'enfants atteints d'adénites à MNT mais au stade avancé de décoloration ou de fluctuation. Cet essai ne montre pas de différence significative sur la durée nécessaire pour obtenir une guérison : 36 semaines dans le bras antibiothérapie (traitement par clarithromycine et rifampicine pendant 12 semaines) versus 40 semaines dans le bras " wait-and-see ". De plus, l'abstention thérapeutique évite les effets indésirables de l'antibiothérapie (64 % des enfants ont été affectés par une décoloration dentaire) (70).

L'étude rétrospective de Zeharia *et al.* publiée en 2008 rapporte l'évolution d'adénites à MNT chez des enfants ayant bénéficié d'une prise en charge uniquement observationnelle, motivée par un refus de la chirurgie par les parents. Les patients avaient eu préalablement une ponction à l'aiguille fine afin d'établir le diagnostic. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des enfants avaient évolué vers la fistulisation spontanée avec sécrétion pendant 3 à 8 semaines. La cicatrisation a été obtenue en 3 à 6 mois dans 71 % des cas, et en 9 mois à un an chez les

autres. Les conséquences esthétiques sont représentées par une cicatrice plate pigmentée à 2 ans de suivi (71).

Il serait intéressant de comparer les résultats esthétiques obtenus avec cette attitude à ceux des autres types de prise en charge.

Ainsi, peuvent se dégager de cette analyse différents points. L'exérèse chirurgicale complète est le traitement de référence des adénites cervico-faciales d'origine mycobactérienne non tuberculeuse. Plus elle sera réalisée précocement, et en particulier avant une atteinte cutanée, plus elle sera efficace. Le risque de complications, notamment de paralysie faciale, sera moindre, le taux de récurrence très faible et les résultats esthétiques plus satisfaisants. Son but est double : thérapeutique mais aussi diagnostique par l'obtention de matériel pour analyses bactériologiques. La place de l'antibiothérapie n'est pas clairement définie. Elle pourrait être intéressante en cas de lésions avancées ou de localisations délicates mais il est possible que l'abstention thérapeutique ait une balance bénéfice-risque plus favorable dans ces cas-là.

CHAPITRE 4

ETUDE PERSONNELLE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques, la démarche diagnostique et la diversité de la prise en charge du tableau d'adénite à MNT chez l'enfant.

L'objectif secondaire de notre étude était de confirmer l'augmentation récente et prévue de l'incidence de cette pathologie depuis l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG en 2007.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude

Il s'agissait d'une **étude rétrospective, descriptive et multicentrique** s'étendant sur une **période de 14 ans**.

B. Critères d'inclusion

Etaient inclus, les enfants :

- **d'âge inférieur ou égal à 15 ans ;**
- **vivant ou pris en charge en Aquitaine ;**
- chez qui une **MNT** avait été **isolée en culture** dans un laboratoire de bactériologie, issue d'un prélèvement superficiel pouvant être :
 - pus provenant d'un écoulement spontané ou prélevé par ponction
 - matériel de drainage, de biopsie ou d'exérèse d'une adénopathie superficielle ;
- pendant la période du **1^{er} juillet 2000 au 30 juin 2014**.

C. Réalisation

Le laboratoire de bactériologie du CHU de Bordeaux du site de Haut Lévêque, en la personne du Dr Olivia Peuchant, nous a fourni la liste des enfants dont les prélèvements lui ont été adressés.

Ce laboratoire traite les demandes de recherche de mycobactéries du CHU mais procède également à l'identification d'espèce des souches de MNT des CHG (Centres Hospitaliers Généraux) d'Aquitaine (Libourne, Marmande, Périgueux, Bergerac, Dax, Mont-de-Marsan, Agen, Villeneuve sur Lot, Bayonne). L'hôpital de Pau, quant à lui, fait appel à un laboratoire privé.

Nous avons étendu notre recherche en nous adressant aux pédiatres des CHG d'Aquitaine et en consultant les dossiers des enfants vus en consultation spécialisée d'infectiologie au CHU.

Les dossiers ont été numérotés de 1 à 30 par ordre chronologique, de la date de culture la plus ancienne à la plus récente.

D. Recueil des données

Nous avons pu consulter les dossiers de ces cas et avons recueilli les données suivantes:

- âge des enfants au moment du diagnostic (à la date de la culture) ;
- sexe ;
- statut vaccinal vis-à-vis du BCG ;
- données cliniques :
 - localisation de l'adénite : les différentes aires ganglionnaires ont été numérotées sur un schéma de la région cervicale [**Annexe 2**]
 - aspect et taille des adénites
 - existence d'une fistulisation
 - état général de l'enfant
- antibiothérapie probabiliste instaurée avant le diagnostic ;

- données biologiques :
 - biologie standard : NFS, CRP
 - sérologies virales (EBV, CMV, HIV), parasitaire (toxoplasmose) et bactérienne (*Bartonella henselae*)
 - bactériologie : examen direct et culture
- éléments de prise en charge diagnostique :
 - IDR
 - imagerie (radiographie pulmonaire, échographie cervicale, TDM)
 - ponction à l'aiguille
 - biopsie
 - délai diagnostique : temps écoulé entre apparition de l'adénite et confirmation diagnostique par la culture
- anatomopathologie ;
- éléments de prise en charge thérapeutique :
 - technique chirurgicale
 - antibiothérapie spécifique : molécule et durée de traitement en mois
 - effets secondaires des traitements (paralysie faciale, intolérance des antibiotiques)
- éléments de l'évolution :
 - durée d'évolution : temps en mois entre apparition de l'adénite et guérison définie par une cicatrisation totale
 - récurrence.

E. Analyse

Les données par patient ont été sélectionnées et résumées dans un tableau analytique (Tableau VIII). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Excel.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Trente enfants ont été inclus dans notre étude : 21 filles et 9 garçons. Cela représente un sex-ratio de 2,3/1. Nous avons dû exclure 2 cas dont les dossiers étaient introuvables.

Ils étaient âgés de 17 à 136 mois au moment du diagnostic. La **médiane** d'âge était de **36,5 mois**.

Douze enfants étaient originaires de Gironde, 9 des Pyrénées Atlantiques, 4 de Dordogne, 2 des Landes et 1 du Lot et Garonne. Deux enfants vivaient en Poitou-Charentes. Il s'agissait d'une fillette de Montendre (Charentes Maritimes) qui a été prise en charge initialement à Bordeaux, et d'un garçon de Cognac (Charentes) qui a été référé secondairement à Bordeaux, le diagnostic bactériologique ayant été fait au CHG de Saintes.

B. Répartition dans le temps

Les 30 cas d'adénites à MNT identifiés en Aquitaine entre le 01/07/2000 et le 30/06/2014 ne sont pas répartis dans le temps de manière uniforme. On note une nette augmentation des cas à partir de 2009. (Figure 2)

Quatre-vingt-trois pour cent des cas sont survenus après juillet 2007, date du décret levant l'obligation vaccinale du BCG. Avant cette date, notre étude retrouvait 0,7 cas/an. Ce chiffre a été multiplié par **5** (soit 3,6 cas/an) après cette date.

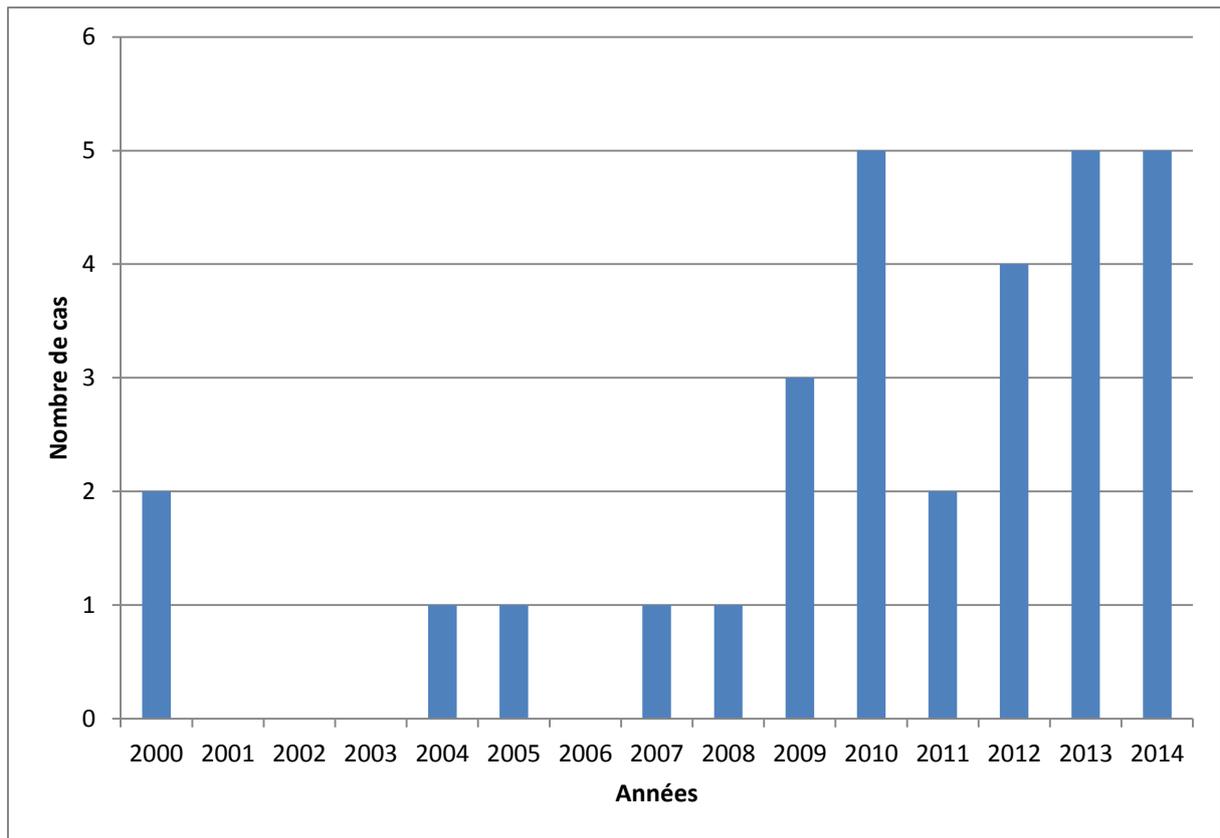


Figure 2 : Répartition des cas d'adénites à MNT au cours de la période d'étude (n=30)

C. Caractéristiques cliniques

Toutes les adénites étaient cervicales. La localisation initiale la plus fréquente était sous-angulo-maxillaire. Nous avons retrouvé 2 localisations intraparotidiennes. (Figure 3)

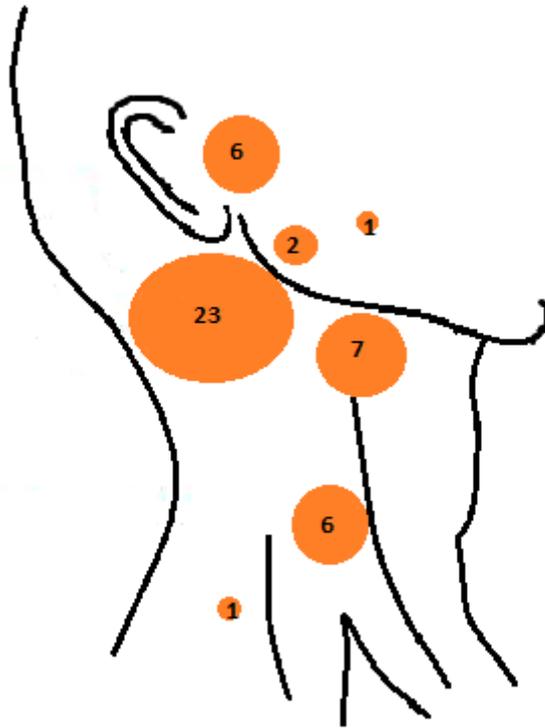


Figure 3 : Localisation des adénites à la découverte.

La taille des aires ganglionnaires est proportionnelle au nombre d'adénites.

Treize enfants avaient des localisations multiples à la découverte (1 à 3 adénites), ce qui explique le chiffre total de 46 sur notre schéma. La répartition était toujours unilatérale. Leurs tailles étaient comprises entre 10 et 50 mm, avec une médiane de 25 mm.

Les adénites, dans leur majorité, étaient fermes, mobiles, indolores avec une peau saine lors de la première consultation. Aucune n'était alors fistulisée. Au cours de l'évolution, il a été noté une transformation inflammatoire de 5 adénites, une abcédation de 7 et une coloration violacée de la peau en regard dans 8 cas.

Tous les enfants étaient en bon état général. Un épisode fébrile à l'apparition de l'adénopathie a été noté chez 5 d'entre eux. Il a aussi été relevé une infection ORL initiale dans 5 cas.

D. Statut vaccinal BCG

Le statut vaccinal vis-à-vis du BCG était connu dans 25 cas sur 30 (83 %). **Un seul enfant, né en 2002, avait été vacciné.** Il a développé une adénite à MNT à l'âge de 11 ans.

E. Biologie

Tous les enfants ont eu, lors de la prise en charge initiale, un bilan biologique sanguin standard composé d'une NFS, d'une CRP et parfois d'un bilan hépatique et des LDH. Un syndrome inflammatoire a été retrouvé chez seulement 5 enfants.

Nous avons retrouvé des sérologies dans 25 dossiers/30. Celles le plus souvent pratiquées étaient à la recherche d'EBV (20 cas), de la toxoplasmose (19 cas), de *Bartonella henselae* (16 cas), du CMV (16 cas) et de HIV (7 cas).

Sur le plan bactériologique, **l'examen direct n'était positif que dans 27 % des cas** (8 cas/30, 4 cas non renseignés).

L'agent responsable de la grande majorité des adénites était *M. avium* (25 cas/30 soit **83 %**). Les autres espèces identifiées étaient *M. intracellulare* (2 cas), *M. triplex* (1 cas) et *M. malmoense* (1 cas), *M. abscessus* (1 cas) (Figure 4).

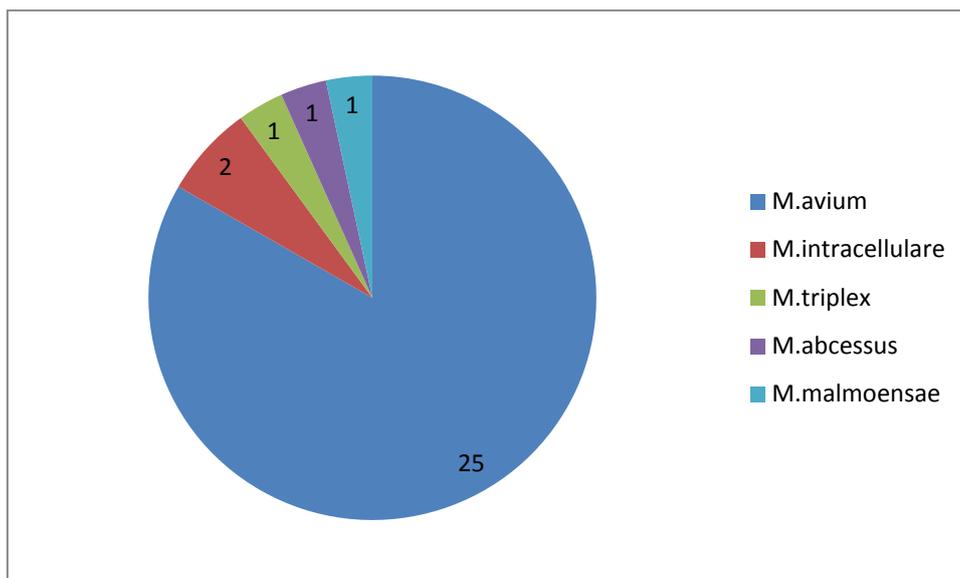


Figure 4 : Espèces responsables des cas d'adénites à MNT (n=30)

F. Anatomopathologie

L'analyse histologique a été réalisée chez **23 enfants** à l'occasion d'une exérèse (16 cas), d'une incision-drainage (3 cas), d'une biopsie (2 cas), ou d'une ponction (2 cas).

On retrouve l'aspect typique de **granulome épithélio-giganto-cellulaire** avec nécrose caséuse chez **14** enfants et sans nécrose pour **2**. Sept autres cas avaient un aspect inflammatoire granulomateux non spécifique.

G. Prise en charge diagnostique

Le **délaï diagnostique** était long, avec une **médiane de 75 jours** [16-176].

La majorité des enfants (28/30) ont reçu initialement une antibiothérapie probabiliste sans efficacité, avec même une augmentation de volume et parfois abcédation des adénites. La classe la plus utilisée était celle des bêta-lactamines avec l'amoxicilline/acide-clavulanique en première position (18 cas). Les macrolides ont été utilisés chez 7 enfants, les céphalosporines dans 4 cas et la pristinamycine chez un seul.

L>IDR à la tuberculine a été réalisée dans **23** cas. Cinq enfants ont eu un résultat négatif. Le résultat d'un enfant n'a pas été retrouvé. La taille des **17 IDR positives** a été précisée 16 fois sur 17 : 12 étaient très positives avec une induration comprise entre 10 et 15 mm, 4 variaient entre 5 et 8 mm.

L'imagerie a tenu une place importante dans la démarche diagnostique.

L'échographie cervicale a été l'examen le plus pratiqué : elle a été réalisée chez 22 enfants à la prise en charge initiale. Le but était de préciser la nature de la tuméfaction mais aussi ses rapports souvent délicats avec les structures anatomiques régionales. Une **TDM cervicale** complémentaire a été réalisée chez 8 enfants ; il s'agissait dans 3 cas d'une évaluation préopératoire de localisations multiples et délicates (dossiers n°9, 15, 18). L'échographie a également été très utilisée dans le suivi de cette pathologie avec réalisation d'une à trois échographies chez 14 enfants.

Vingt-cinq **radiographies pulmonaires**, 5 **TDM TAP** et 4 **échographies abdominales** ont été réalisées dans le cadre d'un bilan d'extension visant à éliminer une tuberculose.

Des BK tubages ont été faits chez 4 enfants et des cultures urinaires chez 3 d'entre eux, exclusivement dans les observations antérieures à 2009.

La Figure 5 illustre par quel moyen le diagnostic bactériologique a été réalisé. Il s'agit de la méthode diagnostique ayant obtenu un prélèvement qui s'est avéré positif à la culture. Beaucoup d'enfants ont nécessité l'association de ces différentes techniques avant d'obtenir le diagnostic. Au total, 16 exérèses, 10 ponctions, 8 drainages et 3 biopsies ont été réalisées à visée diagnostique.

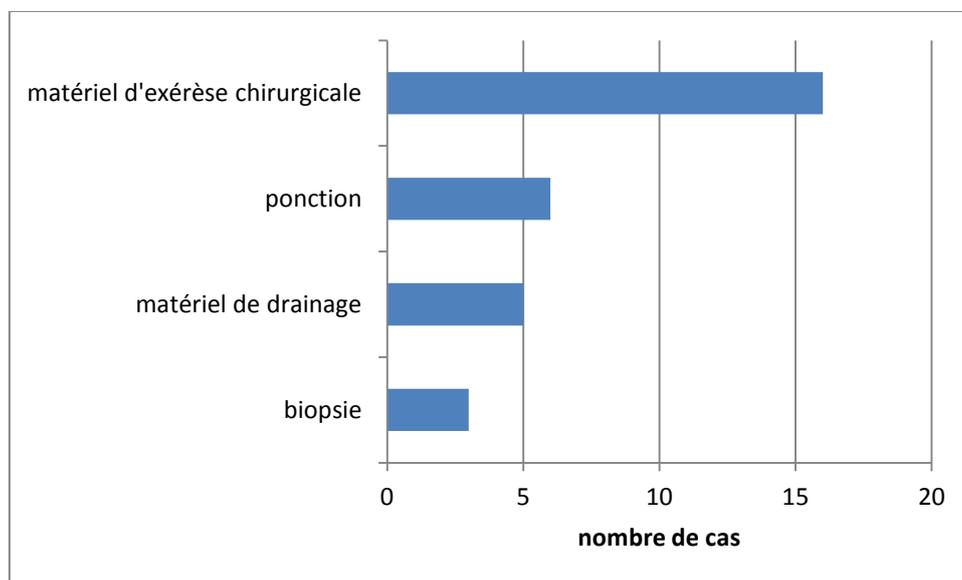


Figure 5 : Méthode utilisée pour le diagnostic bactériologique (n=30)

La ponction à l'aiguille et la biopsie étaient des gestes à visée diagnostique alors que les techniques chirurgicales d'incision-drainage ou d'exérèse large appartenaient aussi à la prise en charge thérapeutique.

H. Prise en charge thérapeutique

1) **Prise en charge chirurgicale**

a) *Exérèse large*

Une exérèse chirurgicale des adénites a été réalisée chez 21 enfants.

Dans 11 cas, il s'agissait de la première prise en charge thérapeutique :

- Quatre enfants ont eu des résultats satisfaisants avec une cicatrisation en 6 semaines à 6 mois après le geste sans autre traitement (dossiers n°14, 17, 23 et 24).
- Une récurrence a été observée chez quatre enfants, 3 à 12 semaines après la chirurgie (dossiers n°1, 7, 13 et 22). Pour le dossier n°1, une surveillance simple a été préconisée puis la fillette a été perdue de vue. Les autres ont été traités par antibiotiques. Seule une exérèse partielle avait pu être réalisée pour le cas n°13. L'adénite était trop adhérente et friable car elle avait déjà évolué vers l'inflammation avant l'opération avec une coloration cutanée violacée.
- Deux enfants ont eu une prise en charge mixte : exérèse chirurgicale accompagnée d'une bi-antibiothérapie en postopératoire (dossiers n°26 et 28).
- Nous ne disposons pas de données de suivi pour le dossier n°12.

Dans 10 cas, l'exérèse chirurgicale était une thérapeutique de seconde ligne :

- Devant une évolution défavorable avec fistulisation et/ou récurrence d'adénites après antibiothérapie de 6 et 9 mois pour 2 enfants (dossiers n° 4 et 5). Les suites ont été satisfaisantes.
- Deux autres enfants (dossiers n°15 et 21) ont été traités chirurgicalement seulement 1 à 2 semaines après instauration d'un macrolide devant une évolution de leurs adénites vers un abcès en voie de fistulisation.
- Devant une récurrence après incision-drainage chez 4 enfants (dossiers n°2, 8, 10 et 16). Trois d'entre eux avaient aussi été traités par antibiotiques. Les suites ont été simples avec cicatrisation.
- Après 3 mois d'abstention thérapeutique chez un enfant dont l'adénite avait fistulisé et sécrétait de façon chronique après ponction (dossier n°27). Cette exérèse a d'ailleurs

été partielle car le chirurgien craignait de léser le nerf facial. L'évolution a été favorable en 2 mois.

- Curage ganglionnaire secondaire 9 mois après exérèse partielle d'une adénite abcédée et fistulisée et après échec d'une antibiothérapie de 8 mois (dossier n°13).

Au total, l'exérèse chirurgicale a été probante dans 12 cas avec une cicatrisation sans récurrence connue à ce jour. Deux enfants ont présenté une récurrence régressive sous antibiothérapie. Les 4 enfants avec une prise en charge conjointe ont nécessité plusieurs mois d'antibiothérapie. Deux enfants ont été perdus de vue.

Deux enfants ont présenté une paralysie faciale post-opératoire. Une a été régressive ; nous ne disposons pas de données pour l'autre.

b) Incision-drainage-curetage

Neuf enfants ont été traités par incision-drainage-curetage, et même à 2 reprises dans 3 cas (dossier n°4, 8 et 16). L'indication de ce type d'intervention était un aspect inflammatoire, suppuré ou pré-fistulisé des adénites mais aussi le drainage d'un adénophlegmon dans un cas (dossier n°2). Chez une fillette ayant eu une exérèse chirurgicale initiale, la cicatrice s'est rouverte spontanément dans un contexte de varicelle ayant motivé un lavage-drainage de la plaie (dossier n°7).

Un enfant a bien évolué avec une cicatrisation sans complication en 12 mois (dossier n°9). Pour les autres enfants, antibiothérapie et/ou exérèse chirurgicale complémentaires ont été nécessaires (dossiers n°2, 4, 7, 8, 10, 11, 16 et 30).

2) Antibiothérapie

Vingt-et-un enfants ont reçu une antibiothérapie spécifique (Figure 6).

a) Molécules utilisées

Quatre cas (dossiers n°2, 3, 4 et 6) ont été considérés initialement comme une tuberculose ganglionnaire et traités comme telle. Il est à noter qu'ils se situent pendant la première moitié de notre période. Après les résultats de la culture, la tri ou quadrithérapie (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide +/- éthambutol) a été arrêtée sans relai chez les

2 premiers enfants. La trithérapie instaurée chez le troisième enfant (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide) a été relayée par une association de rifampicine et clarithromycine. Le dernier enfant a poursuivi le même traitement (isoniazide, rifampicine) pendant 6 semaines.

La classe des macrolides était la plus utilisée en première intention avec l'azithromycine en chef de file puis la clarithromycine. Les macrolides ont aussi été utilisés en association avec la rifampicine chez 6 enfants ; d'emblée pour 4 d'entre eux (dossier n°5, 10, 11 et 26), en relai d'un traitement anti-tuberculeux après résultat de la culture pour un autre (dossier n°4), et en relais d'une bi-antibiothérapie par azithromycine et co-trimoxazole lors de la prise en charge dans un autre CHU pour le dernier (dossier n°25).

Le cotrimoxazole a été utilisé chez 5 enfants, toujours en seconde ligne, en relai ou associé à l'azithromycine devant une évolution défavorable vers la fistulisation (dossiers n°19, 20, 21 et 25) ou dans un cas devant une résistance *in vitro* à la clarithromycine (cas n° 26).

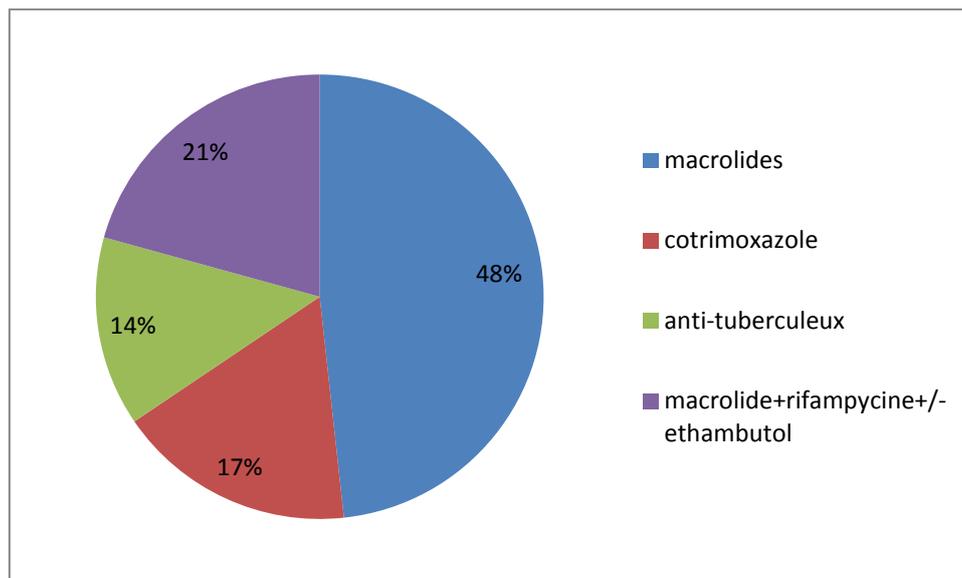


Figure 6 : Antibiotiques utilisés pour les 21 cas pris en charge médicalement

Trois enfants ont souffert d'effets indésirables ayant motivé l'arrêt des antibiotiques : 1 cas de douleurs abdominales sous macrolides et 2 cas de cytolysse hépatique modérée sous co-trimoxazole.

La durée médiane du traitement antibiotique était de 5 mois [1-12].

b) Schéma thérapeutique

Dans 9 cas, il s'agissait de la décision thérapeutique initiale :

- L'antibiothérapie a été l'unique thérapeutique chez 6 enfants.
Deux d'entre eux ont été traités comme une tuberculose ganglionnaire avant l'infirmation par la culture. Le premier a été perdu de vue après l'arrêt des antibiotiques avec les résultats de la culture (dossier n°3). Le second a poursuivi la même antibiothérapie, a présenté une récurrence avec 2 adénites fistulisées dont l'évolution a été spontanément satisfaisante en 3 mois (dossier n°6).
L'azithromycine a été instaurée chez 4 autres enfants, pour une durée de 1 à 5 mois (dossiers n°19, 20, 25 et 29). Leurs adénites étaient multiples et ont fistulisé chez 3 d'entre eux, ce qui a motivé l'utilisation du co-trimoxazole en relais pour 2 enfants (cas n°19 et 20) et en bithérapie pour un (cas n°25). Ces 4 enfants présentent encore à l'heure actuelle des adénites, parfois suintantes. Deux poursuivent encore une antibiothérapie. La clarithromycine a été préférée à l'azithromycine pour le cas n°29 ; la chirurgie avait été refusée par crainte de lésion du nerf facial. Le cas n°25 a poursuivi la prise en charge dans un CHU extra-aquitain : l'antibiothérapie a été modifiée pour une association de clarithromycine et rifampicine et une chirurgie d'exérèse est envisagée.
- Les 3 autres enfants traités par antibiotiques initialement ont eu besoin d'une exérèse chirurgicale secondaire devant une évolution non satisfaisante.
Un enfant a cicatrisé sans complication ni autre thérapeutique après la chirurgie (dossier n°5).
Deux ont poursuivi le macrolide instauré en pré-opératoire. Ils ont présenté une récurrence dont l'une a été d'évolution spontanément favorable (dossier n°15). L'autre récurrence a été multiple, bilatérale avec fistulisation, justifiant l'ajout du co-trimoxazole (dossier n°21) ; la cicatrisation a été obtenue 1 an après le début de l'antibiothérapie.

Dans 12 cas, l'antibiothérapie a été instaurée secondairement :

- Suite à une récurrence après exérèse chirurgicale chez 2 enfants. Chez l'un d'entre eux, (dossier n°22), les 2 adénites récidivantes ont évolué favorablement sous macrolides (azithromycine, durée de 2 mois). Dans l'autre cas (dossier n°7), la cicatrice s'est

rouverte dans un contexte de varicelle avec vésicules à proximité : un lavage-drainage et une antibiothérapie de 11 mois (azithromycine) ont permis une régression complète.

- Une bi-antibiothérapie (clarithromycine et rifampicine) de 2 mois a été instaurée juste après une chirurgie d'exérèse pour un autre enfant. Un relai par co-trimoxazole a été préféré devant une résistance à la clarithromycine à l'antibiogramme (dossier n° 26), l'évolution s'est faite vers la guérison. Une antibiothérapie (azithromycine) a été instaurée en post-opératoire pour le cas n°28. L'exérèse n'avait pu être que partielle devant l'état inflammatoire de l'adénite. L'évolution s'est faite vers la fistulisation avec écoulement intermittent qui perdure toujours actuellement.
- Suite à une fistulisation après exérèse partielle chez un enfant. La clarithromycine a été prescrite pendant 8 mois mais c'est la reprise chirurgicale qui a permis d'obtenir une cicatrisation complète (dossier n°13)
- Suite à une incision-drainage chez 6 enfants (dossiers n°2, 4, 10, 11, 16 et 30). Le premier a reçu une tri-thérapie anti-tuberculeuse de 2 mois jusqu'au résultat de la culture après le drainage de l'adénite devenue adénophlegmon complété d'une exérèse. La cicatrisation a été satisfaisante sans récurrence. Le deuxième enfant a suivi un tri-thérapie anti-tuberculeuse puis une association de clarithromycine et rifampicine après 2 incisions-drainages. Une récurrence multiple de même localisation un an plus tard a fait préférer une exérèse chirurgicale dont les suites ont été satisfaisantes. Une antibiothérapie de 2 et 3 mois a été suivie dans les cas n°16 et 10 mais c'est une exérèse chirurgicale secondaire qui a permis la cicatrisation des adénites. Le cas n°11 a cicatrisé après 9 mois d'antibiothérapie (azithromycine et rifampicine) malgré une fistulisation transitoire. Le dernier cas a reçu un traitement par de 4 mois ayant conduit à une cicatrisation. Cependant, la coque restante s'est infectée avec la flore buccale (dossier n°30).
- Une abstention thérapeutique initiale a été préconisée chez un enfant (dossier n° 18). Le diagnostic avait été fait par ponction. Devant une fistulisation de l'adénite, un traitement par azithromycine a été entrepris avec une évolution favorable en 8 mois.

Au total, l'antibiothérapie a été un mode thérapeutique efficace pour 9 cas dont l'un n'a reçu qu'un traitement anti-tuberculeux. Un enfant a été perdu de vue. Six enfants sont encore en cours d'évolution. Cinq ont obtenu une cicatrisation par une exérèse chirurgicale complémentaire.

I. Evolution

L'évolution des adénites était compliquée et longue, avec une **durée d'évolution médiane de 9 mois [2-29]**.

Les adénites ont **fistulisé** chez **16** enfants. Huit des 9 enfants ayant subi une ponction diagnostique ont évolué vers la fistulisation. Quatre autres avaient préalablement été pris en charge par des techniques chirurgicales minimalistes (1 biopsie et 3 incisions-drainages). Deux autres avaient subi une exérèse large : une des adénites était déjà en voie de fistulisation quelques jours avant l'intervention, la cicatrice de l'autre s'est rouverte dans un contexte de varicelle. Deux adénites n'avaient pu être excisées que partiellement au lieu de l'exérèse large prévue devant leur transformation inflammatoire rendant la chirurgie délicate.

Ces adénites fistulisées ont sécrété de la nécrose caséuse ou un écoulement purulent pendant une durée médiane de 7 mois [1-12].

Leur prise en charge a été variée et plusieurs méthodes ont été intriquées. Le traitement médical a été choisi chez 9 enfants. Dans 6 cas, la même antibiothérapie a été poursuivie alors que c'est la fistulisation qui a motivé le traitement médical chez les 3 autres. Le co-trimoxazole a remplacé ou a été adjoint à l'antibiothérapie initiale pour 3 d'entre eux devant une chronicisation de la sécrétion. L'exérèse chirurgicale a été une réponse chez 7 enfants : dans 3 cas après un drainage initial, dans 2 cas après une antibiothérapie de plusieurs mois et d'emblée pour les 2 autres cas.

Dix récurrences ont été observées : 5 après exérèse, 3 après ou sous antibiothérapie, 2 après incision-drainage. Le délai entre le début des lésions et la récurrence était très variable, de 6 semaines à 11 mois, avec une médiane de 3 mois. Les récurrences étaient en majorité multiples et de même localisation. Il est à noter cependant 2 cas de récurrence contralatérale.

L'aspect final des cicatrices a été décrit chez 16 enfants seulement. Neuf enfants présentent une cicatrice " satisfaisante ". Ces 9 enfants avaient eu une exérèse chirurgicale associée dans 3 cas à une antibiothérapie conjointe. Trois enfants présentent des cicatrices chéloïdes, un enfant une cicatrice fibreuse. Les autres sont décrites comme inesthétiques ou affaissées.

Trois enfants ont été perdus de vue.

Tableau VIII : Présentation analytique des résultats [1]

Année	2000		2004	2005	2007	2008	2009			2010
N° dossier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ville de résidence	Marmande	Bordeaux	Périgueux	Bordeaux	Libourne	Libourne	Bordeaux	Périgueux	Pau	Bayonne
Age (mois)	22	17	26	46	42	29	26	42	37	53
Sexe	F	F	M	F	F	F	F	F	F	M
BCG	NON	NON	NON	NON	NON	NON	NON	inconnu	NON	NON
Localisation (Annexe 2)	(1)3 adénites 10,15,30mm	(4) D 30 mm	(1) D 40 mm	(1) D	(2) D 20 mm	(4) G 15 mm	(4)2 adénites 20 et 30 mm	(1) G 40 mm	(4) D 20 mm	(1) D
ATB avant diagnostic	C ₁ G/C ₃ G josamycine	roxithro. Ceftriaxone	amox/clav.	oui	amox/clav.	amox/clav érythro.	ATB per os ceftriaxone	amox/clav.	non	non
Méthode diagnostique	IDR:12mm matériel d'exérèse	IDR:15mm drainage matériel d'exérèse	IDR:15mm biopsie	IDR: - ponction 2 drainages	IDR:15mm ponction	IDR:8mm ponction	IDR:10 à 12 mm matériel d'exérèse	matériel d'incision-drainage-curetage	IDR: + matériel d'incision-drainage-curetage	IDR faite matériel de drainage
Fistulisation	NON	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	NON
DD (jours)	45	127	86	100	51	16	176	30	30	43
Bactériologie	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. intracel.</i>
Prise en charge	exérèse chirurgicale	drainage exérèse chirurgicale ATBT anti-TB (2 mois)	ATBT anti-TB (3 sem.) arrêtée avec culture	2drainages ATBT anti-TB arrêtée avec culture puis clarithro. + rifamp. (6 mois)	clarithro. + rifamp. + éthambutol (5 sem)	suspicion initiale de tuberculose puis rifamp.+INH (6 sem)	exérèse chirurgicale	incision-drainage-curetage	incision-drainage-curetage	incision-drainage amox/clav en post-op puis azithro +rifamp. (3 mois)
Evolution (mois depuis apparition lésion)	à 2 mois: persistance adénite (1) 20mm abstention	à 4 mois: arrêt ATBT anti-TB devant culture à 5 mois: cicatrice fine	pas de données	à 23 mois: récurrence (2) 20mm fistulisée exérèse, cicatrisation en 4 mois	à 4 mois: fistulisation, reprise même ATBT (8mois) à 13 mois: persistance fistulisation, inflammation exérèse	à 1,5 mois: fistulisation + récurrence collectée (3) à 2,5 mois: fistulisation 2 adénites, drainage spontané	drainage car ouverture cicatrice et écoulement, azithro. à la culture, (11mois)	à 2 mois: évolution abcédée 2 ^{ème} drainage à 9,5 mois: récurrence suintante exérèse totale	à 2 mois: quelques ganglions sous la cicatrice à 13 mois: régression totale	à 2 mois: exérèse chirurgicale secondaire à 5,5 mois: cicatrisation

Tableau VIII : Présentation analytique des résultats [2]

Année	2010				2011		2012			
	N° dossier	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Ville de résidence	Montendre (17)	Libourne	Bayonne	Bordeaux	Bayonne	Bayonne	Bayonne	Périgueux	Bergerac	Cognac
Age (mois)	19	32	21	23	27	35	26	43	52	50
Sexe	F	M	F	F	F	F	F	M	F	M
BCG	NON	Inconnu	NON	inconnu	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Localisation (Annexe 2)	(1) (2) 10 mm	(1) 2adénites 20 mm	(1) 50 mm	(1) (3)	(2) (3) 30mm (5) 15mm	(3) (5)	(1) 30 mm	(2) 20mm	(6) 10mm (2)	(1) 15mm (3)
ATB avant diagnostic	amox.	rova.	non	amox.	azithro.	amox, amox/clav	amox/clav	amox/clav	amox/clav amox+josa.	amox.
Méthode diagnostique	matériel d'incision-drainage	matériel d'exérèse	IDR:11 mm matériel d'exérèse	matériel d'exérèse	IDR:10mm matériel d'exérèse	IDR:10 mm matériel d'exérèse	IDR:12mm matériel d'exérèse	IDR:10mm ponction	IDR: - ponction	IDR:5mm ponction
Fistulisation	OUI	NON	OUI	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	OUI
DD (jours)	107	76	130	67	53	107	108	36	78	74
Bactériologie	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. triplex</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>
Prise en charge	drainage ATBT azithro + rifamp. (6 mois)	exérèse chirurgicale	exérèse partielle ATBT clarithro. (8 mois)	exérèse chirurgicale	exérèse chirurgicale clarithro. pré (2 sem)et postop(8sem)	2 drainages clarithro. (2mois)	exérèse chirurgicale	abstention thérapeutique initiale	ATBT azithro. (3mois)	clarithro. (10 jours) puis azithro. (3 mois)
Evolution (mois depuis début évolution)	à 8 mois: écoulement intermittent cicatrice, arrêt rifamp. poursuite azithro. (3 mois) à 11 mois: cicatrisation	pas de données	à 5 mois: fistulisation à 10 mois: reprise suintement à 12 mois: curage ganglionnaire secondaire à 18 mois: cicatrisation	à 7 mois: cicatrisation	parésie faciale à 3 mois: récidence (2) à 8 mois: cicatrisation	à 1 mois: suppuration à 3 mois: parotidectomie large+curage ganglionnaire car persistance écoulement à 9 mois: cicatrisation	à 6 mois: cicatrisation	à 2 mois: fistulisation azithro. (5 mois) à 10 mois: cicatrisation	à 5 mois: fistulisation à 6 mois: intolérance macrolides, persistance écoulement switch pour cotrimo. à 14 mois: fistulisation persistante	à 14 mois: inflammation azithro. à 14,5 mois: adhérente, collection switch pour cotrimo. (4 mois) à 24 mois: (1) suintante régression(3)

Tableau VIII : Présentation analytique des résultats [3]

Année	2013					2014				
	N° dossier	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Ville de résidence	Hostens (33)	Pau	Libourne	Libourne	Pau	Bordeaux	Bayonne	Mont de Marsan	Dax	Bordeaux
Age (mois)	55	36	49	35	50	57	61	37	136	24
Sexe	F	M	M	F	M	F	F	M	F	F
BCG	NON	NON	inconnu	inconnu	NON	NON	NON	NON	OUI	NON
Localisation (Annexe 2)	(1) 20 mm (2) 40 mm	(1) 25 mm	(1) 30 mm	(7) 30 mm	(1) 30 mm (2) 20 mm (3) 10 mm	(4) 25 mm	(1)	(3) 25 mm	(1) 2 adénites 20 et 30 mm	(1) 2 adénites 20 et 40 mm
ATB avant diagnostic	amox/clav.	amox/clav.	amox/clav.	2 ATBT	amox/clav.	amox/clav. pristinamycine	amox/clav.	amox/clav. C ₃ G	amox/clav.	amox/clav. C ₃ G
Méthode diagnostique	IDR: 5 mm matériel d'exérèse	IDR: 10 mm matériel d'exérèse	matériel d'exérèse	2 ponctions matériel d'exérèse	IDR: 15 mm ponction	IDR: - matériel d'exérèse	ponction matériel d'exérèse	IDR: - matériel d'exérèse	IDR: - biopsie	IDR: 5 mm matériel de drainage et biopsies
Fistulisation	OUI	NON	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	NON	NON
DD (jours)	74	100	48	123	24	74	159	87	60	128
Bactériologie	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. malmoensae</i>	<i>M. intracel.</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. avium</i>
Prise en charge	exérèse chirurgicale ATBT azithro. pré (10 jours) post-op (8 mois)	exérèse chirurgicale	exérèse chirurgicale cefpodoxime post-op	exérèse chirurgicale amox/clav. en post-op	ATBT azithro. (6 mois)	exérèse chirurgicale ATBT clarithro.+ rifamp. (2 mois)	abstention thérapeutique initiale	exérèse partielle ATBT azithro. (9 mois)	ATBT azithro. (1 mois) exérèse chirurgicale réfutée	incision-drainage et biopsies ATBT azithro. (4 mois)
Evolution (mois depuis apparition de la lésion)	à 2 mois : (2) fistulise à 3 mois : récidives (1) (3) fistulisées ajout cotrimo. à 14 mois : régression	parésie faciale à 4 mois : fièvre +2 récidives azithro. (2 mois) évolution favorable	à 4 mois : cicatrisation	à 3 mois : cicatrisation	à 1 mois : collection (2) ajout cotrimo. à 2 mois (2) fistulise à 6 mois : switch pour clarithro.+ rifamp.	à 4 mois : switch pour cotrimo. (résistance à l'antibiogramme) à 6 mois : cicatrisation	à 1 mois : fistulisation, échec pristinamycine à 4 mois : exérèse partielle à 7 mois : cicatrisation	fistulisation après chirurgie à 9 mois : écoulement intermittent, cicatrice correcte azithro.	à 4 mois : switch pour clarithro.	à 8 mois : cicatrisation, persistance 2 adénopathies 10 mm dures à 10 mois : abcédation ponction Actinomycetes switch pénig

Deux observations détaillées illustrent cette pathologie et sa prise en charge.

Dossier n°21 :

La petite K. a 4 ans et demi. Elle vit en Gironde. Elle a pour antécédents un asthme et un eczéma. Née en 2008, elle n'a pas été vaccinée par le BCG, n'appartenant pas aux groupes identifiés comme à risque de tuberculose.

Début décembre 2012, elle présente un épisode fébrile d'une semaine au décours duquel se développent deux adénopathies cervicales gauches, l'une sous-angulo-maxillaire, l'autre sous-mandibulaire. Un premier traitement antibiotique par amoxicilline-acide clavulanique est instauré pendant 10 jours par son médecin traitant. Devant une absence d'amélioration, l'antibiothérapie est prolongée pour encore 10 jours, sans efficacité. Un bilan sanguin est réalisé : il n'y a pas de syndrome inflammatoire et les sérologies EBV, toxoplasmose et griffes du chat s'avèrent négatives.

Elle consulte aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux fin janvier 2013, après 2 mois d'évolution. Les adénopathies sont indolores, non dures, légèrement mobiles et sont devenues inflammatoires. L'adénite sous-angulo-maxillaire mesure 2 cm et l'adénite sous-mandibulaire 4 cm. Les urgentistes suspectent dès lors une origine mycobactérienne non tuberculeuse devant l'histoire de la maladie et l'aspect clinique. Ils ont en effet été confrontés à plusieurs cas d'adénites à MNT ces derniers temps. Dans cette hypothèse, ils instaurent un traitement par azithromycine.



La petite K. est revue en consultation une semaine après par un pédiatre du CHU. Elle a réalisé entre temps une IDR à la tuberculine, qui est positive à 5 mm. Elle est en bon état général et l'examen clinique est sans particularité, en dehors des deux adénites qui n'ont pas changé d'aspect. Des examens d'imagerie sont alors réalisés. La radiographie pulmonaire est normale. L'échographie cervicale décrit des adénites rompues dans les parties molles sous cutanées, évoquant une fistulisation à la peau très prochaine. Cette évolution fait décider d'une prise en charge chirurgicale rapide et K. est reconvoquée 2 jours après pour la réalisation d'une exérèse chirurgicale. Seule l'adénite sous-angulo-maxillaire sera réséquée. L'antibiothérapie est poursuivie en post-opératoire.



L'analyse histologique du matériel chirurgical conclut à une lymphadénite granulomateuse avec nécrose, de caractère non spécifique. Sur le plan bactériologique, l'examen direct reste négatif mais la culture confirme bien l'origine mycobactérienne non tuberculeuse avec identification de *M. avium* 2 semaines après la chirurgie. L'antibiogramme retrouve une sensibilité à la clarithromycine, et à l'éthambutol.

L'adénite sous-mandibulaire, celle n'ayant pas été excisée, fistulise rapidement après la chirurgie. Des soins locaux simples sont entrepris (désinfection, rinçage au sérum physiologique et pansements secs). K. vient régulièrement réaliser ses pansements à l'hôpital.

L'évolution va être très lente et marquée par des récives.

Fin mars, deux nouvelles adénites se développent. L'une apparaît dans la même région que les deux précédentes, sous-maxillaire gauche, et va rapidement fistuliser. L'autre est pré-tragienne, controlatérale, et mesure 1cm. Son aspect échographique est nécrotique. Cette situation amène les pédiatres à ajouter à l'azithromycine un autre antibiotique, le co-trimoxazole, bien que sa sensibilité était intermédiaire à l'antibiogramme.

En juin, les adénites sont toujours fistulisées et sécrètent par intermittence un liquide caséux. La peau péri-orificielle est devenue violacée. La cicatrice de l'adénite excisée est propre et non indurée. K. poursuit sa bi-antibiothérapie qu'elle tolère bien.



En aout, les deux adénites sous-mandibulaires gauches ont cicatrisé mais de façon chéloïde. L'adénite pré-tragienne droite sécrète toujours et il est décidé de poursuivre les antibiotiques. En janvier 2014, soit 14 mois après l'apparition des lésions initiales, la dernière adénite a cicatrisé. La bi-antibiothérapie est arrêtée, d'autant plus que K. présente une petite cytolyse sous co-trimoxazole. Au total, la fillette aura reçu l'azithromycine pendant un an et le co-trimoxazole pendant 9 mois.

Les cicatrices des 3 adénites n'ayant pas été prises en charge chirurgicalement sont très remaniées ; une application de dermocorticoïdes est proposée par les dermatologues et une reprise chirurgicale pourra être discutée à distance.

Cette pathologie a été vécue comme très angoissante pour les parents qui ont dû être rassurés à maintes reprises.

Dossier n°26 :

Le petite J. a 4 ans. Elle vit à Bordeaux. Elle n'a pas d'antécédents médicaux. Elle n'a pas été vaccinée par le BCG, étant née en 2009 et n'étant pas à risque d'exposition à la tuberculose. Fin décembre 2013, J. développe une adénopathie jugulo-carotidienne gauche d'environ 2 cm dans un contexte de rhinopharyngite. Un traitement par amoxicilline-acide clavulanique est alors entrepris par le médecin traitant.

Trois semaines plus tard, la tuméfaction cervicale est toujours présente. La biologie ne retrouve pas de syndrome inflammatoire et les sérologies EBV et CMV sont négatives. Une autre antibiothérapie (pristinamycine) et une corticothérapie sont instaurées par un ORL car J. a aussi une otite bilatérale.

Dix jours plus tard, J. consulte aux urgences pédiatriques de Bordeaux. L'adénopathie n'a pas régressé et J. présente à nouveau une otite moyenne aiguë. Un nouveau traitement par amoxicilline-acide clavulanique est prescrit.

Un mois plus tard, l'adénopathie a augmenté de volume, la consistance est plus fluctuante et la peau en regard est devenue violacée. L'échographie retrouve une adénomégalie abcédée de 5 cm qui refoule la glande sous-maxillaire. Une IDR à la tuberculine est réalisée : négative. La radiographie pulmonaire est normale.



Devant ce tableau évoquant une fistulisation prochaine, une exérèse chirurgicale complète est décidée. La chirurgie est réalisée début mars au CHU de Bordeaux sans complications. Le nerf facial ne sera pas lésé. Une association de clarithromycine et rifampicine est instaurée en post-opératoire. J. rentre à domicile avec des soins locaux.

Deux semaines plus tard, une souche de *M. avium* est identifiée à la culture, résistant aux deux antibiotiques prescrits. L'examen direct était négatif. Il est alors décidé d'arrêter cette bi-antibiothérapie et de la relayer par le co-trimoxazole, bien que celui-ci n'ait qu'une sensibilité intermédiaire à l'antibiogramme.

Trois mois plus tard, soit six mois après l'apparition de la lésion initiale, J. a complètement cicatrisé. L'aspect est très satisfaisant. Le co-trimoxazole est arrêté. Cependant, il est palpé à la même localisation une petite adénopathie d'environ 1 cm, homogène et non calcifiée à l'échographie. Devant cet aspect non pathogène, aucun traitement complémentaire ne sera entrepris.



CHAPITRE 5

DISCUSSION

I. ANALYSE DESCRIPTIVE

A. Population

La médiane d'âge des enfants de notre étude était de 36,5 mois (3 ans) et la moyenne de 40 mois.

Les publications françaises concernant les mycobactérioses ne traitent que des atteintes pulmonaires (56). En 2013, trois communiqués ont été présentés lors d'un congrès de la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse). Il s'agissait d'études descriptives des cas d'adénites à MNT chez l'enfant dont le diagnostic était basé sur une culture positive. Ces 3 études retrouvent des âges similaires aux nôtres, avec des moyennes de 28,8 à 30 mois (72)(73)(74).

La moyenne des médianes d'âge des autres études publiées sur le sujet dans différents pays est de 2,7 ans, chiffre équivalent à notre étude (24)(30)(31)(60)(61)(62)(66). Trois études ont estimé les incidences des adénites à MNT de l'enfant selon des tranches d'âge. Les chiffres sont 2 à 3 fois plus élevés chez les moins de 5 ans (31)(52)(54).

Les âges de nos enfants étaient compris entre 17 et 61 mois, à l'exception d'un seul enfant de 11 ans, qui accroît notre moyenne. On retrouve de tels extrêmes supérieurs dans certaines études (30)(60).

Notre critère de recherche concernant l'âge sélectionnait les enfants de moins de 15 ans. Nous avons décidé d'exclure les 15-18 ans car les adénites à MNT sont très rares dans cette tranche d'âge, mais surtout pour que nos résultats puissent être comparés aux prévisions établies par les expertises de santé publique qui concernaient, comme la majorité des études à ce sujet, les enfants de moins de 15 ans.

Les filles étaient plus touchées que les garçons dans notre étude, avec un sex-ratio de 2,3/1. Les autres études retrouvent également une prédominance féminine, sans qu'aucune explication ne soit fournie dans la littérature médicale (24)(30)(31)(60)(66). En France, les garçons sont néanmoins plus nombreux que les filles chez les moins de 20 ans (73).

Nos cas n'étaient pas répartis de manière équivalente dans la région. Il nous semble que cette variation du nombre de cas selon le lieu de résidence est liée à l'importance de la population dans chaque département plutôt qu'à une variation des conditions climatiques au sein de l'Aquitaine. En effet, douze cas ont été retrouvés en Gironde, département le plus

peuplé alors qu'un seul cas a été retrouvé dans le Lot et Garonne, département le moins peuplé.

Nous avons fait le choix de garder dans notre population les deux enfants originaires de Poitou-Charentes, même si notre étude portait sur l'Aquitaine, car ils ont été pris en charge en grande partie à Bordeaux.

B. Présentation clinique

Toutes nos adénites étaient cervicales. Quelques localisations extra-cervicales sont rapportées dans la littérature. Une des études présentée à la RICAI a été menée par plusieurs CHG et CHU du Nord-Ouest de la France : 41 cas d'adénites ont été identifiés entre 2003 et 2012. Une adénite était axillaire ; les 39 autres étaient cervicales (72). Une autre étude présentée à ce même congrès a retrouvé 11 cas d'adénites à MNT identifiés au CHU de Montpellier entre janvier 2009 et juillet 2013. L'une des adénites était inguinale, les 10 autres cervicales (73). D'autres localisations ont été décrites : médiastinales (53), épitrochléennes (24) mais la localisation la plus fréquente est cervicale dans 75 à 87 % des cas (31)(55).

L'atteinte sous-angulo-maxillaire était largement majoritaire dans notre étude puis venaient les aires sous-mandibulaire, jugulo-carotidienne et pré-tragienne. Il est à noter que la description des aires est parfois confuse dans les observations et varie d'un observateur à l'autre pour le même cas. Nous nous sommes souvent basés sur la description échographique de la localisation. Les autres études retrouvent ces mêmes localisations majoritaires. Cependant, la localisation intra-parotidienne est plus représentée que dans nos données (12 à 24 %) (30)(61)(67)(72).

La description clinique de nos adénites est en accord avec celle de Tournier (59). Lors de la découverte, elles sont indolores, fermes, mobiles, d'une taille moyenne de 25 mm. On retrouve bien une augmentation de la taille dans le temps, qui est la raison des investigations diagnostiques. L'évolution naturelle va vers l'inflammation, la collection et la modification de la coloration cutanée. Les adénites inflammatoires, abcédées et violacées de notre étude évoluaient déjà depuis 1 à 2 mois.

La présentation initiale a toujours été unilatérale, comme la majorité des cas des autres études (30)(55)(67). Cependant, 2 cas de récurrences ont été contralatérales.

Une fièvre contemporaine de l'apparition de l'adénopathie et un syndrome inflammatoire biologique ont été retrouvés chez 5 de nos enfants. L'étude de Panesar *et al.* retrouvait 20 % de syndromes grippaux inauguraux (30). Il semble que cette maladie pourtant localisée puisse déclencher une petite réaction systémique.

C. Difficultés diagnostiques

1) **Bactériologie**

L'examen direct n'était positif que dans 27 %. Ce chiffre est rarement précisé dans les études. L'étude danoise d'Iversen *et al.* retrouvait 73 % d'examens directs positifs (66). Dans l'étude pluricentrique française, ce chiffre était de 51 % (72). Nous avons vu que la culture n'était positive que dans 30 à 50 % des cas de mycobactérioses (20), la positivité de l'examen direct suit certainement cette tendance.

Le complexe MAC arrivait en nette première position des espèces identifiées (25 *M. avium* et 2 *M. intracellulare*). Il s'agit de l'espèce la plus retrouvée mondialement dans les adénites à MNT de l'enfant depuis les années 70 ; elle cause de 60 à 83 % des adénites à MNT dans les différentes études (24)(31)(52)(68). Nous n'avons pas retrouvé *M. scrofulaceum* comme agent responsable de nos adénites. Cette espèce était majoritaire avant l'émergence de *M. avium* (3). L'étude pluricentrique française en retrouvait cependant 1 cas/41 (72).

La deuxième espèce décrite comme la plus fréquente en Europe est *M. malmoensae*. Nous n'en avons retrouvé qu'un seul cas.

La deuxième espèce la plus représentée dans 2 des études présentées à la RICAI est *M. lentiflavum* (8 cas/41 et 2 cas/5) (72)(74). Nous n'avons pas identifié cette MNT dans notre étude alors que les périodes étaient similaires. *M. lentiflavum* a été décrite pour la première fois en 1966 et a été identifiée exclusivement en Europe. C'est une MNT à croissance lente qui a des similitudes phénotypiques et biochimiques avec MAC et qui est proche de *M. simiae*. Elle provoque surtout des adénites chez l'enfant dont les premiers cas ont été décrits en Allemagne en 1997 et a aussi été retrouvée dans quelques cas de mycobactérioses chez l'immunodéprimé (76). Son deuxième rang au sein des études françaises concorde avec

une étude pluricentrique menée à Madrid qui retrouve *M. lentiflavum* dans 40,5 % des adénites à MNT de l'enfant, après MAC (45,2 %) (77). Il est probable que des cas liés à cette espèce vont être diagnostiqués dans notre région aussi.

M. abscessus, une MNT à croissance rapide, retrouvée chez l'un de nos cas, est une espèce classiquement décrite dans les adénites de l'enfant. Elle est la troisième espèce responsable des mycobactérioses pulmonaires (3).

Une de nos adénites était causée par *M. triplex*, une MNT à croissance lente décrite pour la première fois en 1996, responsable d'infections chez les adultes immunodéprimés. Nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux cas d'adénites causés par cette espèce, un aux Etats-Unis et un en Italie (78)(79). Il est intéressant de noter que la culture initiale de ce cas avait identifié *M. genevensae*. Le prélèvement avait été relu car les équipes avaient été surprises de l'identification de cette espèce non classiquement décrite dans les adénites à MNT. *M. triplex* était également un isolat rare et surprenant, ce qui avait motivé un bilan immunitaire chez la fillette, avec l'étude de la voie de l'IL-12, qui s'était avérée normale.

L'espèce qui semble émerger ces dernières années est *M. haemophilum*. Quelques cas disparates d'adénites de l'enfant causés par cette MNT ont été décrits dans divers pays depuis 1981 (Australie, Canada, Pays-Bas). Cette espèce était surtout connue pour des infections sévères chez l'immunodéprimé. Depuis les années 2000, elle est la deuxième espèce en cause dans deux pays, les Pays-Bas et Israël. Elle est responsable d'un quart des adénites à MNT dans les travaux de l'équipe hollandaise de Lindeboom *et al.* (62)(80) et d'un tiers des cas dans des travaux israéliens (71). Plus qu'une variation géographique, c'est l'adaptation des laboratoires de bactériologie aux conditions spécifiques de culture de *M. haemophilum* (milieu enrichi en fer, croissance à haute température) qui semble faire la différence du taux d'isolement de la bactérie (81)(82). Le changement des milieux de culture dans un hôpital israélien en 1996 coïncide avec l'identification de *M. haemophilum* dans ce laboratoire (83). La PCR en temps réel spécifique de *M. haemophilum* développée aux Pays-Bas révèle d'authentiques cas d'adénites causés par cette espèce, alors que les cultures étaient restées négatives (82). *M. haemophilum* semble donc plutôt avoir été sous-diagnostiqué auparavant que vraiment émergé dans le monde bactériologique. Cliniquement, *M. haemophilum* toucherait des enfants plus âgés que *M. avium*, avec une médiane d'âge de 5 à 6 ans (80) (83). Nous n'avons pas retrouvé cette espèce dans notre étude et aucun cas n'a encore été identifié en France à notre connaissance, ce qui pourrait être lié à ces conditions spécifiques de culture.

2) Anatomopathologie

L'anatomopathologie est un élément d'orientation. Bien qu'il ne soit pas spécifique, l'identification d'un granulome épithélio-giganto-cellulaire avec nécrose caséuse est un élément très en faveur du diagnostic. Nous avons aussi retrouvé cet aspect dans notre étude, chez 14 des 23 cas ayant fait l'objet d'un examen anatomopathologique.

Cependant, cet aspect histologique évoque bien sûr une tuberculose mais également d'une maladie des griffes du chat. Ces deux diagnostics ont d'ailleurs été évoqués respectivement chez 4 et 3 de nos patients.

3) Lenteur du diagnostic

Le délai diagnostique médian était de 75 jours, soit 2,5 mois, ce qui est en adéquation avec les autres études (24)(30)(60)(61)(66). Bien que très long, ce délai variait énormément selon les cas (16 à 176 jours), et ce, tout au long de notre période. Les parents consultent généralement rapidement à la découverte de l'adénopathie ; une " boule " est toujours perçue comme inquiétante. L'évolution lente de cette pathologie ne favorise pas une prise en charge rapide. Les facteurs susceptibles de retarder le diagnostic étiologique nous apparaissent être l'essai d'une autre antibiothérapie probabiliste alors que la première a été inefficace, l'errance entre la consultation de différents praticiens qui, d'une manière générale, méconnaissent cette pathologie et la multiplicité des examens complémentaires. Deux éléments font accélérer la prise en charge qui devient souvent alors invasive avec ponction, biopsie ou exérèse : l'augmentation de volume de l'adénite et le changement de coloration cutanée.

Nous avons défini la date du diagnostic par la date de la positivité de la culture. La culture peut être très longue, ce qui a surtout été le cas au début de notre période. Les prélèvements ne sont pas toujours contributifs.

La stratégie diagnostique a été respectée dans notre étude. L'hypothèse initiale a majoritairement été une adénite à pyogènes conduisant à l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste adaptée. Un bilan biologique initial éliminait une origine maligne. Les sérologies éliminaient une autre origine infectieuse.

Une tuberculose ganglionnaire a souvent été suspectée au début de notre période d'étude (2000 à 2008), et traitée comme telle dans 4 cas sur les 6 envisagés. Cela peut s'expliquer par le fait que les adénites à MNT étaient rares dans la première moitié de notre période alors

qu'ensuite, les centres hospitaliers prenant en charge les enfants avaient déjà été confrontés à des cas similaires. Ce diagnostic était alors plus facilement envisagé et la tuberculose ganglionnaire écartée.

4) Méthodes diagnostiques

L>IDR à la tuberculine a été un examen au centre de la démarche diagnostique. Utilisée par les praticiens pour la recherche d'une tuberculose, ils ont été majoritairement confrontés à un résultat positif aux alentours de 10 mm. La place de l>IDR dans l'argumentaire de l'origine mycobactérienne non tuberculeuse est divisée dans la littérature. Beaucoup d'auteurs considèrent qu'une IDR positive sans être phlycténulaire est un argument en faveur d'une telle étiologie (23)(24)(31). Cependant, l'ATS retient une négativité de ce test. Notre étude a permis de confronter les résultats des IDR à la confirmation bactériologique : ils ont été concordants dans 17 cas sur 23. Cela nous permet de considérer l>IDR à la tuberculine, test facilement réalisable et peu coûteux, comme un **élément en faveur d'une adénite à MNT** dans notre région, où la prévalence de la tuberculose est faible et le BCG rarement pratiqué. Il est à relever que le seul enfant vacciné par le BCG en période néonatale avait une IDR négative au moment du diagnostic, à l'âge de 11 ans.

Afin d'obtenir un diagnostic de certitude par culture, il faut pouvoir disposer de matériel de cette adénite. Un autre point délicat de la prise en charge diagnostique est l'obtention de ce matériel. Faut-il ponctionner, biopsier, recueillir un échantillon d'écoulement spontané? Les différentes études ne permettent pas de statuer. Les points de vue et les résultats sont discordants, les populations étant toujours petites, du fait de la prévalence rare de cette pathologie.

Dans notre étude, c'est **l'exérèse chirurgicale** qui a permis de porter le plus souvent le diagnostic. Elle est aussi en elle-même un procédé thérapeutique mais n'était pas toujours réalisée d'emblée. Elle intervenait parfois après ponction ou drainage. Elle a cependant été pratiquée tout au long de la période de notre étude, comme la ponction, alors que les biopsies simples et les drainages ont souvent été effectués au début de la période. Cela peut s'expliquer par la méconnaissance de l'origine MNT au début de la période d'étude : ces adénites étaient considérées comme tuberculeuses, ce qui justifiait plutôt une biopsie.

Le choix de la méthode diagnostique différait aussi selon les équipes, et si le centre où l'enfant pris en charge avait déjà été exposé à de tels cas. Quand il s'agissait du premier cas de ce type,

les techniques étaient plus minimalistes alors que la chirurgie était plus souvent retenue quand les praticiens avaient déjà rencontré ce type d'adénite. Mais la technique dépendait aussi du stade de l'adénite lors de sa prise en charge. Une évolution inflammatoire et la fistulisation remettaient en cause l'exérèse chirurgicale par crainte de cicatrisation difficile dans des zones anatomiques délicates et déjà lésées.

La place de **la ponction à l'aiguille** est très variable dans la littérature. Les études réalisées par l'équipe hollandaise de Lindeboom basent leur diagnostic sur une culture positive obtenue par ponction (62)(70). Il n'a pas été relevé de corrélation entre cette technique et une fistulisation ultérieure. Dans l'étude de Tunkel, la ponction a été la méthode diagnostique de 16 cas sur 25 sans qu'aucune complication n'ait été retrouvée (61). Son intérêt thérapeutique pur est plus controversé. L'étude de Wei appuie son intérêt diagnostique mais réfute cette technique comme moyen thérapeutique (60). L'étude canadienne de Tremblay retrouve un risque de fistulisation accru avec l'utilisation de cette technique (67). Le troisième communiqué présenté à la RICAI avait été mené par le CHU de Rennes : le diagnostic des 5 cas de cette étude avait été fait par ponction (74). Ce geste a été le seul pour l'un de ces cas, sans aucune autre prise en charge et l'évolution a été satisfaisante. Dans notre revue, la ponction seule n'a été réalisée que chez un enfant, sans efficacité. **De plus, l'évolution s'est faite vers la fistulisation chez la presque totalité des enfants chez qui cette technique a été pratiquée.** Au total, cela ne nous permet pas de retenir la ponction à l'aiguille comme une technique diagnostique avec un rapport bénéfice/risque favorable.

D. Prise en charge thérapeutique

L'incision-drainage-curetage seule n'a été efficace que chez 1 enfant sur 9. Les 8 autres ont présenté une récurrence, avec fistulisation chez 5 d'entre eux. Ces résultats sont en accord avec les autres études à ce sujet : récurrence dans 95 % des cas dans l'étude de Panesar (30) alors que les récurrences après exérèse complète n'étaient que de 2 % ; récurrence dans 56 % des cas dans l'étude de Wei, soit 10 fois plus que pour la chirurgie large (60). L'étude danoise d'Iversen retrouvait 91 % de récurrences après incision-drainage contre 50 % après une exérèse (66). Cependant, ces études n'étaient pas des essais randomisés mais des études rétrospectives descriptives comme la nôtre. Les études de Tunkel et d'Iversen précisent que ce procédé a été employé devant des lésions inflammatoires, fluctuantes ou nécrosantes ou quand la proximité du nerf facial rendait une exérèse radicale délicate (61)(66). Il en était de même

pour nos cas. Un autre essai prospectif randomisé de l'équipe hollandaise de Lindeboom a comparé exérèse chirurgicale et curetage pour des adénites à MNT prises en charge à un stade évolué d'adhérence et de décoloration cutanée. La cicatrisation a été obtenue dans les 2 groupes mais plus rapidement avec l'exérèse chirurgicale (3,6 semaines contre 11,5 semaines dans le groupe curetage). Trente-six pour cent de récurrences ont été observés avec le curetage mais l'évolution a été favorable malgré un drainage spontané. Seize pour cent de paralysie faciale ont été observés dans le groupe exérèse, toutes résolutive (84).

La technique d'incision-drainage-curetage n'est peut-être pas totalement à bannir de la prise en charge mais pourrait être employée quand les risques de lésion de la branche marginale du nerf facial sont élevés. Elle pourra être complétée d'une exérèse large ou d'une antibiothérapie mais l'évolution spontanée, bien que plus longue, semble être aussi favorable.

La majorité des enfants ont été traités par plusieurs moyens. L'antibiothérapie et l'exérèse chirurgicale sont les deux chefs de file, parfois utilisés de façon conjointe, et souvent comme alternative devant l'échec de l'un des deux. Considérées individuellement, ces techniques ont été efficaces chez environ la moitié des enfants pris en charge. L'ATS définit l'exérèse chirurgicale comme le " gold standard " de la prise en charge des adénites à MNT. Les études précitées retrouvent une moindre récurrence qu'avec les techniques chirurgicales minimalistes (30)(60)(61)(66). Sa supériorité sur une antibiothérapie spécifique a été montrée dans l'essai contrôlé randomisé hollandais de Lindeboom (62). L'analyse de notre série de cas ne nous permet pas de conclure à la supériorité de la chirurgie large sur l'antibiothérapie. Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive et non d'un essai randomisé. Notre population était petite et les prises en charge ont été intriquées. Nous avons retrouvé deux situations particulières ayant pu favoriser l'échec de l'exérèse chirurgicale : la réouverture d'une cicatrice récente dans un contexte de varicelle chez un enfant et une exérèse partielle au lieu de complète devant une adénite déjà abcédée chez deux autres.

La place des antibiotiques n'est pas encore très définie. Un autre essai randomisé mené par la même équipe hollandaise a comparé antibiothérapie et abstention thérapeutique pour des adénites au stade de fluctuation et de modification de la coloration cutanée : l'antibiothérapie n'a pas été supérieure à l'abstention thérapeutique en termes de durée avant cicatrisation (70). Dans notre série, l'attitude face à des adénites devenues inflammatoires ou violacées n'a jamais été attentiste. L'antibiothérapie a été la solution la plus fréquemment choisie, parfois associée à un drainage ou à une exérèse. Les suites ont été favorables mais longues.

Les autres facteurs ayant fait préférer le traitement médical ont été une récurrence après chirurgie d'exérèse ou de drainage, des adénites multiples ou fistulisées ou encore une chirurgie refusée devant une proximité du nerf facial. Ce sont les mêmes facteurs évoqués par des études rétrospectives descriptives comparables à la nôtre (60)(65)(68). Cependant, les tailles de notre série et des leurs sont très faibles pour vraiment statuer sur la meilleure prise en charge à adopter. De plus, les antibiothérapies ont souvent été précédées ou complétées de techniques chirurgicales variées. Une méta-analyse réalisée en 2008 a comparé le traitement chirurgical à l'antibiothérapie dans cette pathologie et conclut à la primauté de l'exérèse chirurgicale. Bien que l'antibiothérapie puisse conduire à un succès dans 67 % des cas, il reste encore à préciser dans quelles situations (85).

Tous les enfants pris en charge par antibiotiques ont été traités initialement par un des « nouveaux macrolides », clarithromycine ou azithromycine, à l'exception des 4 considérés comme une tuberculose ganglionnaire. Ce choix est conforme à la sensibilité *in vivo* connue de cette classe (3). L'utilisation conjointe de la rifampicine a été choisie chez 6 enfants. Cet antibiotique est également actif sur MAC et est souvent utilisé dans les études en association avec un macrolide.

L'identification des espèces autres que MAC n'a pas fait modifier la stratégie thérapeutique. Quand une antibiothérapie a été choisie, il s'agissait d'un nouveau macrolide. L'utilisation du co-trimoxazole est récente, sur les 3 dernières années de notre période et a été motivée par une résistance de la clarithromycine à l'antibiogramme ou par une évolution fistulisante défavorable. Nous n'avons pas retrouvé d'autres études ayant utilisé cette molécule. Ce choix s'est souvent basé sur l'antibiogramme et sur une pharmacopée restreinte chez l'enfant. En effet, les quinolones souvent efficaces sur les MNT ne peuvent être employées dans la population pédiatrique.

La **fistulisation** est une complication fréquente de ces adénites et fait partie de leur évolution naturelle : transformation inflammatoire de l'adénopathie, adhérence à la peau, fluctuation, puis le stade très particulier de modification de la coloration cutanée qui devient parfois violacée avant d'évoluer vers la fistulisation. Une fois ce stade atteint, la chirurgie devient délicate et la question se pose entre antibiothérapie, curetage ou abstention thérapeutique. Le traitement médical est souvent choisi. Dans notre étude, l'évolution des adénites fistulisées a été particulièrement longue, ce qui a motivé une exérèse complémentaire dans 7 cas et le changement d'antibiothérapie dans 3 cas. Cela nous incite à penser qu'il

faudrait intervenir précocement avant cette transformation et de façon radicale par exérèse chirurgicale.

Les séquelles de cette pathologie sont esthétiques. Elles sont difficiles à évaluer dans notre étude car l'aspect final de la cicatrice n'a pas toujours été précisé. Cependant, les 9 cicatrisations satisfaisantes sur les 16 décrites avaient été traitées chirurgicalement et avec une association à une antibiothérapie pour 3 d'entre elles. Bien que cet échantillon soit minime, ces résultats sont en accord avec une étude de Lindeboom *et al.* qui retrouve des résultats esthétiques significativement meilleurs par exérèse chirurgicale que par traitement antibiotique (69).

II. INFLUENCE DU BCG

A. Politique vaccinale BCG en France

Nous avons décidé de prendre comme pivot de notre période d'étude le mois de juillet 2007, date clé dans l'histoire de la vaccination par le BCG en France.

Rendu obligatoire en 1950, le vaccin BCG était pratiqué chez les enfants lors de l'entrée en collectivité ou, au plus tard, à l'âge de 6 ans. Le décret du 30/06/2004 avait levé la stratégie de revaccination ainsi que les tests tuberculiques de contrôle (86). La France a modifié sa politique vaccinale le 17/07/2007 : il n'y a plus d'obligation légale à la vaccination des enfants et des adolescents par le BCG. La vaccination généralisée des nourrissons est abandonnée au profit d'une vaccination ciblée d'enfants définis comme " à risque " de tuberculose (4) [Annexe 3]. L'adoption de cette nouvelle politique vaccinale, correspondant aux recommandations de l'OMS, a fait suite à deux expertises et à l'avis du Comité Supérieur d'Hygiène Publique de France (87). Elle s'inscrit dans la lignée des stratégies vaccinales des autres pays européens. Parallèlement, un programme national de lutte contre la tuberculose a été élaboré (88). En France, malgré une petite augmentation transitoire en 2008, la tuberculose continue de décroître. En 2012, l'incidence basée sur les déclarations obligatoires était de 7,6/100 000 en France et 5,3/100 000 en Aquitaine (89).

B. La majorité des cas survient après 2007

Deux grands rapports de santé publique (5) (6) avaient estimé que la suspension de la vaccination généralisée par le BCG aurait des conséquences sur la pathologie à MNT, et en particulier, provoquerait une augmentation des adénites à mycobactéries atypiques chez l'enfant.

Dans notre étude, 83 % des cas sont survenus après juillet 2007.

L'augmentation des cas de notre étude est nette depuis 2009. Notre recueil de données nous a permis de voir que les mêmes praticiens spécialistes ont été confrontés à différents cas plusieurs fois sur une courte période. Cela les a rendus plus vigilants et peut expliquer le nombre plus important de cas diagnostiqués récemment.

L'étude pluricentrique présentée à la RICAI portant sur la période 2003-2012 a des résultats similaires aux nôtres : 95 % des cas sont survenus après 2007 (72).

Les travaux sur les adénites à MNT et l'influence du BCG sur les mycobactérioses émanent essentiellement de pays n'ayant jamais pratiqué cette vaccination (publications de l'équipe hollandaise de Lindeboom *et al.*) ou l'ayant abandonnée bien avant la France (étude suédoise de Romanus *et al.*). L'absence de cette problématique dans la littérature médicale française peut s'expliquer par le manque de recul sur cette question à 7 ans de l'arrêt du BCG. De plus, la stratégie vaccinale n'est pas uniforme sur le territoire français. La vaccination, bien qu'à présent non obligatoire, reste très fortement recommandée pour tous les enfants en Ile-de-France, en Guyane et à Mayotte alors qu'elle ne concerne que des groupes à risque sur le reste du territoire (4).

C. Comparaison de nos résultats aux prévisions de la santé publique

1) **Les chiffres**

D'après les expertises de santé publique, nous aurions dû nous attendre à **6** fois plus d'adénites à MNT chez les enfants avec la vaccination BCG ciblée, et encore plus si la couverture vaccinale des populations " à risque " n'atteignait pas 100 %. Celle-ci a été estimée à 61 % en 2009 et est probablement toujours basse (90).

Nous avons tenté de transposer ces chiffres à la région Aquitaine afin de pouvoir les comparer avec ceux de notre étude. La population des enfants de moins de 15 ans en Aquitaine représentant 4,5 % de la même tranche d'âge à l'échelle de la France, on devait donc s'attendre à **17** adénites à MNT par an à partir de 2008 au lieu de **2,7** cas auparavant.

Notre étude retrouve des chiffres 5 fois moins élevés avant ou après l'arrêt du BCG mais l'augmentation du nombre de cas est similaire : l'arrêt de la vaccination BCG généralisée entraîne **5** fois plus d'adénites à MNT chez l'enfant.

L'étude pluricentrique présentée à la RICAI retrouvait des taux d'augmentation comparables. Il a été diagnostiqué **6** à **7** fois plus de cas après 2007 (2 cas diagnostiqués sur la période 2003-2004, 39 cas sur la période 2008-2013) (72).

La Suède a précédé la France de 32 ans dans sa modification de stratégie vaccinale pour le BCG. Les travaux de Romanus retrouvent une augmentation des adénites à MNT encore plus importante, d'un facteur de **40** à **100** selon les périodes (52).

Au total, notre travail corrobore ces deux études. Il pointe l'augmentation des adénites à MNT de l'enfant depuis le changement de politique vaccinale pour le BCG, même si les chiffres et le taux d'augmentation sont plus faibles que les prévisions et les résultats d'autres recherches.

2) Limites de l'étude

Cette différence entre chiffres prévus et nos résultats peut s'expliquer par les limites de notre étude.

Nous avons restreint notre recherche aux cas diagnostiqués dans les hôpitaux ou pris en charge par des pédiatres hospitaliers. Nous avons probablement manqué quelques cas pris en charge exclusivement en médecine libérale et diagnostiqués dans des laboratoires privés. De plus, le caractère rétrospectif de notre étude conduit inévitablement à un biais de recrutement. Nous avons dû exclure deux cas dont les dossiers étaient introuvables. Nous avons également été face à des données manquantes car non relevées au moment de la prise en charge des enfants, en particulier le statut vaccinal vis-à-vis du BCG. Ces deux arguments peuvent expliquer les différences de chiffres observées entre notre étude et celle de Romanus. Le contexte vaccinal suédois en 1975 était similaire à celui de la France de 2007, les cas inclus étaient prouvés bactériologiquement par la culture. La population concernait aussi les enfants de moins de 15 ans mais était beaucoup plus importante que la nôtre (390 enfants). La période d'étude était aussi beaucoup plus étendue, de 1969 à 1990. Cependant, une partie des inclusions s'est faite de façon prospective (période 1981-1990) et tous les laboratoires suédois traitant les MNT ont participé à l'étude. Cela a sans doute permis un meilleur recensement des cas par rapport à notre étude.

Par ailleurs, la positivité de la culture était un critère d'inclusion indispensable de notre étude. Or, la culture des MNT est longue et fastidieuse et n'est positive que dans 50 % des cas. Nous avons probablement écarté par défaut de réels cas d'adénites à MNT dont la culture était restée négative. L'étude de Romanus a retrouvé une incidence des mycobactérioses chez les enfants 2,5 fois plus élevée en prenant en compte un ensemble de critères cliniques,

histologiques et épidémiologiques évocateur de mycobactériose, sans résultat bactériologique positif. Pour la période 1981-1990, l'incidence des mycobactérioses chez les enfants de moins de 5 ans est estimée à 9,5/100 000 alors qu'elle n'était que de 3,9/100 000 en ne prenant en compte que les cultures positives (52).

Notre étude illustre bien la prise en charge très variée des adénites. Le recueil de matériel pour le diagnostic bactériologique s'est fait par ponction, biopsie ou par l'analyse du matériel d'exérèse chirurgicale. Il est possible que certains enfants n'aient pas eu de prélèvement mais qu'ils aient été pris en charge comme tels, avec une antibiothérapie par exemple. En effet, la chirurgie est parfois délicate et la ponction discutée devant un risque de fistulisation. Cela a pu participer à une sous-estimation des cas.

Enfin, cette pathologie est très certainement sous diagnostiquée de façon globale. Malgré une augmentation récente, elle reste rare, et les praticiens n'y sont pas souvent confrontés.

D. Un seul enfant vacciné par le BCG

Un seul enfant sur les 25 dont le statut vaccinal était connu, né en 2002, avait été vacciné. Les autres enfants ne l'étaient pas, même les 9 nés avant juillet 2007. Cinq d'entre eux, nés entre 1998 et 2003, âgés de 17 à 46 mois au moment du diagnostic, n'étaient peut-être pas encore entrés en collectivité. Les 4 autres étaient nés entre septembre 2005 et mai 2007. Avec l'arrêt de la commercialisation de la bague pour vaccination par multipuncture fin 2005, de nombreux médecins, réticents à la vaccination par voie intradermique (technique plus difficile et effets indésirables plus fréquents) et, sentant le changement à venir de politique vaccinale, ne pratiquaient déjà plus la vaccination par le BCG. La couverture vaccinale avait chuté à 50 %.

L'étude menée par le CHU de Montpellier rapporte qu'un enfant ayant développé une adénite à MNT avait été vacciné par le BCG sur les 5 sur 11 dont le statut vaccinal était connu (73). L'étude pluricentrique ne retrouve aucun enfant vacciné chez les 8/41 dont le statut vaccinal était connu (72). Il en est de même sur le plan mondial, où les études rapportent un maximum de 2 % des enfants atteints vaccinés (31)(55)(67). La majorité des études sur le sujet étant rétrospectives, le statut vaccinal n'a pas toujours été recherché, notamment dans les pays n'ayant jamais pratiqué de vaccination généralisée.

Certes, le développement d'une adénite causée par une MNT est possible chez un enfant vacciné par le BCG, mais cette pathologie est beaucoup plus fréquente chez les enfants non vaccinés. L'incidence des adénites à MNT est jusqu'à 8 fois plus élevée chez les enfants non vaccinés par le BCG dans l'étude de Katila menée en Finlande dans les années 80 (54). L'étude suédoise de Romanus *et al.* montre que l'incidence des adénites à MNT augmente chez tous les enfants, vaccinés ou non par le BCG depuis l'arrêt de la vaccination généralisée en 1975. Cependant, cette incidence est 5 fois supérieure chez les enfants non vaccinés. (52). Dans les régions tchèques où la vaccination BCG avait été supprimée, 27 cas d'adénites à MNT ont été recensés, alors qu'aucun cas n'a été mentionné dans le reste du pays où la vaccination était poursuivie (53). On peut rapprocher cette situation de celle en Ile-de-France, où, contrairement aux autres CHU, l'augmentation de la fréquence des adénites à MNT n'est pas signalée. La couverture vaccinale BCG y est d'ailleurs élevée (73 à 90 % en 2009) (90).

E. Protection croisée du BCG

Il est établi que les espèces mycobactériennes interagissent entre elles par le biais d'antigènes similaires (63). Nous avons vu précédemment que les MNT avaient un effet protecteur vis-à-vis du BK et du BCG et que la tuberculose conférait un certain degré de protection vis-à-vis d'autres mycobactérioses. Le BCG pourrait protéger par le même mécanisme contre certaines infections à MNT, comme les adénites de l'enfant, bien que cette hypothèse n'ait pas été vérifiée *in vitro*.

Le BCG semble avoir une protection croisée envers le genre *Mycobacterium*. Efficace contre *M. tuberculosis*, le BCG a une action protectrice envers une autre mycobactérie pathogène, *M. leprae*. La vaccination par le BCG avant l'âge de 15 ans permet de diminuer le risque de développer une lèpre dans 26 à 80 % selon les études. Le BCG serait plus efficace contre certaines formes lépromateuses que d'autres mais rendrait le diagnostic moins aisé. Un essai contrôlé randomisé mené au Malawi a déterminé que la vaccination BCG conférait une protection de 50 % envers la lèpre et que la revaccination avant l'âge de 15 ans permettait d'accroître cette protection de 50 % à nouveau. Cette revaccination ne protégeait pas cependant contre la tuberculose (91). Le BCG a aussi été utilisé comme thérapeutique anti-lépreuse dans les années 20-30 avant l'utilisation des antibiotiques. Le but était une action immuno-stimulante de la même façon que nous utilisons encore aujourd'hui le BCG dans les cancers de vessie (92).

Le rôle protecteur du BCG est suspecté sur une infection à MNT, l'ulcère de Buruli. Il s'agit de la troisième infection à mycobactérie la plus fréquente dans le monde après la tuberculose et la lèpre. Sa prévalence est en augmentation, notamment en Afrique de l'Ouest ; elle est classée maladie émergente par l'OMS depuis 1998 (16). Les travaux de Portaels mettent en évidence le rôle protecteur de la vaccination néonatale par le BCG sur l'ostéomyélite à *M. ulcerans*, complication possible de cette pathologie (93). L'efficacité du BCG sur les lésions cutanées est plus équivoque. Deux essais menés en Ouganda dans les années 70 ont évalué une efficacité du BCG d'environ 50 % sur les lésions cutanées de l'ulcère de Buruli. Malheureusement, cette protection s'annule au bout d'un an (94) (95). Deux études cas-témoins menées au Bénin et au Ghana dans les années 2000 réfutent le rôle protecteur du BCG à plus long terme (96) (97). *In vitro*, la vaccination préalable de souris inoculées avec *M. ulcerans* empêche le développement d'une ulcération cutanée type ulcère de Buruli (98). L'immunisation par le BCG stimulerait la voie de l'INF- γ et la réponse immune Th1 serait alors plus efficace lors du contact avec *M. ulcerans*. Cependant, cette réponse serait trop faible pour empêcher à long terme le développement de la pathologie (99). Contrairement à la lèpre, la revaccination par le BCG ne permet pas d'augmenter la durée de protection de celui-ci sur l'ulcère de Buruli (98).

Il est à noter que le seul enfant vacciné de notre étude était âgé de 11 ans au moment du diagnostic, âge nettement supérieur à la médiane d'âge de notre population. La vaccination avait été réalisée à l'âge de 2 mois. Il est possible que, comme pour l'ulcère de Buruli, la protection croisée du BCG sur le développement d'une adénite à MNT diminue avec le temps.

CONCLUSION

Notre étude a permis de bien confirmer l'augmentation des cas d'adénites à MNT chez l'enfant prévue par les expertises de santé publique. Comme dans d'autres pays européens ayant suspendu la vaccination généralisée par le BCG au profit d'une vaccination ciblée, le nombre de cas augmente nettement après 2007, année de la modification de la politique vaccinale en France. Quatre-vingt trois pour cent des enfants de notre étude ont développé de telles adénites après cette date. Cette augmentation n'est pas décrite en Ile-de-France, où la stratégie vaccinale diffère des autres régions avec une recommandation du BCG pour tous les enfants. Par ailleurs, un seul enfant sur les 30 de notre population avait reçu ce vaccin. Ces éléments sont très évocateurs d'une protection croisée du BCG sur les MNT, à l'image de son efficacité sur d'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses, comme la lèpre et l'ulcère de Buruli.

Bien que son incidence ait récemment augmenté, l'adénite à MNT de l'enfant reste rare et bénigne. Sa sémiologie est stéréotypée et correspond à la description que Tournier en avait fait en 1991 (59). Malgré l'annonce de l'émergence de cette pathologie, les praticiens prenant en charge ces enfants n'étaient pas préparés à ce phénomène. Ils méconnaissent cette atteinte, ce qui explique le long délai diagnostique et la diversité des prises en charge thérapeutiques. La multiplicité des examens complémentaires, les possibles séquelles chirurgicales fonctionnelles et esthétiques et les effets indésirables des antibiotiques rendent sa morbidité non négligeable. La fréquente errance diagnostique, la lente évolutivité, les lésions parfois impressionnantes, les thérapeutiques invasives et les possibles rechutes en font une pathologie très angoissante pour les parents.

Le caractère bénin et la faible incidence des adénites à MNT n'incitent pas à proposer une reprise de la vaccination généralisée par le BCG, bien que celui-ci semble exercer une protection collatérale sur cette mycobactériose. Le but de ce vaccin est la prévention des formes graves de tuberculose que sont la miliaire et la méningite tuberculeuses. Cependant, il semble opportun de sensibiliser les praticiens à cette pathologie car ils vont être amenés à la rencontrer de plus en plus fréquemment.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO (World Health Organization). Global tuberculosis report 2013. Disponible sur : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections [Review article. 2010: The Year of the Lung. Series editor: John F. Murray]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(6):665-71.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2007;175(4):367-416.
4. Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. 2007-1111 juill 17, 2007.
5. Lévy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel V. INVS (Institut de Veille Sanitaire) Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France, revue de la littérature et analyse des données disponibles. 2001. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/rap_bcg_1101/bcg_rapport.pdf
6. INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale), expertise collective. Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. 2004. Disponible sur : http://www.inserm.fr/content/download/1418/13010/file/tuberculose_synthese.pdf
7. Castella C. Infections à mycobactéries atypiques en pédiatrie : expérience du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux : 1994-2006. Thèse de doctorat de médecine. Université de Bordeaux, 2006.
8. Martin C, Maugein J. Bactériologie des mycobactéries responsables d'infections respiratoires. *EMC - Pneumologie*. mai 2012;9(2):1-15.
9. Grosset J, Truffot-Pernot C, Boisvert H, Lalande V. Qu'est-ce que les mycobactéries atypiques ? *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 1991;21(2):7-15.
10. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am*. janv 1959;43(1):273-90.
11. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis*. janv 1979;119(1):107-59.
12. Portaels F. Epidemiology of mycobacterial diseases. *Clinics in Dermatology*. mai 1995;13(3):207-22.
13. Lincoln Em, Gilbert La. Disease in children due to mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. mai 1972;105(5):683-714.

14. Prendki V, Germaud P, Bemer P, Masseur A, Hamidou M. Les infections à mycobactéries non tuberculeuses. *La Revue de Médecine Interne*. mai 2008;29(5):370-9.
15. Fieschi C, Casanova JL. Prédilection génétique aux infections mycobactériennes chez l'homme. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2000;30(5):246-52.
16. Abgueguen P, Pichard E, Aubry J. L'ulcère de Buruli ou infection à *Mycobacterium ulcerans*. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 2010;40(2):60-9.
17. CLIN Paris-Nord (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales de l'Inter-région Paris-Nord), Infections du rachis à *Mycobacterium xenopi* à la Clinique du Sport, rapport d'investigation. 1999. Disponible sur: http://www.cclinparisnord.org/Guides/RapportXenopi_sansAnn.pdf
18. Brandt L, Cunha JF, Olsen AW, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG Vaccine: Some Species of Environmental Mycobacteria Block Multiplication of BCG and Induction of Protective Immunity to Tuberculosis. *Infect Immun*. 2 janv 2002;70(2):672-8.
19. Stanford JL, Shield MJ, Rook GAW. How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle*. mars 1981;62(1):55-62.
20. Martinez V, Gicquel B. Techniques diagnostiques de la tuberculose et des autres mycobactérioses. *Archives de Pédiatrie*. août 2005;12, Supplément 2:S96-101.
21. Demonchy C, Sanson Le Pors MJ, Raskine L. Mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries atypiques. 2ème partie: Méthodes d'études biologiques et génotypiques. *Feuillets de biologie*. 47(270):27-34.
22. Coppensraet ESB van, Lindeboom JA, Prins JM, Peeters MF, Claas ECJ, Kuijper EJ. Real-Time PCR Assay Using Fine-Needle Aspirates and Tissue Biopsy Specimens for Rapid Diagnosis of Mycobacterial Lymphadenitis in Children. *J Clin Microbiol*. 6 janv 2004;42(6):2644-50.
23. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Prins JM, Coppensraet ESB van, Lindeboom R. Tuberculin Skin Testing Is Useful in the Screening for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2006;43(12):1547-51.
24. Wolinsky E. Mycobacterial Lymphadenitis in Children: A Prospective Study of 105 Nontuberculous Cases with Long-Term Follow-Up. *Clinical Infectious Diseases*. 1 avr 1995;20(4):954-63.
25. Levy-Frebault V. Ecologie des mycobactéries et mode de contamination humaine. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 1991;21(2):16-25.
26. Mazza-Stalder J, Jatton-Ogay K, Nicod L, Mycobactéries non tuberculeuses : quoi de neuf? *Pneumologie*. 18 nov 2009;Volume 226(42):2344-50.

27. Coppentraet LESB van, Haas PEW de, Lindeboom JA, Kuijper EJ, Soolingen D van. Lymphadenitis in children is caused by *Mycobacterium avium hominissuis* and not related to 'bird tuberculosis'. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 avr 2008;27(4):293-9.
28. O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Northern Australia: A Case Series and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 10 janv 2000;31(4):958-67.
29. Thegerstrom J, Romanus V, Friman V, Brudin L, Haemig PD, Olsen B. *Mycobacterium avium* Lymphadenopathy among Children, Sweden. *Emerg Infect Dis*. avr 2008;14(4):661-3.
30. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous Mycobacterial Cervical Adenitis: A Ten-Year Retrospective Review. *The Laryngoscope*. 2003;113(1):149-54.
31. Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, Hartwig NG, Dissel JT van. Nontuberculous Mycobacterial Infection in Children: A 2-Year Prospective Surveillance Study in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 15 août 2004;39(4):450-6.
32. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Risk Factors: A Changing Epidemiology. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2009;49(12):e124-9.
33. Moulin GC du, Sherman IH, Hoaglin DC, Stottmeier KD. *Mycobacterium avium complex*, an emerging pathogen in Massachusetts. *J Clin Microbiol*. 7 janv 1985;22(1):9-12.
34. Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A. Studies on the Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis*. juin 1988;137(6):1280-4.
35. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Faits et chiffres sur la tuberculose. 2010/2011. Disponible sur:
http://www.who.int/tb/features_archive/factsheet_tb_2010_fr.pdf
36. INVS (Institut National de Veille Sanitaire), Situation et surveillance de la lèpre dans le monde, en France métropolitaine et d'outre-mer. 2009. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_lepre_monde_030609.pdf
37. Hosker HSR, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respiratory Medicine*. janv 1995;89(1):3-8.
38. Lai C-C, Tan C-K, Chou C-H, Hsu H-L, Liao C-H, Huang Y-T, et al. Increasing Incidence of Nontuberculous Mycobacteria, Taiwan, 2000-2008. *Emerg Infect Dis*. févr 2010;16(2):294-6.
39. Thomson RM. Changing Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Emerg Infect Dis*. oct 2010;16(10):1576-83.

40. Freeman J, Morris A, Blackmore T, Hammer D, Munroe S, McKnight L. Incidence of nontuberculous mycobacterial disease in New Zealand, *The New Zealand Medical Journal*, 2004. 2007 Jun;120(1256).
41. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis*. mai 1987;135(5):1007-14.
42. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, Graevenitz A von. Epidemiology and Clinical Significance of Nontuberculous Mycobacteria in Patients Negative for Human Immunodeficiency Virus in Switzerland. *Clin Infect Dis*. 8 janv 1992;15(2):330-45.
43. OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Vaccin BCG, note de synthèse : position de l'OMS. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*. 23 Janvier 2004, vol. 79, 4 (pp 25-40) Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2004/wer7904/fr/>
44. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective Effect of BCG against Tuberculous Meningitis and Miliary Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Int J Epidemiol*. 12 janv 1993;22(6):1154-8.
45. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 12 mars 1994;271(9):698-702.
46. Lotte A, Burghard G, Petitjean R, Perdriest S, Cooreman J, Lert F, et al. Diminution du risque de méningite tuberculeuse chez les enfants en France. Influence de la vaccination par le BCG. *Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose*. 1988;63(4):55-9.
47. Schwoebel V, Hubert B, Grosset J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet*. 5 sept 1992;340(8819):611.
48. Gernez-Rieux C, Gervois M. Protection conferred by BCG during the twenty years following vaccination. *Bull World Health Organ*. 1973;48(2):139-54.
49. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG. 2007. Disponible sur: http://www.infovac.fr/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=&id=912
50. Zwerling A, Behr MA, Verma A, Brewer TF, Menzies D, Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med*. mars 2011;8(3):e1001012.
51. 28th World Conference of IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) UICTMR. Mainz, Germany, 14-17 June 1994. Abstracts. *Tuber Lung Dis*. juin 1994;75 Suppl 1:1-147.
52. Romanus V, Hallander HO, Wåhlén P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PHW, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and Lung Disease*. août 1995;76(4):300-10.

53. Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination: 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium intracellulare complex*. *Tubercle and Lung Disease*. oct 1994;75(5):348-52.
54. Katila ML, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle*. déc 1987;68(4):291-6.
55. Reuss AM, Wiese-Posselt M, Weissmann B, Siedler A, Zuschneid I, An der Heiden M, et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nationwide surveillance study in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2009;28(7):642-4.
56. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, Lebrun L, Loos-Ayav C, Lozniewski A, et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 12 janv 2006;28(6):1211-5.
57. Maugein J, Dailloux M, Carbonnelle B, Vincent V, Grosset J, French Mycobacteria Study Group. Sentinel-site surveillance of *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. *Eur Respir J*. déc 2005;26(6):1092-6.
58. Hersh A. L, Tala-Heikkilä M, Tala E, Tosteson A. N. A, Fordham von Reyn C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin in Finland. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(1):22-9.
59. Tournier G. Infections ganglionnaires à mycobactéries atypiques chez l'enfant. *Médecine et Maladies Infectieuses*. févr 1991;21(2):60-3.
60. Wei JL, Bond J, Sykes KJ, Selvarangan R, Jackson MA. Treatment outcomes for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children based on the type of surgical intervention. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1 mai 2008;138(5):566-71.
61. Tunkel DE. Surgery for cervicofacial nontuberculous mycobacterial adenitis in children: An update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 oct 1999;125(10):1109-13.
62. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Coppentraet ESB van, Lindeboom R, Prins JM. Surgical Excision versus Antibiotic Treatment for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis in Children: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2007;44(8):1057-64.
63. Valadas E. Nontuberculous mycobacteria: clinical importance and relevance to bacille Calmette-Guérin vaccination. *Clin Infect Dis*. 15 août 2004;39(4):457-8.
64. Hauler B.F, Monnier P, Cerpillod J, Waridel F. La lymphadénite à mycobactérie atypique. *ORL*. 1 oct 2008;Volume 173(35):2098-102.
65. Luong A, McClay JE, Jafri HS, Brown O. Antibiotic Therapy for Nontuberculous Mycobacterial Cervicofacial Lymphadenitis. *The Laryngoscope*. 2005;115(10):1746-51.

66. Iversen RH, Illum P. Cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Dan Med J*. janv 2012;59(1):A4349.
67. Tremblay V, Ayad T, Lapointe A. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial adenitis in children: epidemiologic study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. oct 2008;37(5):616-22.
68. Hazra R, Robson CD, Perez-Atayde AR, Husson RN. Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: presentation and response to therapy. *Clin Infect Dis*. janv 1999;28(1):123-9.
69. Lindeboom JA, Lindeboom R, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Kuijper EJ, Tuk J, Prins JM. Esthetic outcome of surgical excision versus antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. nov 2009;28(11):1028-30.
70. Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2011;52(2):180-4.
71. Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Samra Z, Kaufman L, Amir J. Management of Nontuberculous Mycobacteria-Induced Cervical Lymphadenitis With Observation Alone. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. oct 2008;27(10):920-2.
72. Guillouzouic A, Lanotte P, Carricajo A, Martin C et al. Adénites à mycobactéries atypiques chez l'enfant : analyse rétrospective de 2003 à 2012. 33^{ème} réunion de la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse), 21 novembre 2013, Paris, France.
73. Bourguignon C, Alary A.S, Akkari M, Vigué M.G, Mondain M et al. Adénopathie à mycobactéries atypiques chez l'enfant : caractéristiques cliniques, microbiologiques de 11 cas diagnostiqués au CHRU de Montpellier. 33^{ème} réunion de la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse), 21 novembre 2013, Paris, France.
74. Meygret A, D'Ersu J, Arvieux C, Tremoureux A et al. Lymphadénite cervicale à mycobactéries atypiques chez l'enfant : savoir l'évoquer systématiquement. 33^{ème} réunion de la RICAI (Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse), 21 novembre 2013, Paris, France.
75. INSEE (Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques), Population totale par sexe et par âge au 1^{er} janvier 2014, France hors Mayotte. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/fichiers-xls/pop-1janvier-fm.xls>
76. Tortoli E, Bartoloni A, Erba ML, Levrè E, Lombardi N, Mantella A, et al. Human infections due to *Mycobacterium lentiflavum*. *J Clin Microbiol*. févr 2002;40(2):728-9.

77. Jiménez-Montero B, Baquero-Artigao F, Saavedra-Lozano J, Tagarro-García A, Blázquez-Gamero D, Cilleruelo-Ortega MJ, et al. Comparison of *Mycobacterium lentiflavum* and *Mycobacterium avium-intracellulare complex* lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2014;33(1):28-34.
78. Caruso G, Angotti R, Molinaro F, Benicchi E, Cerchia E, Messina M. Cervical Lymphadenitis by *Mycobacterium triplex* in an Immunocompetent Child: Case Report and Review. *Indian J Microbiol*. juin 2013;53(2):241-4.
79. Hazra R, Floyd MM, Sloutsky A, Husson RN. Novel mycobacterium related to *Mycobacterium triplex* as a cause of cervical lymphadenitis. *J Clin Microbiol*. avr 2001;39(4):1227-30.
80. Lindeboom JA, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Kuijper EJ. Cervicofacial lymphadenitis in children caused by *Mycobacterium haemophilum*. *Clin Infect Dis*. 1 déc 2005;41(11):1569-75.
81. Samra Z, Kaufmann L, Zeharia A, Ashkenazi S, Amir J, Bahar J, et al. Optimal detection and identification of *Mycobacterium haemophilum* in specimens from pediatric patients with cervical lymphadenopathy. *J Clin Microbiol*. mars 1999;37(3):832-4.
82. Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Kuijper EJ, Lindeboom JA, Prins JM, Claas ECJ. *Mycobacterium haemophilum* and Lymphadenitis in Children. *Emerg Infect Dis*. janv 2005;11(1):62-8.
83. Cohen YH, Amir J, Ashkenazi S, Eidlitz-Markus T, Samra Z, Kaufmann L, et al. *Mycobacterium haemophilum* and lymphadenitis in immunocompetent children, Israel. *Emerging Infect Dis*. sept 2008;14(9):1437-9.
84. Lindeboom JAH. Surgical treatment for nontuberculous mycobacterial (NTM) cervicofacial lymphadenitis in children. *J Oral Maxillofac Surg*. févr 2012;70(2):345-8.
85. Timmerman MK, Morley AD, Buwalda J. Treatment of non-tuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: critical appraisal of the literature. *Clin Otolaryngol*. déc 2008;33(6):546-52.
86. Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-635 juin 30, 2004.
87. Ministère de la Santé et des Solidarités, Direction Générale de la Santé, Avis du comité technique des vaccinations et du conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents. 9 mars 2007. Disponible sur:
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/a_mt_090307_vaccinbcg-2.pdf
88. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose, Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. juillet 2007. Disponible sur:
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/prog_tuberculose_2007_2009.pdf

89. Antoine D, Belghiti F, Guthmann J-P, INVS (Institut de Veille Sanitaire), Les cas de tuberculose déclarés en France en 2012, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 20, 24 juin 2014. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/beh/2014/20/pdf/2014_20_2.pdf
90. Guthmann J-P, Fonteneau L, Che D. INVS (Institut National de Veille Sanitaire) Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant depuis la levée de l'obligation vaccinale en France Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI10/partenariats/JNI2010Guthmann.pdf>
91. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. [editorial] Karonga Prevention Trial Group. *Lancet*. 6 juill 1996;348(9019):17-24.
92. Bulletin de L'ALLF (Association des Léprologues de Langue Française) n°29, juin 2014 Disponible sur: <http://www.leprosyinformation.org/sites/default/files/Bulletin%20de%20L%27ALLF%20no%2029%20-%20juin%202014.pdf>
93. Portaels F, Aguiar J, Debacker M, Guédénon A, Steunou C, Zinsou C, et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*. janv 2004;72(1):62-5.
94. Smith PG, Revill WDL, 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*. 1 janv 1976;70(5-6):449-57.
95. BCG vaccination against *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). First results of a trial in Uganda. [editorial] *Lancet*. 18 janv 1969;1(7586):111-5.
96. Nackers F, Dramaix M, Johnson RC, Zinsou C, Robert A, DE Biurrun Bakedano E, et al. BCG vaccine effectiveness against Buruli ulcer: a case-control study in Benin. *Am J Trop Med Hyg*. oct 2006;75(4):768-74.
97. Raghunathan PL, Whitney EAS, Asamoah K, Stienstra Y, Taylor TH, Amofah GK, et al. Risk Factors for Buruli Ulcer Disease (*Mycobacterium ulcerans* Infection): Results from a Case-Control Study in Ghana. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2005;40(10):1445-53.
98. Tanghe A, Adnet P-Y, Gartner T, Huygen K. A booster vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG does not increase the protective effect of the vaccine against experimental *Mycobacterium ulcerans* infection in mice. *Infect Immun*. mai 2007;75(5):2642-4.
99. Fraga AG, Martins TG, Torrado E, Huygen K, Portaels F, Silva MT, et al. Cellular Immunity Confers Transient Protection in Experimental Buruli Ulcer following BCG or Mycolactone-Negative *Mycobacterium ulcerans* Vaccination. *PLoS One*. mars 2012;7(3)

ANNEXES

Annexe 1: Classification de Runyon (10)

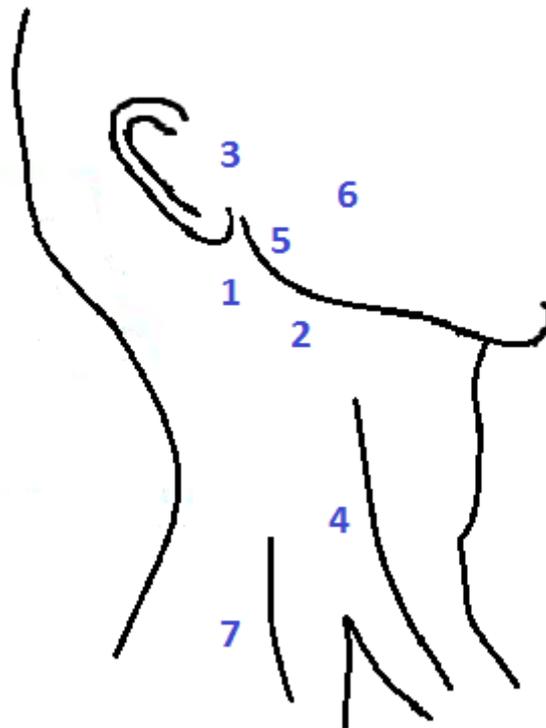
TABLE 1
Classification of Mycobacteria That Often Cause Infections
in Humans (Runyon, 1959)*

<i>M tuberculosis</i> complex
<i>M tuberculosis</i>
<i>M bovis</i>
<i>M africanum</i>
<i>M leprae</i>
Slow growing mycobacteria (more than 7 days)
<i>M kansasii</i> (photochromogens, Runyon Group I)
<i>M marinum</i>
<i>M gordonae</i> (scotochromogens, Runyon Group II)
<i>M scrofulaceum</i>
<i>M avium</i> complex (nonchromogens, Runyon Group III)
<i>M avium</i>
<i>M intracellulare</i>
<i>M scrofulaceum</i>
<i>M terrae</i> complex
<i>M ulcerans</i>
<i>M xenopi</i>
Rapidly growing mycobacteria (Runyon Group IV)
<i>M fortuitum</i>
<i>M chelonae</i>
<i>M abscessus</i>

**M* indicates *Mycobacterium*.

Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am. 1959;43:273-90. Taken from Griffith y Wallace.⁷

Annexe 2



Légende des aires ganglionnaires cervicales

- (1) aire sous-angulo-maxillaire
- (2) aire sous-mandibulaire
- (3) aire pré-tragiennne
- (4) aire jugulo-carotidienne
- (5) localisation intra-parotidienne
- (6) localisation jugale
- (7) localisation rétro-scléïdo-mastoïdienne

Annexe 3

Recommandations particulières pour la vaccination par le BCG

(d'après Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2014, ministère des Affaires Sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de Santé Publique)

Pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Les nourrissons âgés de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait été contaminé. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative. Seule la forme intradermique du BCG est disponible en France.

Les contre-indications médicales temporaires à la vaccination BCG sont constituées par les dermatoses étendues en évolution et les contre-indications définitives par les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au VIH.

Sont considérés comme enfants à risque élevé les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Ile-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Amérique centrale et du Sud ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS ;
- dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

SERMENT MEDICAL

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

