

# Table des matières

---

## Partie 1 : Les mycobactéries

Définition.....	11
Morphologie.....	11
Propriétés.....	11
<i>Acido-alcool-résistance</i> .....	11
<i>Résistance in vitro</i> .....	13
<i>Résistance in vivo</i> .....	13
Biologie.....	13
Taxonomie et nomenclature.....	14
Classification de Runyon.....	14
Classification selon la distribution des antigènes.....	15
Classification par analyses du génome.....	16
Conclusion.....	16
<i>Mycobactéries à croissance rapide</i> .....	17
<i>Mycobactéries à croissance lente</i> .....	18
<i>Mycobactéries à croissance difficile ou impossible</i> .....	18
Traitements anti-mycobactériens.....	20
Indications et contre-indications.....	20
Molécules utilisées.....	20
<i>Clofazimine</i> .....	20
<i>Clarithromycine</i> .....	21
<i>Rifampicine</i> .....	21
<i>Doxycycline</i> .....	22
<i>Fluoroquinolones</i> .....	22
Choix d'un protocole médicamenteux.....	22

## Partie 2 : Dermatoses provoquées par les mycobactéries

Infections opportunistes par des mycobactéries à croissance rapide.....	24
Etiologie.....	24

Epidémiologie.....	25
Pathogénie.....	25
Etude clinique.....	26
<i>Chats</i> .....	26
<i>Chiens</i> .....	26
Diagnostic .....	26
<i>Particularités spécifiques</i> .....	26
<i>Diagnostic différentiel</i> .....	27
<i>Examen cytologique</i> .....	27
<i>Examen histopathologique</i> .....	28
<i>Culture</i> .....	29
<i>Spéciation de l'agent causal</i> .....	29
Traitement.....	29
<i>Traitement médical</i> .....	29
<i>Traitement chirurgical</i> .....	30
Pronostic.....	31
Infections par des mycobactéries à croissance lente .....	32
Tuberculose cutanée .....	32
<i>Etiopathogénie</i> .....	32
<i>Epidémiologie</i> .....	32
<i>Tableau clinique</i> .....	33
<i>Diagnostic</i> .....	33
<i>Traitement</i> .....	34
<i>Pronostic</i> .....	35
Infections par des mycobactéries opportunistes à croissance lente .....	36
<i>Etiologie</i> .....	36
<i>Epidémiologie</i> .....	36
<i>Pathogénie</i> .....	36
<i>Tableau clinique</i> .....	36
<i>Diagnostic</i> .....	37
<i>Traitement</i> .....	37
<i>Pronostic</i> .....	37
Infections par des mycobactéries non-cultivables.....	39

Syndromes léproïdes félines .....	39
<i>Historique</i> .....	39
<i>Classification</i> .....	39
<i>Etiologie</i> .....	40
Forme tuberculoïde.....	40
Forme lépromateuse .....	40
<i>Epidémiologie</i> .....	41
Forme tuberculoïde.....	41
Forme lépromateuse .....	41
<i>Pathogénie</i> .....	42
<i>Etude clinique</i> .....	42
Forme tuberculoïde.....	42
Forme lépromateuse .....	43
<i>Diagnostic</i> .....	44
Précautions.....	44
Suspicion clinique et confirmation .....	44
Histopathologie .....	44
Culture .....	45
PCR.....	45
Diagnostic différentiel .....	45
<i>Traitement</i> .....	47
Traitement chirurgical .....	47
Traitement médical .....	47
Suivi thérapeutique .....	47
<i>Pronostic</i> .....	47
Syndrome granulomateux léproïde canin.....	48
<i>Historique</i> .....	48
<i>Etiologie</i> .....	49
<i>Epidémiologie</i> .....	49
<i>Pathogénie</i> .....	50
<i>Etude clinique</i> .....	50
<i>Diagnostic</i> .....	51
Diagnostic différentiel .....	51

Examen cytologique .....	51
Histologie.....	52
Culture bactérienne.....	53
PCR.....	53
<i>Traitement</i> .....	53
<i>Pronostic</i> .....	54

Conclusion

**Table des illustrations**

**Bibliographie**

Le terme « mycobactérie » évoque le plus souvent de terribles maladies de l'Homme, dont la connaissance remonte à la naissance des civilisations : la tuberculose et la lèpre. En médecine vétérinaire, il rime surtout avec tuberculose et paratuberculose du bétail, et on oublie parfois que d'autres espèces, notamment les carnivores, sont également concernées. Ces germes, présents dans tous les écosystèmes, peu étudiés car rarement pathogènes, sont pourtant passionnants à bien des égards. Pour le vétérinaire dermatologue, ils sont l'occasion de se pencher sur des affections rares, parfois transmissibles à l'Homme, et qui mériteraient d'être mieux appréhendées par les praticiens.

Chacune des dermatoses que nous étudierons dans cette thèse a été décrite à partir d'un nombre limité de cas cliniques rapportés dans la littérature scientifique, et de nombreuses interrogations subsistent à ce jour. C'est donc au terme d'une recherche bibliographique approfondie que nous avons d'abord établi les principales caractéristiques de ces bactéries et leur classification, avant d'étudier en détail les différentes dermatoses provoquées par les mycobactéries chez les carnivores domestiques.

# Les mycobactéries

---

## Définition

### Morphologie

Les mycobactéries sont des bactéries appartenant à la famille des Mycobacteriacées, à l'ordre des Actinomycetales et au genre *Mycobacterium*. Le genre *Mycobacterium* est très homogène d'un point de vue morphologique et fonctionnel : toutes les mycobactéries sont des bacilles Gram positif, fins, aérobies, asporulés et immobiles, mais très hétérogène en termes de pouvoir pathogène et d'affinité d'hôtes.

En dépit de leur nom, les mycobactéries ne sont pas plus proches des champignons que ne le sont les autres bactéries. Ce nom fait simplement référence à la nature hydrophobe de leur paroi, qui confère à leurs colonies un aspect s'approchant de celui de la moisissure lorsqu'elles croissent sur un substrat liquide (Grange 1996).

C'est en effet leur paroi cellulaire qui leur confère leurs propriétés caractéristiques : acido-alcoolo-résistance (c'est-à-dire la capacité à retenir la fuschine après traitement par un alcool ou un acide), résistance à la dessiccation et à de nombreux désinfectants, capacité à survivre et à se multiplier dans les cellules phagocytaires.

### Propriétés

#### Acido-alcoolo-résistance

Il s'agit de la capacité des mycobactéries à ne pas se décolorer sous l'action de l'acide ou de l'alcool après coloration à la fuschine ou à l'auramine-rhodamine.

Ces propriétés de coloration caractéristiques sont expliquées par la structure de la paroi cellulaire, et notamment sa richesse en acide mycolique, acide gras à très longue chaîne, et en esters d'un hétéroside, l'arabinogalactane (Fig 1). En effet, la paroi forme une véritable enveloppe cireuse protectrice du fait de sa richesse exceptionnelle en acides gras et lipides (23 % contre 1-2 % chez les autres germes). Elle est donc très hydrophobe, ce qui rend difficile la pénétration des agents colorants et décolorants. D'autre part, les acides mycoliques retiennent la fuschine et l'auramine.

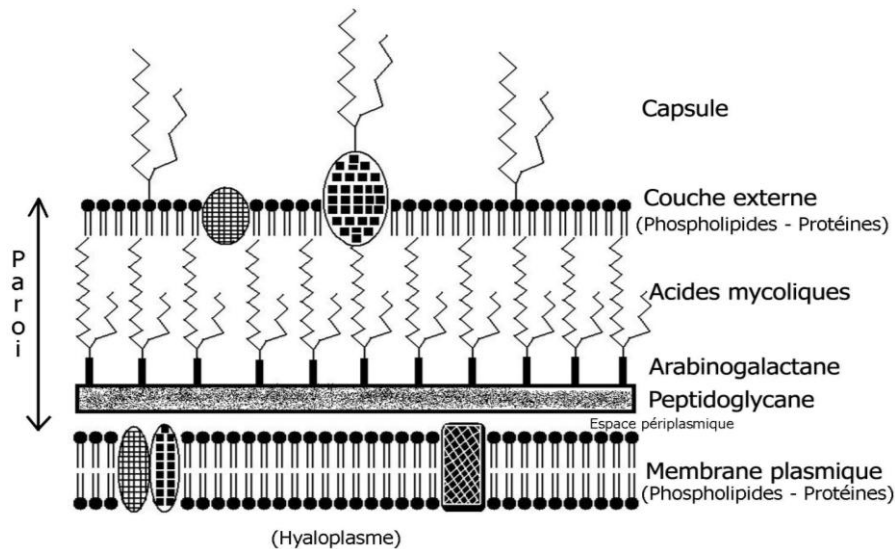


Figure 1 : Structure de la paroi des mycobactéries (source : Wikipedia.fr)

En raison de l'incapacité des colorations alcooliques à pénétrer la paroi, les mycobactéries ne sont pas colorées par les colorants de type Romanowsky (comme le May-Grünwald-Giemsa). La coloration du fond de la lame les fait donc apparaître en négatif.

Toutefois, ce type de coloration est très peu sensible, et ne sera diagnostique que dans les cas d'infection massive. C'est pourquoi l'identification de mycobactéries à l'examen microscopique passe par des colorations spécifiques des mycobactéries : la coloration de Ziehl-Neelsen ou ses dérivés, ou la coloration de Degommier (à lire en lumière fluorescente).

Ces colorations s'appuient également sur l'acido-alcool-résistance des mycobactéries, mais cette fois pour en tirer parti.

Par exemple, la coloration de Ziehl-Neelsen se fait à chaud en trois étapes :

- Coloration des bacilles par la fuchsine phéniquée : la fuchsine se fixe aux acides mycoliques ;
- Décoloration du fond de la préparation par l'action d'un acide dilué ;
- Recoloration du fond par du bleu de méthylène afin de mieux faire ressortir la teinte rouge des bacilles acido-alcool-résistants. Le bleu de méthylène est en solution alcoolique et n'est pas absorbé par les bacilles.

Cette coloration permet donc de visualiser des bacilles rouges sur fond bleu, et a une bien meilleure sensibilité : elle pourra être utilisée même lorsque les bacilles sont en nombre modéré dans les lésions. Le même principe appliqué à l'auramine en lumière fluorescente fait apparaître les bacilles acido-alcool-résistants en vert-jaune brillant sur un fond rouge-orangé.

Pour conclure sur les propriétés de coloration des mycobactéries, il faut signaler qu'elles sont classées parmi les bactéries positives en coloration de Gram. Cependant, leur coloration

est irrégulière, et les bactéries colorées en Gram ont souvent un aspect en chapelet. D'après (Charles, Martin et al. 1999)), c'est le signe que les propriétés de coloration sont plus le reflet de l'intégrité cellulaire que de la morphologie. Il ne faut donc pas tirer de conclusion quant au pléomorphisme des mycobactéries : la même souche peut prendre des aspects très différents d'un champ à l'autre.

### **Résistance *in vitro***

Les mycobactéries sont plus résistantes que la plupart des autres bactéries asporulées pathogènes à la chaleur, aux variations de pH et aux désinfectants habituels : il faut garder à l'esprit que c'est pour combattre ces bactéries que les protocoles de pasteurisation ont été mis en place. En effet, elles sont résistantes aux antiseptiques hydrosolubles, qui peuvent être ajoutés au milieu de culture pour éviter les contaminations, mais sont sensibles aux antiseptiques liposolubles (notamment les alcools), qui peuvent traverser la paroi cellulaire. Il ne faut donc pas confondre l'acido-alcool-résistance (résistance à la décoloration par des acides et alcools) et la résistance aux composés alcooliques.

Le caractère hydrophobe prononcé de leur paroi les rend très résistantes à la dessiccation (quelques années à l'état desséché lorsqu'elles sont abritées de la lumière) ainsi qu'au froid. Ceci étant, elles sont très sensibles à la lumière du soleil et au phénol à 5%, et sensibles à la Javel diluée à 5% après 15 min de contact à température ambiante.

Il est par ailleurs utile, lors de la recherche de mycobactéries, d'ajouter au milieu de culture des désinfectants qui inhibent le développement des contaminants, mais pas des espèces recherchées.

### **Résistance *in vivo***

*In vivo*, il est intéressant de noter que la structure cireuse de la paroi protège également les mycobactéries de la phagocytose, les rendant capables de survivre et même de se diviser dans les cellules phagocytaires.

Lors d'infections mycobactériennes contre lesquelles la réponse immunitaire est faible, il est fréquent d'observer des macrophages fortement chargés en bactéries. Ils sont appelés virchowcytes (ou cellules de Virchow) et sont parfois considérés comme des macrophages incompetents, ou encore des cimetières à bacilles (Abulafia and Vignale 1999).

## **Biologie**

L'habitat habituel de la grande majorité des mycobactéries cultivables est l'eau ou les environnements riches en eaux, comme les mousses, les eaux de surface, la boue et la terre lorsqu'elle est enrichie en matière organique par les fécès ou le compost (Collins, Grange et



al. 1984). Bien qu'elles soient très abondantes dans ces milieux, leur rôle dans les processus environnementaux n'a que très peu été étudié.

La grande majorité des espèces de mycobactéries sont donc des saprophytes, dont le pouvoir pathogène ne s'exprime que de façon occasionnelle. Cependant, certaines espèces au sein de ce genre sont des pathogènes intracellulaires stricts des animaux homéothermes.

La plupart des espèces de mycobactéries ont des exigences nutritionnelles simples : sources de carbone et d'azote, sels minéraux, oxygène atmosphérique. Il existe néanmoins des variations spécifiques, qui sont très utiles dans les processus d'identification et de spéciation. On peut notamment citer la capacité à produire de la niacine, à utiliser le glycérol, le pyruvate... qui permettent de distinguer les différentes souches de bacilles tuberculeux.

D'autres mycobactéries sont plus difficiles à cultiver : par exemple, *Mycobacterium paratuberculosis* nécessite une inoculation dans un milieu de culture au jaune d'œuf de Herrold enrichi en mycobactine, après décontamination et à 37°C. On ne peut déclarer la culture négative qu'après 12 semaines d'observation hebdomadaire (Foley, Borjesson et al. 2002).

Enfin, les mycobactéries ont un cycle cellulaire très lent, de l'ordre d'une division toutes les 20 heures pour les bacilles tuberculeux, voire une division tous les 20 jours pour certaines espèces responsables de formes chroniques de lèpre. Par ailleurs, des données récentes suggèrent que l'incapacité de *M. leprae*, le germe causal de la lèpre humaine, à se développer sur les milieux de culture classiques, serait issue d'une délétion génétique drastique ne lui laissant que quelques enzymes respiratoires par rapport aux autres mycobactéries (Rea and Modlin 2003).

## **Taxonomie et nomenclature**

### **Classification de Runyon**

C'est encore une fois à la structure de la paroi cellulaire que l'on doit la première classification des mycobactéries. En effet, la classification de Runyon, datée de 1954, divise les mycobactéries selon les propriétés de pigmentation et la vitesse de croissance de leurs colonies. Or, c'est bien la structure de la paroi et notamment sa richesse plus ou moins prononcée en caroténoïdes, qui explique ces différences de pigmentation.

Tableau 1 Classification de Runyon (1954), fondée sur les propriétés de pigmentation et de croissance des colonies de mycobactéries. D'après (Fabre 2006).

Groupe 1	Photochromogène : regroupe les mycobactéries qui se pigmentent à la lumière mais demeurent non pigmentées (achromogènes) à l'obscurité.	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Groupe 2	Scotochromogène : regroupe les mycobactéries qui se pigmentent à la lumière et à l'obscurité.	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. szulgai</i>
Groupe 3	Achromogène : regroupe les mycobactéries qui demeurent non pigmentées à la lumière et à l'obscurité.	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. terrae</i> , complexe <i>M. tuberculosis</i>
Groupe 4	Regroupe les mycobactéries ayant une croissance inférieure à 8 jours. Ces mycobactéries poussent sur gélose ordinaire. les colonies peuvent être achromogènes, scotochromogènes ou photochromogènes.	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. peregrinum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>

Cette classification, qui est encore utilisée de nos jours, doit cependant être complétée et précisée, car elle ne rend pas compte des nombreuses espèces non cultivables, d'une part, et qu'elle est partiellement contredite par d'autres méthodes de classification, d'autre part. Ainsi rectifiée suivant des critères biochimiques, elle a finalement été confirmée et complétée par des techniques de génétique moléculaire, principalement la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) et le séquençage génétique de l'ARN ribosomial 16S, afin d'aboutir à une classification basée sur la proximité génétique plutôt que sur des similarités phénotypiques.

### Classification selon la distribution des antigènes

Il s'agit d'une approche taxonomique classique faisant intervenir des analyses d'immunodiffusion sur gélose, exploitée par (Stanford and Grange 1974)), et dont les résultats concordent largement avec ceux de l'observation des cultures mycobactériennes, mais aussi avec les analyses génomiques qui lui feront suite.

Elle est fondée sur l'observation que toutes les mycobactéries ont en commun un vaste groupe d'antigènes (appelé groupe i), qui se retrouve aussi pour partie dans d'autres genres, comme *Nocardia*. Deux groupes distincts d'antigènes (groupe ii et iii) sont respectivement caractéristiques des espèces à croissance lente et rapide. Pour finir, chaque espèce est définie par un ensemble unique d'antigènes dits du groupe iv. Au sein de certaines espèces, on peut définir des variants à partir de variations mineures de ces antigènes, comme c'est le cas par exemple pour le complexe *Mycobacterium avium* (McIntyre and Stanford 1986).

Tableau 2 : Principe de la division du genre *Mycobacterium* par analyse d'immunodiffusion sur gélose. D'après (Grange 1996).

	Groupe i	Groupe ii	Groupe iii	Groupe iv
<b>Mycobactéries à croissance lente</b>	X	X	-	
<b>Mycobactéries à croissance rapide</b>	X	-	X	
<b><i>Mycobacterium leprae</i>, <i>Mycobacterium vaccae</i> et autres mycobactéries non cultivables</b>	X	-	-	Unique pour chaque espèce
<b>Genres proches (<i>Nocardia</i>)</b>	X	-	-	

### Classification par analyses du génome

Les méthodes basées sur l'étude du génome sont par la suite devenues la référence en matière de taxonomie et d'identification.

Les premières études ont établi le pourcentage d'homologie de l'ADN entre les différentes espèces de mycobactéries, afin de déterminer leur proximité taxonomique (Baess and Bentzon 1978).

Au début des années 1990, on a découvert que le gène codant pour l'ARN ribosomal 16S (16S rDNA) était à la fois un gène hautement conservé, commun à tous les êtres vivants, mais aussi un moyen de différencier les mycobactéries au niveau de l'espèce, en s'intéressant tout particulièrement à la séquence de nucléotides des régions hypervariables V2 et V3 qu'il comporte (Rogall, Flohr et al. 1990). Un avantage considérable de cette approche est qu'elle concerne toutes les espèces de mycobactéries, même celles dont la culture est aujourd'hui impossible. En effet, l'ADN requis pour l'analyse peut être obtenu directement à partir de lésions, et amplifié par PCR. C'est ce qu'on appelle le ribotypage, qui a permis de différencier des espèces auparavant considérées comme identiques, et de multiplier par plus de deux le nombre d'espèces reconnues en moins de 15 ans (Tortoli 2003; Tortoli 2006).

En classant les mycobactéries en fonction d'analogies structurelles du 16S rDNA, on obtient un groupe de bactéries à croissance lente, un groupe à croissance rapide, et des bactéries intermédiaires comme *Mycobacterium simiae*. L'arbre phylogénétique se rapproche alors de celui obtenu d'après des critères phénotypiques, mais s'éloigne de la classification de Runyon (Rogall, Wolters et al. 1990).

Cependant, l'utilisation de cette technique de ribotypage seule pour la classification des mycobactéries est fondée sur l'acte de foi que l'association entre la séquence du 16S rDNA et l'espèce est absolue, ce qui ne fait pas l'unanimité (Grange 1996).

### Conclusion

La classification des 120 espèces (Tortoli 2006) appartenant au genre *Mycobacterium* ne semble pas faire l'objet de consensus à ce jour. En effet, on trouve dans la littérature des

articles utilisant la classification de Runyon plus ou moins remodelée en fonction de caractéristiques biochimiques (Tortoli 2003; Tortoli 2006), des classifications cliniques ne tenant compte que du caractère pathogène des bactéries (opposition bactéries tuberculeuses/bactéries non tuberculeuses), et les confusions dues à la nomenclature sont nombreuses.

Ainsi, on définit quatre espèces de bacilles tuberculeux : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* et *Mycobacterium microti*, bien que les techniques traditionnelles de taxonomie et les dernières avancées en matière d'analyse d'ADN s'accordent à les rassembler sous une seule et même espèce, *Mycobacterium tuberculosis*.

L'origine de ces libertés prises avec la taxonomie relève d'une part de son immense complexité, d'autre part de son manque de pragmatisme, alors que les classifications en fonction de caractéristiques culturelles et biochimiques sont souvent étroitement corrélées à l'expression clinique de l'infection, et permettent un diagnostic préliminaire avant que la spéciation soit possible.

Il existe cependant un moyen d'accorder clinique et taxonomie, en divisant le genre *Mycobacterium* en :

- Un groupe de mycobactéries à croissance rapide, responsables en médecine vétérinaire de panniculites, de pneumonies, et plus rarement de maladies systémiques ;
- Un groupe de mycobactéries dont la culture est difficile ou impossible, responsables de réactions granulomateuses dite léproïdes ;
- Un groupe de mycobactéries à croissance lente, lui-même séparé en deux groupes selon que l'infection donne naissance à des tubercules ou non.

### **Mycobactéries à croissance rapide**

Ce sont les mycobactéries qui forment des colonies visibles sur un milieu solide en moins de 7 jours à température ambiante (24-45°C) (Brown-Elliott and Wallace 2002), et pour *Mycobacterium fortuitum* et *M. chelonae-abcessus*, en moins de 3 jours (Gross, Ihrke et al. 2006).

D'un point de vue taxonomique, elles sont ensuite divisées en trois groupes (Euzéby 1998; Brown-Elliott and Wallace 2002) :

Le « complexe *Mycobacterium fortuitum* » rassemble *Mycobacterium fortuitum subsp. fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum subsp. acetamidolyticum*, *Mycobacterium peregrinum* ainsi que des souches autrefois qualifiées de « *Mycobacterium fortuitum* du complexe biovariant trois » : *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium houstonense* et *Mycobacterium neworleanense*.

*Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium salmoniphilum* ainsi que *Mycobacterium massiliense* et *Mycobacterium bolletii* sont étroitement apparentées, et elles constituent le « complexe *Mycobacterium chelonae* ».

Le « complexe *Mycobacterium smegmatis* » regroupe les espèces *Mycobacterium smegmatis* sensu stricto, *Mycobacterium goodii* et *Mycobacterium wolinskyi*.

### **Mycobactéries à croissance lente**

On peut diviser les mycobactéries à croissance lente en deux groupes, selon qu'elles sont responsables de la tuberculose ou non (Jang and Hirsh 2002).

On obtient alors d'une part les mycobactéries tuberculeuses, c'est-à-dire les espèces du complexe *M. tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* et *Mycobacterium microti-like* ;

D'autre part, les autres mycobactéries à croissance lente, souvent appelées « atypiques » : ce sont notamment celles du complexe *M. avium* : *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium paratuberculosis*, mais aussi des espèces dites « intermédiaires » comme *Mycobacterium genavense* et *Mycobacterium simiae*.

### **Mycobactéries à croissance difficile ou impossible**

On regroupe dans cette classe, qui par définition est vouée à évoluer, les espèces mycobactériennes responsables des lèpres humaines et animales : *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepraemurium*, ainsi que l'espèce provisoirement nommée *Mycobacterium visibilis* (Baral, Metcalfe et al. 2006).

Tableau 3 Caractéristiques des espèces de mycobactéries d'intérêt vétérinaire. Modifié d'après (Greene 2006).

	Espèce	Hôtes naturels (expérimentaux)	Mode de vie	Particularités culturelles	
Mycobactéries à croissance rapide	<i>M. thermoresistibile</i>	Chat	Saprophyte	Groupe II de Runyon	
	<i>M. xenopi</i>	Chat	Saprophyte	Groupe III de Runyon	
	Complexe <i>M. chelonae-abcessus</i>	Chien, chat, furet	Saprophyte	Groupe IV de Runyon	
	Complexe <i>M. fortuitum</i>	Chien, chat (souris)	Saprophyte	Groupe IV de Runyon	
	<i>M. phlei</i>	Chat	Saprophyte	Groupe IV de Runyon	
	Complexe <i>M. smegmatis</i>	Chat	Saprophyte	Groupe IV de Runyon	
Mycobactéries à croissance lente	Opportunistes	<i>M. kansasii</i>	Homme, chien (hamster, souris)	Saprophytes - parasites intracellulaires facultatifs	Groupe I de Runyon
		Complexe <i>M. avium-intracellulare*</i>	Oiseaux, Homme, chien, chat (lapin, souris)	Saprophytes - parasites intracellulaires facultatifs	Groupe III de Runyon.
		<i>M. genavense</i>	Oiseaux, Homme, chien, chat, furet	Saprophytes - parasites intracellulaires facultatifs	Nécessite de la mycobactine
		Complexe <i>M. terrae</i>	Homme, chat	Saprophytes et parasites intracellulaires facultatifs	Groupe III de Runyon
		<i>M. simiae</i>	Singe, chat (souris)	Saprophytes - parasites intracellulaires facultatifs	Groupe I de Runyon
	Tuberculeuses	<i>M. tuberculosis</i>	Homme, chien, chat, porc (cobaye, souris, hamster)	Intracellulaire facultatif	Niacine +, glycérol +
		<i>M. bovis</i>	Homme, chat, porc, chien, buffle, espèces de zoo (cobaye, lapin, souris)	Intracellulaire facultatif	Niacine -, glycérol -
		<i>M. microti-like</i>	Chat, phoque, souris, espèces de zoo, rongeurs	Intracellulaire facultatif	Niacine ±, pyruvate +
		<i>M. microti</i>	Homme, chat, souris, campagnol, lamas, furet	Intracellulaire facultatif	Niacine ±, pyruvate +
	M. non cultivables en routine	Lépromateuses	<i>M. leprae</i>	Homme (souris)	Intracellulaire obligatoire
<i>M. lepraemurium</i>			Rongeurs, chat	Intracellulaire obligatoire	Culture difficile, sur milieu complexe
Autres espèces non-encore identifiées			Chat, chien	?	?

\* *M. paratuberculosis*, l'agent de la maladie de Johne du bétail est souvent classé à part car elle nécessite de la mycobactine et n'est jamais un saprophyte. Il est pourtant probable à la lumière des analyses génomiques qu'il s'agisse d'un de l'espèce *M. avium*.

## Traitements anti-mycobactériens

Nous reviendrons sur le traitement le mieux adapté à chaque mycobactériose cutanée, mais les principes du traitement médical restent les mêmes.

### Indications et contre-indications

La première question à se poser est la suivante : faut-il choisir de traiter l'animal ? En effet, il existe pour plusieurs mycobactérioses un risque zoonotique établi ou suspecté, à prendre en compte notamment lorsque l'animal est en contact avec un grand nombre d'êtres humains, ou d'êtres humains dont le système immunitaire est déficient (enfants, personnes âgées, malades...) (Gow and Gow 2008).

Le risque de zoonose est clairement établi pour les infections par les mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, à l'exception de *Mycobacterium microti* (Davies, Sibley et al. 2006). Par contre, il est plus difficile à déterminer pour le complexe *Mycobacterium avium*. En effet, l'Homme est sujet aux infections par *M. avium* et d'autres mycobactéries à croissance lente, mais la faculté de la bactérie à se transmettre semble très peu développée (Stevenson, Howie et al. 1998) : la transmission zoonotique n'est pas plus probable que l'infection à partir du réservoir environnemental (Gow and Gow 2008). Enfin, un doute subsiste sur le caractère zoonotique de certaines infections par des mycobactéries à croissance rapide, notamment *M. fortuitum* et *M. chelonae*.

C'est pourquoi, un diagnostic rapide et définitif de l'espèce mycobactérienne en cause est souvent nécessaire pour décider de la mise en place d'un traitement médical, dans l'intérêt de la santé publique (Stevenson, Howie et al. 1998).

### Molécules utilisées

Etablir le profil de sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries est délicat, et doit être réalisé par des laboratoires correctement équipés et expérimentés. C'est pourquoi, il est parfois impossible d'obtenir l'antibiogramme à temps. Une antibiothérapie empirique, basée sur les données acquises de la science doit alors être envisagée (Jang and Hirsh 2002).

Cependant, les antibiotiques utilisés dans la lutte contre les mycobactéries à croissance rapide ne sont pas les mêmes que ceux utilisés dans les infections par des mycobactéries tuberculeuses.

Voici un aperçu des principales molécules utilisées, de leur spectre d'action et de leurs effets secondaires.

#### Clofazimine

La clofazimine est active contre *Mycobacterium leprae* et les mycobactéries du complexe *Mycobacterium avium*. Elle se concentre dans les macrophages et induit la production de

radicaux libres qui détruisent les bactéries. Sa répartition dans l'organisme est surtout concentrée dans le foie, la rate, les poumons, le tissu adipeux et la peau.

Chez le chat, l'efficacité de cette molécule associée à d'autres anti-mycobactériens a été établie pour les infections par *Mycobacterium lepraemurium*, celles par le complexe *Mycobacterium avium* et celles par les mycobactéries à croissance rapide (Kaufman, Greene et al. 1995; Malik, Gabor et al. 1998; Malik, Martin et al. 2001; Malik, Hughes et al. 2002), à la dose de 25 mg/j.

Chez l'Homme, les effets secondaires connus de cette molécule sont une irritation gastro-intestinale et une hépatotoxicose révélée par une augmentation des alanine-aminotransférases (ALAT) sanguines. Ils sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Chez le chat, les signes de toxicité sont le plus souvent une inappétence et une perte de poids, voire des vomissements. Des cas de décoloration du poil et de photosensibilisation ont également été rapportés, tous réversibles après arrêt du traitement (Kaufman, Greene et al. 1995). Enfin, la clofamazine se présente sous la forme de cristaux rouges, qui peuvent provoquer une surcharge des macrophages et induisent alors une coloration rouge-orangée de la peau et des muqueuses.

### **Clarithromycine**

La clarithromycine est considérée comme le traitement de première intention de choix des mycobactérioses disséminées à complexe *Mycobacterium avium*, chez l'Homme comme chez l'animal (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Malik, Martin et al. 2001; Malik, Hughes et al. 2002). Il s'agit d'un macrolide capable de se concentrer dans les macrophages et les granulocytes neutrophiles, donc de tuer les pathogènes intracellulaires (action bactéricide) (Baral, Metcalfe et al. 2006).

Elle est utilisée à la dose de 62,5 mg/kg per os deux fois par jour chez le chat et 15-25 mg/kg per os deux fois par jour chez le chien, le plus souvent en association avec la rifampicine ou la clofazimine.

### **Rifampicine**

La rifampicine inactive l'ARN-polymérase bactérienne. Elle est active dans la plupart des tissus en raison de sa forte liposolubilité, et est également efficace contre les micro-organismes présents dans les espaces extra-cellulaires et les lésions caséuses (Greene 2006). Cette molécule a été utilisée pour le traitement de diverses infections mycobactériennes (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Malik, Hughes et al. 2002).

Elle est utilisée à la dose de 10 à 15 mg/kg une fois par chez le chien et le chat.

Son administration comporte un risque de réaction paradoxale, telles que l'hépatotoxicité, un érythème du pavillon auriculaire, du prurit et de la dyspnée. Tous ces signes, décrits chez les animaux domestiques, sont réversibles après arrêt du traitement.



### **Doxycycline**

La doxycycline est une tétracycline liposoluble, bactériostatique. Elle est utilisée chez le chat et le chien à la dose de 10mg/kg per os en une prise journalière. Les effets secondaires rapportés sont de la nausée, des vomissements, de la diarrhée. Des ulcères œsophagiens peuvent également se développer, et leur risque d'apparition diminue si le médicament est administré au cours d'un repas.

### **Fluoroquinolones**

La ciprofloxacine et l'enrofloxacin sont des traitements efficaces contre les infections localisées, surtout lorsqu'elles sont dues à des mycobactéries à croissance rapide (Malik, Shaw et al. 2004). Cependant, des publications ont remis en cause leur efficacité dans le traitement des infections par des mycobactéries du complexe *Mycobacterium avium* (Baral, Metcalfe et al. 2006). De fait il est difficile de discerner la part d'efficacité dans le traitement par les fluoroquinolones, car elles doivent toujours être utilisées en association en raison de leur susceptibilité aux résistances acquises mycobactériennes (Baral, Metcalfe et al. 2006).

### **Choix d'un protocole médicamenteux**

Il est indispensable dans la plupart des cas d'associer plusieurs molécules. D'une part, cela permet de minimiser le risque d'apparition de résistances. D'autre part, un effet synergique a été prouvé pour certaines associations. Notamment, la clarithromycine potentialise l'activité de la rifampicine contre les mycobactéries tant intra- qu'extracellulaires (Baral, Metcalfe et al. 2006). Même si l'association de plusieurs molécules peut s'avérer difficile à mettre en œuvre, notamment chez certains chats, il faut toujours conserver au moins une bithérapie pendant toute la durée du traitement afin de lutter contre l'apparition d'éventuelles résistances (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996).

Le traitement doit être de longue durée (au moins 6 mois). C'est pourquoi, la principale limite des traitements anti-mycobactériens est le risque d'apparition d'effets secondaires, qui est d'autant plus important que l'on associe plusieurs antibiotiques à toxicité hépatique. Dans de nombreux cas, c'est la toxicité de la clarithromycine qui s'exprime alors le plus drastiquement : après arrêt de cet antibiotique, les signes d'intoxication peuvent régresser et le protocole thérapeutique doit alors être corrigé (Sieber-Ruckstuhl, Sessions et al. 2007).

Tableau 4 Principales molécules utilisées dans le traitement des mycobactérioses cutanées (d'après Malik et al. 2001)

Molécule	Spectre	Avantages	Inconvénients	Dose recommandée
<b>Rifampicine</b>	<i>M. leprae</i> , complexes <i>M. tuberculosis</i> et <i>M. avium</i>	Bactéricide, excellente pénétration intracellulaire, capable de détruire les mycobactéries dans les neutrophiles et macrophages	Toujours en association en raison du fort risque de résistance acquise  Hépatotoxicité (suivi ALAT)	10-15 mg/kg/j
<b>Clarithromycine</b>	Large spectre antimycobactérien Bonne efficacité contre <i>M. genavense</i> , très proche de l'agent étiologique identifié d'un point de vue taxonomique	Index thérapeutique large, efficacité clinique excellente	Coûteux	Chien : 15-25 mg/kg Chat : 62,5 mg/kg
<b>Clofamizine</b>	Large spectre antimycobactérien	Peut être utilisée localement, à faible coût	Index thérapeutique faible : toxicité gastrointestinale, hépatotoxicité  En application topique, décoloration de la peau et des vêtements	5 mg/kg/j

# Les mycobactérioses cutanées

---

Nous avons vu que les mycobactéries sont des agents au pouvoir pathogène variable. De fait, on distingue plusieurs types d'atteintes cutanées dues à ces bactéries chez les carnivores domestiques en fonction de l'agent étiologique (Lemarie 1999) :

- D'une part, les infections par les mycobactéries saprophytes à croissance rapide ;
- D'autre part, les infections par des mycobactéries à croissance lente, à l'inclusion de la tuberculose et des infections par des mycobactéries opportunistes ;
- Enfin, la lèpre, qui existe chez le chien sous le nom de syndrome léproïde granulomateux canin, et chez le chat sous la forme de deux syndromes léproïdes félins.

## Infections par des mycobactéries à croissance rapide

### Etiologie

Elles sont dues à des mycobactéries saprophytes appartenant pour la plupart au groupe IV de la classification de Runyon. Ces bactéries ont une répartition mondiale, et se développent dans les milieux humides et sont fréquemment isolées à partir de prélèvements de sol ou d'eau, à l'inclusion de l'eau du robinet (Collins, Grange et al. 1984).

Les espèces les plus fréquemment impliquées chez le chien et le chat sont *Mycobacterium fortuitum*, *M. smegmatis* et *M. chelonae-abcessus* (Gross, Ihrke et al. 2006). Une étude réalisée en Californie indique que *M. fortuitum* y est l'espèce la plus commune (Jang and Hirsh 2002), alors que *M. smegmatis* est plus fréquemment isolée en Australie (Malik, Wigney et al. 2000).

Ce sont des espèces saprophytes, peu virulentes, qui nécessitent une rupture des moyens de défense naturels pour provoquer une infection chez un individu immunocompétent. Il faut également qu'elles soient inoculées à cette occasion en nombre suffisant dans un tissu favorable à leur croissance (Malik, Shaw et al. 2004). Ces mycobactéries ont un tropisme marqué pour le tissu adipeux (Malik, Wigney et al. 2000). La reproduction de la maladie par inoculation chez des animaux n'est possible que lorsqu'ils disposent d'une quantité suffisante de graisse sous-cutanée (Lewis, Hodgins et al. 1994).

Une fois introduite dans l'organisme, elles sont soumises à une réponse immunitaire vigoureuse suffisamment efficace ou non pour les éradiquer, mais qui empêche dans tous les cas leur dissémination par voie lymphatique ou hémotogène. Elles ne peuvent donc provoquer de maladie systémique que chez des individus immunodéprimés (Brown-Elliott and Wallace 2002).

## **Epidémiologie**

Les infections opportunistes par des mycobactéries à croissance rapide ont été décrites chez le chat, l'homme et le chien, et pour ces deux dernières espèces, dans des formes cutanées mais aussi systémiques (Youssef, Archambault et al. 2002).

Elles sont relativement fréquentes chez le chat en Australie (Malik, Wigney et al. 2000; Malik, Shaw et al. 2004), et beaucoup moins chez le chien, dont la plupart des cas ont été décrits aux Etats-Unis (Kunkle, Gulbas et al. 1983; Fox, Kunkle et al. 1995; Jang and Hirsh 2002). Les premières études signalait qu'elles étaient vraisemblablement plus fréquentes dans les pays à climat tropical, mais de nombreux cas ont depuis été décrits dans des régions tempérées à froides, notamment au Canada (Youssef, Archambault et al. 2002), en Finlande (Alander-Damsten, Brander et al. 2003) et en Allemagne [(Weber et al. 2000) cité par (Malik 2004)].

L'intervalle d'âge chez les chats atteints est large, de 3 à 10 ans, et une étude a montré une prédisposition sexuelle en faveur des femelles, qui peut être expliquée par leur propension à l'obésité après ovariectomie (Malik, Wigney et al. 2000). Il ne semble pas y avoir de prédisposition raciale, ni chez le chien, ni chez le chat (Gross, Ihrke et al. 2006).

Le tropisme marqué de ces bactéries pour les tissus riches en lipides explique la prédisposition des animaux obèses. Lorsque la maladie est localisée, aucun lien n'a pu être établi avec le statut FIV ou FeIV des chats atteints : c'est une maladie localisée des chats immunocompétents (Malik, Wigney et al. 2000). Par contre, des infections généralisées ont été décrites, en particulier chez des chiens atteints d'une pathologie intercurrente (Bryden, Burrows et al. 2004).

## **Pathogénie**

Chez l'Homme, ce type d'infection est toujours corrélé à une immunodépression, et le plus souvent à une contamination chirurgicale (Uslan, Kowalski et al. 2006).

Chez le chat, elle fait généralement suite à un traumatisme : griffures par les pattes arrière d'un autre chat dont les griffes étaient contaminées par des mycobactéries du sol, contamination secondaire d'une blessure, injection septique (Malik, Wigney et al. 2000).

Chez le chien, il s'agit le plus souvent d'une morsure ou griffure de chat, ou d'une intervention vétérinaire (injection, chirurgie, pose de cathéter intraveineux) (Jang and Hirsh 2002). L'infection est opportuniste et ne peut pas avoir lieu chez un animal parfaitement immunocompétent, sans effraction cutanée (Youssef, Archambault et al. 2002).

Les mycobactéries à croissance rapide sont responsables de trois syndromes distincts chez le chien : une panniculite mycobactérienne, une pneumonie lobaire, et des infections systémiques (Malik, Shaw et al. 2004). Nous ne nous pencherons dans ce chapitre que sur la panniculite mycobactérienne du chien et du chat.

## **Etude clinique**

### **Chats**

Chez le chat, les lésions ne sont pas de type prolifératif contrairement à d'autres mycobactérioses cutanées, mais consistent en des abcès cutanés et sous-cutanés généralement asymptomatiques. De multiples fistules se développent mais ne drainent qu'une quantité très faible d'exsudat séreux. L'épiderme s'affine, laissant apparaître des dépressions focales caractéristiques, de couleur violette en raison de l'accumulation sous-jacente de pus. L'évolution se fait vers l'apparition d'ulcères chroniques, bien délimités, et immédiatement voisins de peau saine (Malik, Wigney et al. 2000).

Les lésions se localisent préférentiellement à l'aine, mais peuvent être observées aux aisselles et plus rarement au cou ou à la tête. Elles se développent progressivement en quelques semaines à plusieurs mois. Il n'est pas rare que le chat passe plus de temps à la toilette de la zone atteinte, mais il ne manifeste ni douleur, ni prurit important. Elles peuvent s'étendre aux flancs et au périnée (Malik, Wigney et al. 2000) .

Les lésions peuvent s'accompagner d'une adénomégalie régionale, mais les signes généraux sont rares. Un auteur a observé une dissémination splénique chez un chat initialement atteint de lésions cutanées ventrales (Gross, Ihrke et al. 2006).

### **Chiens**

Chez le chien, l'infection s'exprime par des nodules uniques ou multiples, fluctuants ou fermes, cutanés et sous-cutanés ou par des plaques fermes plus étendues, surmontées d'ulcères très exsudatifs.

L'extension des lésions est centrifuge, et des lésions satellites se développent à la frontière des lésions plus anciennes. Un autre type d'évolution a été décrit, avec une extension large produisant des lésions multifocales dans toute l'épaisseur du tissu sous-cutané (Fox, Kunkle et al. 1995).

Les lésions ne sont généralement ni douloureuses ni prurigineuses, et se concentrent dans des régions susceptibles aux morsures, griffures ou injections (cou, épaules, flancs, dos).

### **Diagnostic**

Le diagnostic étiologique des affections dues aux mycobactéries à croissance rapide existe à deux niveaux. D'une part, l'index de suspicion doit être élevé face à des plaies chroniques, ne guérissant pas, et ne répondant pas aux antibiotiques habituellement efficaces (Kunkle, Gulbas et al. 1983). D'autre part, l'identification formelle et définitive de l'agent causal passe par sa visualisation à l'examen cytologique et/ou à la culture (Jang and Hirsh 2002).

### **Particularités spécifiques**

Chez le chat, le diagnostic est facile en raison de la localisation préférentielle des lésions au bourrelet adipeux inguinal, des dépressions de couleur violette et de l'atrophie cutanée

sous-jacente. Cependant, dans de nombreux cas, on conclut d'abord à une plaie de morsure ou à un corps étranger classiques. Il convient de suspecter cette affection précocement, car le pronostic en dépend. Or, elle est souvent suspectée seulement après un traitement prolongé avec des antibiotiques classiques pour soigner une plaie jugée sans gravité, et après aggravation progressive des lésions jusqu'à l'obtention d'un tableau clinique caractéristique, voire de l'apparition d'un vaste ulcère atone entouré par du tissu de granulation induré et suppuratif. La difficulté à visualiser les germes par cytologie et histopathologie est un autre frein au diagnostic précoce (Youssef, Archambault et al. 2002).

Le diagnostic différentiel doit inclure : les abcès par plaie de morsure, les infections fongiques profondes (qui sont plus fréquemment accompagnées d'œdème, de douleur et/ou d'atteinte de l'état général) et la panniculite nodulaire stérile (très rare chez le chat, nécessite un examen histopathologique) (Gross, Ihrke et al. 2006).

Chez le chien, le diagnostic différentiel peut être plus délicat car les lésions sont moins caractéristiques.

En effet, les nodules ressemblent à ceux d'autres infections cutanées bactériennes ou fongiques, en particulier l'actinomyose ou la nocardiose, à des lésions de folliculite profonde ou de furonculose, à la cryptococcose ou d'autres infections fongiques systémiques, ou encore à des infections cutanées par des algues ou champignons opportunistes (Gross, Ihrke et al. 2006).

Attention, en cas de suspicion d'une mycose systémique, il faut commencer par écarter les hypothèses de blastomyose, histoplasmosse et coccidiomyose avant de lancer la culture, qui peut s'avérer dangereuse en raison du caractère zoonotique de ces affections.

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel est réalisé par examen cytologique de frottis ou de prélèvements à l'aiguille fine après coloration spécifique, par examen histopathologique et par des techniques particulières de culture mycobactérienne (Gross, Ihrke et al. 2006).

La culture bactérienne semble apporter plus d'éléments que l'histopathologie ou la cytologie pour identifier l'agent étiologique. Les prélèvements obtenus par ponction à l'aiguille fine après désinfection attentive de la peau semblent les plus efficaces pour obtenir un diagnostic (Malik, Hughes et al. 2002), en particulier chez le chien, où la ponction peut être facilement réalisée sous contrôle échographique (Malik, Shaw et al. 2004).

### **Examen cytologique**

L'examen microscopique révèle une inflammation pyogranulomateuse ainsi que des micro-organismes faiblement colorés tant par les colorants de type Romanowsky ou Gram que par des colorations spécifiques des mycobactéries (Kunkle, Gulbas et al. 1983; Jang and Hirsh 2002; Malik, Shaw et al. 2004). Contrairement à ce qui est décrit dans les autres

mycobactérioses cutanées, dans la majorité des cas, les bacilles acido-alcoolo-résistants ne sont pas observables (Jang and Hirsh 2002).

### **Examen histopathologique**

La technique biopsique de choix est la côte de melon, car les prélèvements au biopsie-punch sont bien souvent trop superficiels, et ne montrent ni pattern caractéristique ni micro-organisme causal.

Si l'exérèse complète des lésions est envisageable, elle doit être réalisée avec des marges larges, car c'est la meilleure option thérapeutique. Il faut prendre garde à ne pas disséminer les germes sur le site chirurgical : la biopsie sera suivie d'une excision périphérique dans les tissus sains à l'aide d'un nouveau jeu d'instruments stériles pour minimiser les risques de ré-inoculation (Gross, Ihrke et al. 2006).

L'épiderme apparaît acanthosique ou ulcéré. On constate généralement une dermatite multinodulaire ou diffuse et une panniculite qui s'étend aux étages profonds du tissu sous-cutané.

On observe des pyogranulomes constitués d'une fine couche de lymphocytes entourée par une large couche périphérique de macrophages. Ils ont fréquemment un centre clair constitué de lipides résiduels provenant d'adipocytes dégénérés. Ils sont souvent confluent et séparés par une inflammation diffuse constituée de macrophages et neutrophiles parfois organisés en vastes plages. Les cellules géantes sont souvent absentes ou rares et difficiles à détecter en raison de limites cellulaires mal définies dans l'infiltrat. Des nodules lymphoïdes sont souvent observés en périphérie des lésions, et l'infiltrat peut être divisé en lobules par des trajets de fibrose (Gross, Ihrke et al. 2006).

Les mycobactéries à croissance rapide sont souvent difficiles à visualiser (Kunkle, Gulbas et al. 1983; Jang and Hirsh 2002; Malik, Hughes et al. 2002; Malik, Shaw et al. 2004). Le cas échéant, des nombres généralement très faibles, parfois assez grands, de bâtonnets filamenteux d'aspect emmêlés, résistants aux colorations acides et alcooliques sont visibles dans les parties claires des pyogranulomes ainsi que dans les macrophages (Gross, Ihrke et al. 2006). Dans les cas où les bactéries sont rares, la coloration de choix est la coloration polyclonale anti-*Mycobacterium bovis*, car elle détecte également les bactéries partiellement dégradées dans les macrophages (Bonenberger, Ihrke et al. 2001).

Par ailleurs, le défaut de coloration des bactéries par les colorations dérivées de Ziehl-Neelsen peut dans certains cas être attribué à une mauvaise conservation après fixation. Pour protéger les bactéries, on privilégiera donc la congélation comme moyen de fixation au formol ou au xylène (Gross, Ihrke et al. 2006).

Le diagnostic différentiel au plan histopathologique inclut les granulomes par corps étranger et les infections profondes bactériennes ou fongiques. Les pyogranulomes au centre clair

sont très suggestifs d'une infection par des mycobactéries à croissance rapide, mais pas pathognomonique : le diagnostic définitif passe par la mise en culture.

### **Culture**

Le laboratoire auquel sont expédiés les prélèvements doit être averti de la nécessité de rechercher des mycobactéries. Les prélèvements sont décontaminés puis inoculés dans des milieux de culture spécifiques comme le milieu au jaune d'œuf d'Ogawa à 1% ou le milieu Lowenstein-Jensen à 25°C et 37°C respectivement.

L'identification des souches tient compte des critères de morphologie des colonies, de leur pigmentation, de leur vitesse de croissance à température ambiante et à 37°C ainsi que de critères biochimiques (Brown-Elliott and Wallace 2002). Il est souvent difficile d'obtenir un diagnostic précis de l'espèce impliquée, ce qui se révèle inutile en pratique (Grange 1996).

### **Spéciation de l'agent causal**

Lorsqu'elle est souhaitée, l'identification de l'espèce de mycobactérie impliquée peut se faire par chromatographie liquide de haute performance, qui consiste à identifier la composition précise des acides mycoliques de la paroi des micro-organismes, et à les comparer aux fichiers de données existants. La spéciation de l'agent causal peut revêtir une importance cruciale dans certains cas où le traitement doit être choisi de manière empirique, car les profils de susceptibilité de plusieurs espèces sont connus (Youssef, Archambault et al. 2002).

### **Traitement**

#### **Traitement médical**

Lorsque l'espèce responsable de la maladie est connue, le choix thérapeutique se fonde sur les profils d'antibiosensibilité établis. Nous avons reportés ci-dessous les profils consensuels des trois espèces les plus fréquemment impliquées : *M. smegmatis*, *M. fortuitum* et *M. chelonae-abcensus* (Brown-Elliott and Wallace 2002; Malik, Hughes et al. 2002; Youssef, Archambault et al. 2002).

- *M. smegmatis* est sensible au triméthoprime, à la doxycycline, à la gentamycine et aux fluoroquinolones. Elle est résistante à la clarithromycine.
- *M. fortuitum* est quant à lui résistant au triméthoprime, et globalement plus résistant que *M. smegmatis* (concentrations minimales inhibitrices plus élevées). Il est sensible à la doxycycline, à toutes les fluoroquinolones, et souvent à la gentamycine, la doxycycline et la clarithromycine.
- *M. chelonae-abcensus* est plus encore globalement plus résistant que *M. fortuitum*, et résiste à toutes les fluoroquinolones même à dose très élevée.

D'autres molécules ayant fait leurs preuves *in vitro* et *in vivo* sont l'akinamycine, la kanamycine, le, le chloramphenicol, la clofazimine, le cefuroxime (Youssef, Archambault et



al. 2002) ainsi que l'amikacine, la céfoxitine, et la minocycline (Jang and Hirsh 2002). Les fluoroquinolones ont l'avantage de bien pénétrer dans les tissus (dont les tissus adipeux), ainsi que dans les macrophages, et d'être bactéricides, mais l'inconvénient d'être sujettes aux résistances acquises lors de monothérapies.

Le choix de l'antibiotique est par la suite reconsidéré en fonction des résultats de l'antibiogramme, et le traitement antimicrobien définitif est mis en place pour une durée de 3 à 6 mois environ. Il doit être continué 1 à 2 mois après guérison complète des lésions. Les molécules les plus souvent en association utilisées sont (Malik, Hughes et al. 2002):

- La doxycycline (25-50 mg per os deux ou trois fois par jour), qui est bien tolérée *per os* et a une bonne solubilité dans les graisses, est peu coûteuse et dont l'efficacité *in vivo* est comparable à celle des fluoroquinolones ;
- La ciprofloxacine (62,5 mg per os trois fois par jour ou 125 mg per os deux fois par jour) ou l'enrofloxacin (25-75 mg per os une fois par jour), inutilisables en monothérapie ;
- La clarithromycine (62,5 mg une à deux fois par jour).

Les doses doivent être adaptées au cours du traitement : à partir des doses standards en début de traitement, elles seront progressivement augmentées jusqu'à obtenir une amélioration clinique ou des effets secondaires.

### Traitement chirurgical

La nécessité d'un traitement chirurgical peut être évaluée dans un second temps : en fonction de la régression des lésions au cours du traitement médical. On décidera donc au cas par cas de la conduite à tenir.

La méthode chirurgicale la mieux adaptée est la résection en bloc des tissus infectés, avec des marges larges, suivie d'une reconstruction en utilisant la technique des lambeaux.

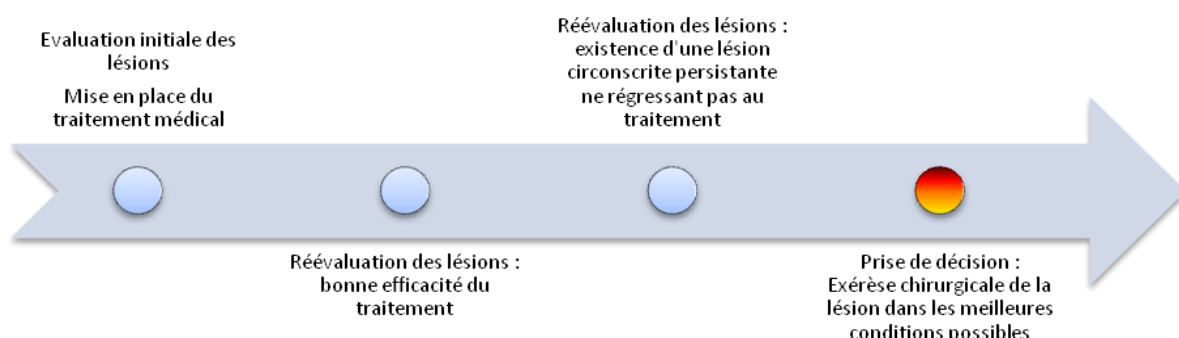


Figure 2 : Frise chronologique de la conduite thérapeutique d'un cas de panniculite par une mycobactérie à croissance rapide chez un carnivore domestique. D'après (Malik, Hughes et al. 2002; Malik, Shaw et al. 2004).

## **Pronostic**

Les infections par des mycobactéries à croissance rapide sont de bon pronostic lorsqu'elles sont prises en charge précocement, car le traitement médical, associé ou non à un traitement chirurgical, permet la guérison complète dans un délai de quelques mois (Malik, Hughes et al. 2002; Malik, Shaw et al. 2004).

Certains auteurs (Youssef, Archambault et al. 2002) mettent cependant en garde contre la possibilité de récurrence des lésions et la toxicité chronique de certains traitements qui peuvent être nécessaires à vie dans ce contexte : rétinotoxicité de l'enrofloxacin (Alander-Damsten, Brander et al. 2003), hépatotoxicité de la clarithromycine...

# Infections par des mycobactéries à croissance lente

## Tuberculose cutanée

### Etiopathogénie

La tuberculose est une mycobactériose systémique et cutanée due à des mycobactéries à croissance lente et responsables de lésions caractéristiques, les tubercules. Elle est due aux mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. microti-like*, et *M. africanum*. Certains auteurs considèrent à tort *M. avium* comme une mycobactérie tuberculeuse, car les signes cliniques de l'infection sont indifférenciables de ceux de la tuberculose vraie. Cependant, cette bactérie est saprophyte et un pathogène opportuniste (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996).

Chez le chat, l'agent le plus fréquemment responsable de tuberculose toutes formes confondues est *M. bovis*, tandis que c'est *M. tuberculosis* chez le chien (Scott, Miller et al. 2000). De rares cas de tuberculose atypique à *M. microti* ont été rapportés dans la littérature, tous chez le chat (Kremer, van Soolingen et al. 1998; Malik 2004; Xavier Emmanuel, Seagar et al. 2007).

Les mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* sont des pathogènes obligatoires des mammifères, capables de provoquer une maladie contagieuse chez des hôtes immunocompétents, mais également des formes dévastatrices de la maladie chez des animaux à l'immunité corrompue (Malik 2004).

### Epidémiologie

La tuberculose des animaux de compagnie est devenue rare grâce à des programmes nationaux d'éradication de la maladie chez l'Homme. Toutefois, sa prévalence est aujourd'hui en augmentation (Scott, Miller et al. 2000), en raison de la recrudescence de tuberculose humaine, en particulier chez les sujets fortement immunodéprimés (Guaguère and Prélaud 1999).

La transmission se fait par contact direct avec des exsudats infectés, provenant d'animaux ou d'hommes malades (lésions cutanées, exsudats nasopharyngés) mais aussi par le biais de l'ingestion de viande ou de lait contaminé (Gunn-Moore and Shaw 1997). Une infection féline à *M. tuberculosis* est considérée comme une zoonose inversée, la transmission se faisant de l'Homme au chat (Guaguère and Prélaud 1999). Enfin, la tuberculose à *M. microti* semble faire intervenir des morsures par des rongeurs infectés (Kremer, van Soolingen et al. 1998; Xavier Emmanuel, Seagar et al. 2007).

La tuberculose est donc, selon l'agent causal, une maladie des carnivores au contact de grands nombres d'êtres humains (restaurants, lieux publics) ou de bétail, d'humains plus

susceptibles de déclarer la maladie (SIDA) ou encore des chats bons chasseurs (Kipar, Schiller et al. 2003).

### **Tableau clinique**

Chez les carnivores domestiques, il existe trois formes de tuberculose qui dépendent de la voie d'entrée du germe :

- La forme digestive, qui est la plus classique chez le chat et obtenue lorsque le germe est ingéré (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996) ;
- La forme pulmonaire, plus fréquente chez le chien suite à l'inhalation de particules infectées (Andre-Fontaine 1994) ;
- La forme cutanée, qui peut se développer à la suite d'une morsure infectée, ou bien refléter l'existence de la maladie dans sa forme systémique (Davies, Sibley et al. 2006).

Il est important de se rappeler que bien que le bacille tuberculeux soit capable de produire des signes cliniques flamboyants, les formes localisées souvent inapparentes qui sont combattues voire éradiquées par un système immunitaire compétent sont de loin les plus courantes (Malik 2004). Il faut également garder à l'esprit que la plupart des formes localisées de la maladie sont asymptomatiques, surtout chez le chat (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Scott, Miller et al. 2000).

Les lésions cutanées sont des ulcères atones à bords nets, des abcès froids contenant un exsudat épais jaune à vert (Davies, Sibley et al. 2006), des plaques ou des nodules uniques ou multiples, adhérents ou non aux tissus sous-cutanés (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Guaguère and Prélaud 1999). Elles peuvent s'accompagner de trajets de fistule, et sont le plus souvent associées à une lymphadénopathie localisée ou généralisée, qui est parfois le seul signe d'appel (Gunn-Moore and Shaw 1997). Des signes généraux peuvent également être observés : anorexie, apathie, perte de poids et fièvre sont souvent le reflet d'une infection disséminée (Scott, Miller et al. 2000).

Les localisations préférentielles de ces lésions sont la tête, le cou et les membres thoraciques et pelviens, et plus rarement la partie ventrale du thorax ou la base de la queue (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Guaguère and Prélaud 1999) : la distribution des lésions dépend de la voie et du lieu d'inoculation (Scott, Miller et al. 2000).

### **Diagnostic**

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, l'examen de calques cutanés, l'examen histopathologique de biopsies et les cultures bactériologiques. Les colorations acidophiles rapides de cytoponctions ou de calques cutanés sont les techniques les plus utilisées pour établir une suspicion fondée de tuberculose. L'observation de bacilles acido-alcool-résistants confirme la présence de mycobactéries, mais il est essentiel par la suite de les cultiver pour déterminer l'espèce en cause, les mycobactérioses opportunistes étant plus

fréquentes que la tuberculose chez le chat. L'examen histopathologique de biopsies, la culture bactériologique et l'examen post-mortem sont les techniques diagnostiques de choix (Guaguère and Prélaud 1999).

Aucune méthode de laboratoire n'a de résultat satisfaisant en matière de diagnostic de la tuberculose canine ou féline. Néanmoins, il existe une batterie de tests qui utilisés en association permettent d'aboutir à un diagnostic de quasi-certitude.

Des tests intradermiques au BCG (bacille de Calmette-Guérin, 0,1 à 0,2mL de solution à 250UI/mL) ou au PPD (purified protein derivative, 0,1mL de solution à 250UI/mL) peuvent être utilisés chez le chien, de préférence sur la face interne du pavillon auriculaire. La lecture se fait à 48 ou 72 heures. Le test est positif s'il se développe au point d'injection un érythème sévère associé à une zone centrale de nécrose, évoluant vers l'ulcération en 10 à 14 jours (des résultats plus tardifs ne sont pas clairement interprétables) (Scott, Miller et al. 2000).

Par contre, la tuberculination, la sérologie et les tests intradermiques se sont avérés inefficaces pour le diagnostic de la tuberculose dans l'espèce féline (Malik 2004). On préférera alors la culture bactériologique ou les test de blastogénèse lymphocytaire (Scott, Miller et al. 2000).

L'examen histopathologique des lésions montre un infiltrat pyogranulomateux constitué d'un nombre variable d'aires nécrotiques de taille également variable, de cellules géantes multinucléées et de lymphocytes. Cependant, il ne semble pas exister de pattern caractéristique de chaque espèce (McIntosh 1982; Schiefer and Middleton 1983; Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996; Hughes, Ball et al. 1997). Concomitamment, on observe des cellules histiocytaires géantes, multinucléées, des signes de minéralisation surtout en périphérie du granulome, et de rares à nombreux bacilles acido-alcool-résistants.

Ni cet examen ni le frottis ne permettent de distinguer la vraie tuberculose des infections cutanées par des mycobactéries opportunistes. Pour cela, il faut recourir à la culture ou à la PCR.

### **Traitement**

Avant de se lancer dans le traitement, il faut prendre le temps de la réflexion. En effet, il est difficile d'évaluer le risque zoonotique tant que l'espèce responsable n'a pas été parfaitement établie. En effet, *M. bovis* et *M. tuberculosis* sont responsables de zoonoses, contrairement à *M. microti* (Davies, Sibley et al. 2006). De plus, la tuberculose à *M. tuberculosis* et *M. bovis* est une maladie réputée contagieuse chez toutes les espèces de mammifères en France (Code Rural, article D223-21) mais n'est soumise à aucune mesure obligatoire chez les carnivores domestiques.

Il est indispensable de réaliser une enquête épidémiologique pour déterminer l'origine de la contamination, humaine ou animale. Pour cela, il faut diriger les personnes en contact avec l'animal vers leur médecin traitant (Benet 2005).

Ensuite, on recommande de ne pas traiter l'animal et de conseiller l'euthanasie (Circulaire Ministérielle du 17/03/70). Au cas où le propriétaire refuserait le sacrifice de l'animal tuberculeux, cette circulaire engage le vétérinaire à faire lire et signer par le propriétaire la déclaration suivante :

<p>Je soussigné ..... déclare :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Avoir été informé par le Docteur vétérinaire .....</li><li>a. Que l'animal est atteint de tuberculose confirmée par examen de laboratoire ;</li><li>b. Qu'il constitue un danger pour les personnes et animaux qu'il approche ;</li><li>c. Que le traitement est long, ne supprime pas dans tous les cas le danger signalé et représente s'il est mal conduit, un risque pour la santé publique dû à la sélection de bacilles tuberculeux résistant aux médicaments actuels ;</li><li>b. Désire néanmoins conserver cet animal.</li></ul> <p>Lu, et approuvé, Signature.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lorsqu'il est néanmoins décidé de procéder au traitement, il faut respecter deux phases :

- une phase de début (2 mois de trithérapie)
- une phase d'entretien (4 mois de bithérapie)

Traditionnellement, l'association rifampicine-isoniazide-éthambutol est considérée comme le traitement le plus efficace pour la tuberculose animale. C'est aussi la trithérapie indiquée lors d'apparition de résistances (Gunn-Moore, Jenkins et al. 1996). Cependant, ces molécules sont réservées à l'usage humain en France, et d'autres molécules moins toxiques sont également à l'ordre du jour : les fluoroquinolones (enrofloxacin), la clarithromycine en association avec l'enrofloxacin ou la rifampicine.

La meilleure conduite à tenir semble donc être :

- En phase de début, clarithromycine + enrofloxacin + rifampicine ;
- En phase d'entretien, continuation de la rifampicine mais arrêt d'une des deux autres molécules.

### **Pronostic**

Il dépend de l'extension des lésions et de l'existence de signes extra-cutanés, mais est au mieux réservé.

## **Infections par des mycobactéries opportunistes à croissance lente**

### **Etiologie**

Les mycobactéries opportunistes à croissance lente sont des bactéries ubiquistes dans le sol et l'eau (Kipar, Schiller et al. 2003). Les espèces impliquées sont celles du complexe *M. avium-intracellulare* (MAC), celles du complexe *M. terrae* (Henderson, Baker et al. 2003), ainsi que *M. genavense* (Kiehn, Hoefler et al. 1996; Hughes, Ball et al. 1999), *M. simiae* et *M. xenopi* (O'Brien 2008).

### **Epidémiologie**

Chez l'Homme, les infections par le complexe *Mycobacterium avium* sont considérées comme des complications d'une immunodépression marquée (SIDA, cancer, maladie auto-immune) (Baral, Metcalfe et al. 2006). Chez les animaux, la plupart des cas rapportés concernent des chats de moins de 5 ans, mais la maladie est également décrite chez le chien adulte (Gow and Gow 2008).

Certaines races sont apparemment surreprésentées : chats Siamois, Abyssins (Baral, Metcalfe et al. 2006), chiens Basset Hounds, Schnauzers nains (Eggers, Parker et al. 1997), et on attribue cette prédisposition à un défaut immunitaire familial. Un trouble immunitaire comparable a été identifié chez l'Homme, et fait intervenir un interféron  $\gamma$  déficient (Baral, Metcalfe et al. 2006).

### **Pathogénie**

L'infection apparaît donc généralement chez des individus ayant des troubles immunitaires héréditaires (prédisposition raciale ou familiale) ou acquis (anémie, maladie intercurrente, traitements immunomodulateurs, etc) (O'Brien 2008) : c'est typiquement une maladie des individus immunodéprimés, chez qui les lésions cutanées sont l'expression la plus évidente d'un processus largement disséminé (Malik 2004).

De temps en temps, ces micro-organismes peuvent néanmoins causer une maladie localisée chez des hôtes apparemment immunocompétents, probablement après inoculation via une brèche du tégument (Stewart, White et al. 1993; Kaufman, Greene et al. 1995). D'après certains auteurs (Stevenson, Howie et al. 1998), certains biotypes de mycobactéries à croissance lente, comme le biotype ISO901+ de *M. avium*, ont une pathogénicité plus importante et seraient capable de produire des formes disséminées même chez des individus apparemment immunocompétents. Cependant, cette théorie ne fait pas consensus à l'heure actuelle.

### **Tableau clinique**

D'un point de vue dermatologique, les lésions sont des granulomes cutanés ou sous-cutanés souvent ulcérés. Elles sont souvent associées à des signes de maladie générale : adénomégalie généralisée, anorexie, fièvre, perte de poids chronique, signes respiratoires

ou digestifs qui traduisent la dissémination de l'infection aux organes internes (O'Brien 2008).

La forme clinique localisée, strictement cutanée qui est décrite chez des animaux immunocompétents, est celle d'une plaie atone, faisant suite à une griffure de chat le plus souvent.

### **Diagnostic**

Comme pour les autres mycobactérioses, l'observation de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen cytologique et/ou histologique, puis l'identification de l'organisme responsable par culture ou méthodes moléculaires sont les clés d'un diagnostic réussi.

Les granulomes n'ont pas de caractéristique pathognomonique permettant de différencier ce type d'infection des autres mycobactérioses.

Les mycobactéries à croissance lente nécessitent un milieu de culture adapté, mais sont cultivables.

### **Traitement**

Le traitement des animaux atteints n'est pas contre-indiqué, car aucune donnée objective ne permet d'établir le risque zoonotique de ces infections. C'est pourquoi, il est crucial de différencier les infections opportunistes par des mycobactéries à croissance lente de la tuberculose animale : faire l'amalgame, c'est condamner à mort un animal qui n'est pas dangereux.

L'excision des tissus granulomateux, lorsqu'elle est envisageable, peut apporter un bénéfice substantiel et hâter la guérison (O'Brien 2008). En effet, elle permet la cytoréduction et rend les lésions plus accessibles au traitement médical (Malik, Gabor et al. 1998). C'est également le traitement de choix lorsque la maladie est très localisée (Sieber-Ruckstuhl, Sessions et al. 2007).

Le traitement médical de choix est l'association de la clarithromycine (4,4mg/kg BID) et d'autres molécules comme la rifampicine, la clofazimine (50mg SID), la doxycycline (12,5mg/kg BID) et/ou l'enrofloxacin (2,5mg/kg BID) (Malik 2004; Baral, Metcalfe et al. 2006; Sieber-Ruckstuhl, Sessions et al. 2007; O'Brien 2008). Comme pour les syndromes léproïdes, des cas de guérison spontanée ont été rapportés, et il est difficile dans ce contexte de présumer de l'efficacité des traitements (Henderson, Baker et al. 2003).

### **Pronostic**

Etonnamment, les cas d'infection opportuniste intervenant sur des animaux immunodéprimés répondent dans un certain nombre de cas très bien au traitement médical, lorsqu'il est mis en place de façon précoce et raisonnée (Malik 2004). Néanmoins, le traitement est souvent long et peut s'avérer décevant (O'Brien 2008). D'autre part, il



semblerait que des chiens répondent mal au traitement, mais c'est sans doute à corréliser avec les diagnostics tardifs dus à la nature insidieuse de la maladie (Gow and Gow 2008).

En conclusion, le pronostic est bon lorsque la maladie est localisée, strictement cutanée (Malik 2004). Il est réservé lorsqu'elle est disséminée : on rapporte très peu de cas de guérison, surtout pour les infections à *M. avium* et chez le chien (Henderson, Baker et al. 2003). Dans tous les cas, il faut prévenir les propriétaires que le traitement est long, donc coûteux, et n'aboutit pas toujours à la guérison complète de l'animal.

# Infections par des mycobactéries non-cultivables

## Syndromes léproïdes félines

Il s'agit de rares infections cutanées nodulaires du chat, granulomateuses, dues à différents germes acido-alcool-résistants qu'il est difficile ou impossible de cultiver avec les techniques de laboratoire de routine.

### Historique

Les premiers cas rapportés de lèpre féline datent de 1934. Il faut ensuite attendre 1962 pour que cette maladie refasse apparition dans les publications australiennes et néo-zélandaises. De nombreux cas ont depuis été décrits en Angleterre (1964), aux Etats-Unis (1974), aux Pays-Bas (Poelma and Leiker 1974), au Canada (McIntosh 1982) et dernièrement, en Grèce (Courtin, Huerre et al. 2007).

A ce stade, la lèpre féline était attribuée aux mycobactéries, sans qu'il fût possible d'identifier les espèces responsables. Des études portant sur la transmission de la maladie des rats aux chats et inversement, ont prouvé l'implication de *M. lepraemurium*. La première caractérisation de cette mycobactérie en tant qu'agent de la lèpre féline fut réalisée par étude de réactions d'hypersensibilité retardée chez des chats après inoculation intradermique d'extraits tissulaires provenant d'animaux infectés (Leiker and Poelma 1974).

C'est en 1988 que Pedersen décrit le premier la lèpre féline de façon formelle, en constatant une grande variabilité épidémiologique et clinique au sein de la maladie. En 1997 furent identifiés deux agents étiologiques distincts : *M. lepraemurium* et une mycobactérie non identifiée (Hughes, Ball et al. 1997). Une étude rétrospective permit par la suite de conclure à l'existence de deux syndromes distincts d'un point de vue épidémiologique, étiologique, clinique et histologique : la lèpre féline prit alors le nom de syndromes léproïdes félines (Malik, Hughes et al. 2002).

Cette maladie rare est aujourd'hui bien documentée.

### Classification

La lèpre féline est aujourd'hui divisée en deux syndromes :

- La lèpre des chats jeunes, également appelée syndrome tuberculoïde ou forme paucibacillaire, est caractérisée par une histologie de type tuberculoïde dominé par des phénomènes de nécrose et une faible quantité de germes. Elle est généralement attribuable à *M. lepraemurium*.
- La lèpre des chats âgés, dont l'histologie est plutôt de type lépromateux et multibacillaire, évolue lentement et est attribuable à une nouvelle espèce non encore nommée de mycobactérie.

Cette classification reflète non seulement les observations histopathologiques, mais aussi des données cliniques, épidémiologiques, pathogéniques et étiologiques (Gross, Ihrke et al. 2006). C'est pourquoi nous nous attacherons tour à tour aux données communes aux deux syndromes, puis à chaque syndrome séparément au cours des prochains paragraphes.

### **Etiologie**

Les syndromes léproïdes félines sont dus à une infection cutanée par des mycobactéries. En effet, des bacilles fins et longs, de 3 à 6µm en moyenne, colorés négativement par les colorants de type Romanowsky (DiffQuick) mais retenant la fuschine dans les colorations de Ziehl-Neelsen ou Fite, sont systématiquement décrits à l'observation cytologique ou histologique (Malik, Hughes et al. 2002).

Des études ont précocément démontré l'implication de *M. lepraemurium* dans nombre de ces syndromes (Leiker and Poelma 1974; Schiefer and Middleton 1983), ce qui fut par la suite corroboré par séquençage génétique du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S (Hughes, Ball et al. 1997). Cependant, des cas ont été décrits où la maladie ne peut pas être totalement attribuée à cette bactéries : co-infection avec *M. avium* ou *M. chitae*, et plus fréquemment, infection par une espèce proche de *M. malmoense* (Scott, Miller et al. 2000).

Ceci suggère qu'au moins une autre espèce à croissance difficile est impliquée dans ces syndromes, et il semblerait que l'agent étiologique soit différent selon le syndrome considéré (Malik, Hughes et al. 2002). Cette division n'est toutefois pas absolue : *M. lepraemurium* a été identifié par PCR et séquençage génétique à partir des lésions d'un chat âgé (Hughes, James et al. 2004), et il existe des cas où l'agent n'a pas pu être identifié, ce qui suppose l'implication d'une autre espèce de mycobactérie (Malik, Hughes et al. 2002).

### **Forme tuberculoïde**

Elle est due à *M. lepraemurium*, l'agent responsable de la lèpre murine, une infection systémique mycobactérienne des rongeurs. C'est une mycobactérie à croissance lente et laborieuse, qui se cultive difficilement sur milieu solide d'Ogawa au jaune d'œuf sous des conditions de température (35°C) et d'atmosphère strictement contrôlées, ou sur milieu liquide à un pH de 6,0 à 6,2. L'inoculum doit cependant être très important, d'où la difficulté de cultiver cette bactérie à partir des lésions (Malik, Hughes et al. 2002).

A l'examen microscopique, *M. lepraemurium* apparaît très pléomorphe, avec des formes filamenteuses, très longues, des arrangements en colliers de perle ou en chaînettes ramifiées (Malik, Hughes et al. 2002).

### **Forme lépromateuse**

Elle est due a priori à une seule espèce sans nom de mycobactérie. On ne peut pas exclure pour autant l'intervention d'autres espèces non identifiées (Gross, Ihrke et al. 2006).

L'identification par séquençage génétique permet de classer cet agent parmi les mycobactéries à croissance lente et à culture difficile, ce qui est confirmé par tous les cas cliniques rapportés. D'un point de vue taxonomique, il semblerait que cette mycobactérie se rapproche de *M. malmoense* (98,4% d'analogie sur 501 paires de bases) et *M. haemophilum* (98,4%), ainsi que de *M. leprae* (96,6%) (Hughes, James et al. 2004).

### **Epidémiologie**

Les données épidémiologiques concernant la lèpre féline sont restées floues et largement contradictoires jusqu'à la division de cette affection en deux syndromes distincts.

Depuis, il a été établi que, quelle que soit la forme de la maladie, sa répartition est mondiale (Nouvelle-Zélande, Australie, Grande Bretagne, France (métropole et DOM-TOM), Italie, Grèce, Benelux, aux Etats-Unis et au Canada) et plus marquée dans les régions costales tempérées et les villes portuaires que dans les milieux tropicaux (Malik, Hughes et al. 2002).

Les lésions se développent préférentiellement pendant les mois les plus froids et dans les régions les plus tempérées d'un même pays (Courtin, Huerre et al. 2007). Elles peuvent régresser avec l'augmentation de la température. Cette sensibilité aux hautes températures semble concerner plus *M. lepraemurium* que l'espèce de mycobactérie impliquée dans le syndrome lépromateux, ce qui peut expliquer que la dissémination aux organes internes soit plus souvent décrite dans ce contexte (Malik, Hughes et al. 2002).

Aucune prédisposition sexuelle ni raciale n'a été formellement mise en évidence (Scott, Miller et al. 2000; Gross, Ihrke et al. 2006).

Enfin, il ne semble y avoir aucune transmission intra- ni interspécifique de la maladie (Rojas-Espinosa and Løvik 2001).

### **Forme tuberculoïde**

Elle est plus rare en Australie, Nouvelle-Zélande et peut-être aux Etats-Unis. La population touchée est celle des chats errants mâles non castrés des villes portuaires, ce qui est à corréluer avec la nécessité d'un contact proche avec des rongeurs infectés. La grande majorité des cas se déclare entre 1 et 3 ans (Scott, Miller et al. 2000; Malik, Hughes et al. 2002).

Aucun lien entre le développement de la maladie et une immunodéficience n'a pu être clairement établi (Gross, Ihrke et al. 2006) et on considère que c'est une affection qui touche des chats par ailleurs sains et immunocompétents.

### **Forme lépromateuse**

La forme lépromateuse de la lèpre féline est la plus fréquente en Australie et Nouvelle-Zélande, et peut-être aux Etats-Unis (Scott, Miller et al. 2000).

Elle touche principalement des chats âgés (plus de 9 ans) vivant dans des milieux ruraux ou semi-ruraux. Là encore, l'hypothèse de transmission par des morsures de rats infectés est

cohérente avec les données épidémiologiques et la localisation des lésions. Une étude a également montré que la maladie était associée dans certains cas à une infection par le virus d'immunodéficience féline (FIV) ou à une insuffisance rénale (Malik, Hughes et al. 2002).

D'après ces données épidémiologiques, on peut supposer qu'un terrain immunitaire déficient est nécessaire au développement de la maladie (Gross, Ihrke et al. 2006).

### **Pathogénie**

Il semblerait que le type de syndrome exprimé cliniquement soit directement corrélé au type de réaction immunitaire de l'hôte (Schiefer and Middleton 1983; Malik, Hughes et al. 2002).

Lorsque la réponse immunitaire est faible, la maladie lépromateuse (ou multibacillaire) se développe avec une infiltration du derme par de larges plages de macrophages spumeux qui contiennent des nombres énormes de bacilles. Ces macrophages fortement chargés en bactéries sont appelés virchowcytes et sont parfois considérés comme des macrophages incompetents ou encore des cimetières à bacilles (Abulafia and Vignale 1999).

Si la réponse immunitaire est plus efficace, la multiplication des micro-organismes est limitée par la réponse granulomateuse dermique (Schiefer and Middleton 1983).

Malgré la possibilité d'extension des granulomes aux tissus adjacents, l'invasion locale des nerfs qui caractérise la lèpre humaine est rarement observée chez le chat : un seul cas d'invasion du nerf sciatique a été rapporté (Paulsen, Kern et al. 2000).

Par ailleurs, le matériel obtenu à partir des lésions de lèpre féline peut être utilisé pour transmettre expérimentalement la maladie à des rats, puis à nouveau à des chats (Schiefer and Middleton 1983), avec une période d'incubation de 2 mois à plus d'un an. D'après la même étude, les chats ayant guéri d'une infection naturelle sont immunisés contre une réinfection expérimentale. Les animaux infectés expérimentalement développent des lésions plus circonscrites et moins étendues que ceux ayant contracté naturellement la maladie (Lawrence and Wickham 1963; Leiker and Poelma 1974).

### **Etude clinique**

Les syndromes léproïdes félins sont caractérisés par une longue période d'incubation, et l'apparition des signes cliniques l'hiver suivant la période d'exposition (Scott, Miller et al. 2000).

Les lésions sont le plus souvent localisées à la tête ou aux extrémités, et parfois retrouvées dans les muqueuses labiale, nasale et buccale, ce qui est à mettre en relation avec le mode d'infection par morsure de rats ou chats infectés. Il s'agit de granulomes cutanés et sous-cutanés, dont la capacité d'extension et la vitesse d'évolution dépend surtout du syndrome concerné.

### ***Forme tuberculoïde***

Dans ce cas, la maladie prend le plus souvent une forme nodulaire, localisée. Le granulome cutané et sous-cutané, focal, se transforme en nodules cutanés de 5 à 40 mm de diamètre, unique ou multiples, bien circonscrits et alopéciques (Scott, Miller et al. 2000; Malik, Hughes et al. 2002; Gross, Ihrke et al. 2006).

L'évolution est souvent agressive et se fait en quelques semaines vers l'ulcération des lésions et une atteinte conjointe sévère et étendue de la peau et du tissu sous-cutané. Les nodules de grande taille sont susceptibles de s'ulcérer, laissant échapper une légère exsudation. Les ulcères sont alors bien délimités, avec des marges fermes et légèrement surélevées. Cependant, aucun cas de dissémination viscérale n'a été rapporté à ce jour (Gross, Ihrke et al. 2006).

D'autres études font état d'atteintes moins sévères de lèpre tuberculoïde, d'évolution limitée et lente, et ne rechutant pas après traitement chirurgical et/ou médical. Les lésions peuvent alors prendre la forme de fistules peu productives ou d'abcès d'évolution et d'extension lente.

En général, il n'y a ni atteinte de l'état général ni adénomégalie régionale.

### ***Forme lépromateuse***

Cliniquement, la lèpre lépromateuse est une maladie infiltrante donnant des lésions multifocales, dont l'évolution est bien moins agressive que la forme tuberculoïde, du moins en Australie. Cependant, des cas de lèpre lépromateuse très agressive ont également été rapportés aux Etats-Unis et à Hawaii, et sont probablement à rapprocher au statut immunitaire de l'hôte.

Les nodules, qui n'adhèrent pas initialement aux plans sous-jacents, peuvent empiéter au cours de l'évolution sur les muscles ou les fascias. Ils ne s'ulcèrent pas, et ne nécrosent pas. Même lorsqu'elles sont multiples, les lésions se concentrent initialement dans une région, et ont tendance à réapparaître après excision chirurgicale (Malik, Hughes et al. 2002).

Il n'est pas rare que ces signes soient associés à une adénomégalie loco-régionale, mais il n'y a généralement pas d'atteinte de l'état général ni de douleur (Scott, Miller et al. 2000) tant que la maladie reste localisée. Toutefois, elle peut se généraliser à l'ensemble de la peau à la faveur d'une dissémination hématogène faisant probablement suite à un drainage lymphatique. Dans les formes généralisées, les chats sont dysorexiques, déprimés, et l'autopsie peut révéler une infection systémique avec des granulomes disséminés sur les organes internes (foie, rate, poumons), les nœuds lymphatiques et la moelle osseuse (Malik, Hughes et al. 2002).

Enfin, il faut signaler que certains auteurs suggèrent l'existence de formes intermédiaires de lèpre féline, caractérisées par un nombre important de bacilles acido-alcool-résistants, mais des lésions bien circonscrites (Malik, Hughes et al. 2002).

## **Diagnostic**

### ***Précautions***

Le port de gants est fortement recommandé lors de la réalisation des examens clinique et complémentaires sur des chats comportant des lésions cutanées nodulaires et ulcérées, en raison de la possible confusion avec des affections à caractère zoonotique.

### ***Suspicion clinique et confirmation***

La suspicion clinique découle de l'examen clinique et des commémoratifs. La confirmation est obtenue lorsqu'on retrouve des bacilles alcool-acido-résistants au frottis direct et/ou par biopsie (coloration de Ziehl-Nielsen ou variante de Fite-Faraco).

On peut également mettre en culture des prélèvements, mais la croissance *in vitro* est très lente (3 mois environ) et nécessite le plus souvent des milieux particuliers (milieu d'Ogawa au jaune d'œuf à 1%, milieux enrichis en cytochrome C et en  $\alpha$ -cétoglutarate) (Guaguère and Prélaud 1999). Le seul moyen d'identifier l'agent étiologique est la PCR.

### ***Histopathologie***

L'examen histopathologique doit être réalisé sur un nodule intact : il est recommandé de pratiquer l'exérèse complète d'une lésion, ce qui peut, dans le cas des formes isolées, s'inscrire également dans une démarche thérapeutique (Gross, Ihrke et al. 2006). C'est sur cet examen qu'a longtemps été fondée la classification des formes de lèpre : paucibacillaire ou tuberculoïde et multibacillaire ou lépromateuse, par analogie avec des données issues de la médecine humaine (Scott, Miller et al. 2000).

L'examen peut être étendu aux nœuds lymphatiques de la région atteinte, car il est possible d'y retrouver des bacilles arrangés en lignes parallèles à l'intérieur des macrophages, sous la forme d'accumulations denses ovoïdes appelées globi qui déportent le noyau cellulaire à la périphérie (Malik, Hughes et al. 2002).

Cependant, il est parfois difficile de différencier les lésions de lèpre féline et celles d'infections cutanées par d'autres mycobactéries, par exemple *M. bovis*, *microti* ou *avium*, bien qu'il soit plus courant dans ces infections d'observer une dissémination aux organes internes (Hughes, James et al. 2004).

### ***Forme tuberculoïde***

La réponse tuberculoïde est caractérisée par un pyogranulome constitué de cellules histiocytaires de type épithélioïde, de nombres modérés de cellules lymphoïdes, de cellules plasmiques, et centré autour d'une zone de nécrose caséuse. Les granulomes ne sont pas encapsulés et ont tendance à s'étendre aux tissus adjacents. Les germes sont peu nombreux (d'où l'appellation « paucibacillaire ») et concentrés essentiellement dans les aires de nécrose. Ils sont invisibles à l'hémalun-éosine, et doivent parfois faire l'objet d'une recherche attentive même après coloration de Ziehl-Neelsen (Malik, Hughes et al. 2002).

La coloration la plus sensible est la coloration polyclonale anti-*Mycobacterium bovis*, qui sera donc à privilégier dans ces conditions. Elle permet également de détecter les fragments bactériens dégradés dans les macrophages (Bonenberger, Ihrke et al. 2001).

### **Forme lépromateuse**

Dans la forme dite lépromateuse, ou multibacillaire, l'épiderme est faiblement à modérément acantholytique. Le derme, et souvent l'hypoderme et le tissu sous-cutané, contiennent des infiltrats nodulaires à diffus de macrophages grands, pâles, dégénérés ou épithélioïdes (Scott, Miller et al. 2000; Gross, Ihrke et al. 2006). L'inflammation masque la structure normale du derme, mais une fine zone du derme superficiel est souvent respectées (zone de Grenz).

Le granulome est constitué de couches compactes de ces macrophages, visibles après coloration à l'hémalum-éosine, et contient de nombreux bacilles acido-alcool-résistants organisés en bandes (Guaguère and Prélaud 1999), visibles après coloration de Ziehl-Neelsen ou à l'argent. Des cellules géantes plurinucléées de type histiocytaire sont souvent présentes, voire nombreuses, et contiennent des bacilles. Il n'y a pas de zone centrale de nécrose caséuse (Malik, Hughes et al. 2002).

Dans les cas peu graves, on peut constater une orientation périvasculaire et périannexielle (Gross, Ihrke et al. 2006).

### **Culture**

L'observation de germes associée à une culture mycobactérienne négative confirme le diagnostic de lèpre féline, car la culture n'est pas possible dans les conditions expérimentales de routine.

### **PCR**

C'est la technique de choix pour identifier de façon certaine un agent mycobactérien (Malik, Hughes et al. 2002; Hughes, James et al. 2004). Le mieux est de fournir au laboratoire des prélèvements frais ou congelés, car la fixation au formol ou l'inclusion en bloc de paraffine est susceptible de dégrader du matériel génétique (Hughes, James et al. 2000).

C'est aussi le moyen le plus rapide de différencier les syndromes léproïdes félins des autres infections cutanées à mycobactéries, et notamment de celles dont le pouvoir zoonotique est avéré (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*) (Hughes, James et al. 2004).

### **Diagnostic différentiel**

#### **Diagnostic différentiel commun**

Le diagnostic différentiel inclut la tuberculose, la cryptococcose et les autres mycoses systémiques (blastomycose, histoplasmosse, coccidioidomycose), la sporotrichose, les granulomes par corps étranger, les infections mycosiques telles que les kérions, les mycétomes et la phaeohyphomycose, les infections bactériennes chroniques, et des



néoplasmes, tels que le mastocytome, les carcinomes ou les tumeurs lymphoréticulaires. Il faut également différencier les syndromes léproïdes des autres infections mycobactériennes cutanées (complexe *M. avium*, *M. microti*) (Scott, Miller et al. 2000).

Les mycoses systémiques sont généralement associées à une atteinte générale, avec des signes de dissémination viscérale. On les écarte par cytologie et histopathologie. Les cultures fongiques pour écarter les hypothèses d'infections par des champignons opportunistes ne devraient être réalisées qu'une fois les mycoses systémiques définitivement écartées, car les cultures pourraient, dans le cas contraire, représenter un danger pour les manipulateurs (Gross, Ihrke et al. 2006).

La différenciation avec la sporotrichose est d'abord clinique, puisque les fistules dans cette maladie sont très productives, et expérimentale, car elles contiennent un très grand nombre de germes au frottis.

Le différentiel des autres mycobactérioses cutanées se fera par culture, car les autres agents sont cultivables (Malik, Hughes et al. 2002).

#### **Forme lépromateuse**

Le diagnostic différentiel spécifique du syndrome léproïde lépromateux inclut le xanthome cutané, les infections opportunistes par *M. avium*, des lésions tardives d'histiocytose progressive des cellules dendritiques, et les infections fongiques opportunistes (Gross, Ihrke et al. 2006).

Dans le xanthome cutané, on observe des plages pales dans les tissus, qui correspondent à des dépôts de lipides extracellulaires. L'examen histopathologique est très évocateur.

L'infection par *M. avium* est également caractérisée par la présence de nombreux germes, mais on remarque souvent un réseau fibrovasculaire au sein de l'infiltrat inflammatoire, et prend parfois la forme d'un pattern de sarcome. De plus, *M. avium* peut être identifié par culture bactérienne.

Les infections par des champignons opportunistes sont également caractérisées par le grand nombre des macrophages dégénérés qui les composent. Cependant, on peut observer des structures fongiques, que ce soit à l'hémalum-éosine, ou plus facilement avec des colorations spécifiques des champignons.

#### **Forme tuberculoïde**

Le diagnostic différentiel est souvent facile, en raison du foyer de nécrose unique, de grande taille. Cependant, des pyogranulomes dits stériles, ressemblant de très près à ces lésions, ont été décrits chez des chats, sans qu'aucune identification de germes par culture ou PCR n'ait été possible.

Il faut essentiellement penser à écarter les hypothèses d'infection fongique, ce qui peut se faire par des colorations de type PAS ou Gomori.

## **Traitement**

### ***Traitement chirurgical***

L'excision chirurgicale est le traitement de choix lorsque les lésions sont isolées ou bien circonscrites, c'est-à-dire pour les syndromes léproïdes de type tuberculoïde lorsqu'ils sont présentés à la consultation de façon précoce (Malik, Hughes et al. 2002). Dans le cas des syndromes lépromateux, les lésions récidivent souvent après ablation, même large.

### ***Traitement médical***

En cas d'échec, de récurrence, ou si la chirurgie n'est pas réalisable, un traitement médical sera alors mis en place. Toutefois, en raison de la faible probabilité de succès des cultures bactériennes, il n'est généralement pas possible de déterminer l'antibiogramme. Le choix de l'antibiotique dépendra donc de données expérimentales, et le taux d'échecs thérapeutiques est élevé.

Plusieurs études ont établi que le meilleur traitement de la lèpre féline est une association administrée pendant plusieurs mois et continuée deux mois après disparition totale des lésions de deux des molécules suivantes :

- Clofazimine (2-8mg/kg SID PO),
- Rifampicine (10-20mg/kg BID PO),
- Clarithromycine (62,5mg/kg BID pouvant être augmenté jusqu'à 125mg/kg BID).

Les doses recommandées nécessitent souvent de reconditionner les produits, et certains auteurs ont mis au point un protocole de reconditionnement (Courtin, Huerre et al. 2007)

Une étude (Malik, Hughes et al. 2002) privilégie même l'association Rifampicine/Clarithromycine, mais d'autres auteurs déconseillent formellement cette association [(Rodvold 1999) cité par (Courtin, Huerre et al. 2007)].

L'évaluation de l'efficacité du traitement est également compliquée par l'existence de cas de guérison spontanée (Scott, Miller et al. 2000), notamment liés à l'augmentation de la température ambiante (Malik, Hughes et al. 2002).

### ***Suivi thérapeutique***

En raison des l'hépatotoxicité de ces molécules, il faudra réaliser un suivi clinique et biochimique régulier. En cas de vomissements ou de dysorexie, le traitement sera révisé ou interrompu. C'est la clarithromycine qui produit le moins d'effets secondaires, mais son utilisation en monothérapie est déconseillée en raison du fort risque d'apparition de résistances acquises dans la population mycobactérienne.

## **Pronostic**

Le pronostic dépend du syndrome concerné, de la précocité du diagnostic et de l'extension des lésions.

Il est excellent pour les lèpres tuberculoïdes traitées précocement, bien circonscrites, car l'exérèse chirurgicale est souvent curative.

Il est réservé à sombre pour les formes lépromateuses lorsqu'elles sont très étendues et surtout s'il y a dissémination aux organes internes. En effet, lorsque la maladie granulomateuse est généralisée, il existe un risque d'hypercalcémie néfaste pour la fonction rénale. De plus, lors de l'apparition des lésions de lèpre lépromateuse, il faut suspecter un affaiblissement des capacités immunitaires du chat.

### **Syndrome granulomateux léproïde canin**

Il s'agit d'une dermatose spécifique du chien, assez peu documentée, due à une infection par des mycobactéries saprophytes à croissance laborieuse et s'exprimant sur le plan clinique par l'apparition de nodules fermes, non douloureux, classiquement localisés à la face dorsale du pavillon auriculaire, et pouvant s'ulcérer.

#### **Historique**

C'est en 1973, au Zimbabwe, que furent décrits les premiers cas de ce qui fut appelé par la suite syndrome granulomateux léproïde canin (Smith 1973). Dans cet article avait été publiée une description précise des lésions qui est toujours la référence clinique à l'heure actuelle. Cependant, l'auteur avait conclu, après avoir identifié des bacilles acido-alcool-résistants, à une forme de tuberculose cutanée.

En 1979, le même auteur (Smith 1979) publia un nouvel article signalant à nouveau la prévalence de cette maladie et suspectant une prédisposition raciale en faveur des Boxers et Dobermans. Cette fois, la maladie prit le nom de mycobactériose cutanée granulomateuse du chien.

Il fallut attendre 1998 pour lire la première étude prospective systématique de cette affection. Réalisée sur 45 cas, elle en examina les aspects épidémiologiques et cliniques. Elle conclut en lui attribuant le nom de « syndrome granulomateux léproïde canin » (SGLC), en raison de ses similarités avec la lèpre féline, avec la définition suivante : dermatoses nodulaires où des bacilles acido-alcool-résistants capables de se développer de façon limitée dans les tissus cutanés et sous-cutanés, sont visibles à l'examen direct mais impossible à cultiver (Malik, Love et al. 1998). Cette étude fut complétée l'année suivante par des données cytologiques et histologiques ainsi que des hypothèses pathogéniques nouvelles (Charles, Martin et al. 1999).

Puis, furent précisés les caractères génétiques et taxonomiques de l'agent étiologique majeur par des techniques de génétique moléculaire (Hughes, James et al. 2000).

## **Etiologie**

Le syndrome granulomateux léproïde canin est dû à une infection par une mycobactérie non-cultivable et non-identifiée à ce jour.

L'absence de résultat des cultures mycobactériologiques classiques réalisées sur des prélèvements de bonne qualité (Malik, Love et al. 1998), tend à prouver qu'il ne s'agit pas de mycobactéries saprophytes à croissance rapide (*M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. chelonae* ou *M. thermoresistibile*), ni lente (complexe *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*, *M. marinum*).

Par ailleurs, si la variabilité des expressions cliniques a tout d'abord conduit à penser que différentes espèces de mycobactéries étaient impliquées (Charles, Martin et al. 1999), il est aujourd'hui plus probable qu'il existe un agent étiologique unique pour cette maladie. Cette conclusion fait suite à une étude de séquençage génétique de l'ARN ribosomal 16S issu de prélèvements biopsiques. Par cette technique a été isolée une séquence génétique unique pour tous les prélèvements (appelée dans la base de données GenBank « *Mycobacterium sp.* Murphy 16S ribosomal RNA »), ce qui suggère l'implication d'une seule espèce ou d'un groupe d'espèces très proches d'un point de vue taxonomique. De plus, les mycobactéries ainsi détectées sont parentes des espèces *M. simiae* et *M. genavense*, qui comportent également cette séquence génétique. Enfin, cette séquence n'a jamais été retrouvée dans des affections granulomateuses de la peau chez d'autres espèces : chat, chevaux, homme, ni aucun autre mammifère. (Hughes, James et al. 2000)

Ces deux dernières espèces sont mieux connues, et on peut extrapoler certaines caractéristiques de l'agent du syndrome granulomateux léproïde canin. Il s'agit d'espèces à croissance lente et laborieuse, mais qui présentent des caractères morphologiques proches de ceux des mycobactéries à croissance rapide. Toutefois, l'identification de l'espèce n'est pas allée plus loin à ce jour, et les conditions de culture ne sont toujours pas connues.

## **Epidémiologie**

Il semblerait que le syndrome granulomateux léproïde canin ait une distribution géographique large, avec des cas rapportés dans tous les territoires d'Australie (Malik, Love et al. 1998), en Nouvelle-Zélande (Charles, Martin et al. 1999), mais aussi en Afrique (Smith 1973),(Smith 1979) et en Amérique (Floride (Twomey, Wuerz et al. 2005), Californie (Foley, Borjesson et al. 2002), Pennsylvanie (Mauldin, Goldschmidt et al. 2004), Brésil [(Larsson, Michalany et al. 1994) cité par (Foley, Borjesson et al. 2002)]). Il s'agit de l'infection mycobactérienne la plus répandue chez le chien en Australie, mais elle semble plus rare dans le reste du monde.

C'est une maladie strictement cutanée, qui touche uniquement les chiens, sans prédisposition liée au sexe ni à l'âge. Les animaux concernés sont le plus souvent en bonne santé par ailleurs. Cependant, dès les premiers cas rapportés, une nette prédisposition raciale, favorisant les Boxers, croisés Boxers, les Dobermans, et plus généralement les chiens

à pelage ras, a été mise en évidence. Par ailleurs, les lésions se développent préférentiellement pendant la saison froide (Malik, Love et al. 1998), et se localisent plutôt aux membres, à la tête et aux oreilles.

La localisation des lésions, le type histologique des lésions et la prédisposition des animaux à poil ras sont cohérents avec l'hypothèse d'une transmission vectorielle de la maladie par des insectes piqueurs (Smith 1973). L'apparition des signes en hiver suggère une stagnation de la croissance bactérienne jusqu'à la saison froide. Cela suggère également que l'agent étiologique requière des conditions de croissance particulières (température faible, donc croissance limitée aux tissus superficiels). On peut suspecter qu'il s'agisse d'une espèce saprophyte dont la niche écologique serait tellurique, et plus précisément localisée dans les régions humides, froides, et riches en matière organique comme le compost ou les fécès (Collins, Grange et al. 1984).

La prévalence de cette maladie est probablement sous-estimée en raison de la résolution spontanée des lésions et de la bénignité relative des signes cliniques (Malik, Love et al. 1998).

### **Pathogénie**

Les mécanismes pathogéniques de l'infection restent à ce jour mal élucidés.

Les germes impliqués dans ce syndrome sont *a priori* des mycobactéries peu pathogènes ou qui nécessitent des conditions de température et d'oxygénation très particulières pour se développer, ce qui limite leur prolifération aux tissus très superficiels. C'est peut-être la raison pour laquelle les mycobactéries impliquées dans ce syndrome semblent dépourvues de tropisme nerveux, contrairement à l'agent de la lèpre humaine, *M. leprae* (Malik, Love et al. 1998).

Le confinement des lésions à la peau et au tissu sous-cutané rend également probable l'existence d'une réponse immunitaire compétente au site d'inoculation, contrairement aux infections par des mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Une phase de prolifération intense de l'agent causal provoque alors d'une part, des dégâts tissulaires étendus par accumulation de cytokines et de facteurs de la paroi cellulaire, d'autre part la production de grandes quantités de lymphocytes T. (Charles, Martin et al. 1999)

Dans de rares cas l'examen histopathologique a révélé des lésions de type nécrose de coagulation, qui suggèrent soit l'activité d'une toxine (dont l'existence a été démontrée pour *M. ulcerans* (Grange 1996)) soit une activité lytique (comme il a été décrit dans certaines réponses immunitaires contre *M. tuberculosis*, associées à une nécrose caséuse qui n'a à ce jour jamais été décrite dans le syndrome léproïde canin) (Charles, Martin et al. 1999).

### **Etude clinique**

La description clinique de la maladie reste inchangée depuis le premier cas rapporté (Smith 1973). Il s'agit de nodules uniques ou multiples, bien circonscrits, durs et indolores à la palpation, non prurigineux, variant en diamètre de 2 mm à 5 cm. Les plus volumineux des nodules peuvent être surmontés d'une lésion alopécique ou ulcérate.

Les lésions sont strictement limitées aux tissu cutané et sous-cutané : elles ne s'étendent pas aux organes sous-jacents ni aux nœuds lymphatiques. Elles sont typiquement localisées sur la face externe du pavillon auriculaire, mais ont été décrites sur le chanfrein, les babines et les membres antérieurs.

Aucune atteinte de l'état général ni adénomégalie n'est associée.

Les lésions apparaissent subitement, le plus souvent en automne ou en hiver. L'évolution se fait le plus souvent vers la régression spontanée complète en 3 semaines à 4 mois (Mason, Wilkinson et al. 1989) ; plus rarement, il y a passage à la chronicité et les lésions persistent indéfiniment (Malik, Martin et al. 2001).

### **Diagnostic**

On suspecte une mycobactériose cutanée lorsque des lésions multiples de type nodulaires sont présentes aux localisations préférentielles, chez un animal appartenant à une race prédisposée.

Le diagnostic précis est indispensable pour la mise en œuvre d'une thérapie adaptée. En effet, certaines des autres maladies incluses dans le diagnostic différentiel nécessitent la mise en place d'une corticothérapie, qui est formellement contre-indiquée dans le cas d'un syndrome granulomateux léproïde canin.

### ***Diagnostic différentiel***

Le diagnostic différentiel inclut diverses dermatoses infectieuses, inflammatoires et néoplasiques, notamment les infections localisées à *Staphylococcus intermedius*, celles à *Microsporium canis*, le pyogranulome stérile canin (la différenciation peut s'avérer délicate lorsqu'il n'y a que peu de mycobactéries), les histiocytomes, ainsi que les tumeurs des cellules basales et les mastocytomes.

### ***Examen cytologique***

La méthode de prélèvement de choix pour un examen cytologique est la ponction à l'aiguille fine (Malik, Love et al. 1998). Se pose ensuite la question du choix du colorant.

Nous avons déjà souligné que les colorants de type Romanovsky-Giemsa sont incapables de franchir la paroi hydrophobe des mycobactéries, et les colorent en négatif. Une étude (Charles, Martin et al. 1999) a établi les caractéristiques cytologiques de l'étalement diagnostique du syndrome léproïde granulomateux canin :

De nombreux macrophages souvent fusiformes entourent des réseaux de tissu conjonctif ou de capillaires et sont accompagnés d'un nombre variable de lymphocytes ou de cellules plasmiques, ainsi que de rares granulocytes neutrophiles. Généralement, un nombre faible à modéré de bacilles de taille moyenne est détecté dans les macrophages ou dans le milieu extracellulaire, probablement suite à des ruptures cellulaires. Lorsqu'ils sont présents en faible nombre, il est plus facile de les repérer dans des zones épaisses de l'étalement, où ils apparaissent comme des bâtonnets réfractifs, non colorés et légèrement incurvés. Par ailleurs, il est important de noter que la densité de population bactérienne varie avec le temps.

Ces colorations peuvent être utiles pour alerter le praticien quant à l'éventuelle présence de bacilles dans la lésion : le diagnostic est alors presque immédiat (Charles, Martin et al. 1999). Toutefois, il est crucial de souligner d'une part, que dans plus de 60% des cas la visualisation des bacilles est délicate et chronophage, d'autre part que ce type de coloration n'est pas complètement spécifique des mycobactéries.

L'examen cytologique devra donc nécessairement s'accompagner d'un examen histopathologique, et on prendra soin d'alerter l'anatomo-pathologiste de la probable présence de bacilles acido-alcool-résistants.

### ***Histologie***

Les lésions observées sont inflammatoires, de type granulomateux, et concernent aussi bien la peau que le conjonctif sous-cutané. Elles peuvent être accompagnées ou non d'un foyer pyogranulomateux limité (Malik, Love et al. 1998). Les foyers pyogranulomateux peuvent être multi-nodulaires ou localement diffus, et sont le plus fréquemment coalescents. Ceux de grande taille sont bien circonscrits mais non encapsulés, et débordent sur le tissu sous-cutané. Par contre, il n'est pas courant d'observer des lésions minéralisées, nécrotiques ou caséuses.

Les granulomes sont principalement constitués de macrophages (surtout de type épithélioïde) et de neutrophiles, mais contiennent également des cellules plasmiques et de petits lymphocytes. Les lymphocytes se concentrent généralement à la périphérie du granulome, et surtout au plan sous-cutané profond. Le plus souvent, on retrouve aussi des cellules géantes plurinucléées en faible nombre, et la plupart d'entre elles sont de type cellules de Langerhans, caractérisées par un noyau circulaire ou héli-circulaire en périphérie du cytoplasme. De rares cellules géantes de type corps étranger, au noyau éparpillé sur tout le cytoplasme, sont éventuellement identifiées dans la peau et le tissu sous-cutané. Les macrophages et cellules géantes peuvent contenir des grains de mélanine, issus de la destruction des follicules pileux.

Lorsque l'atteinte du derme est modérée, les lésions se concentrent plutôt en région profonde et péri-annexielle. Lorsque l'épiderme est ulcéré, le derme peut montrer des signes de nécrose de coagulation. C'est plus fréquemment le cas pour les granulomes de

grande taille, et protubérants. Lorsqu'il est intact, l'épiderme montre des signes modérés d'inflammation de type dystrophique et hyperplasique, associés à une fibrose modérée à sévère. Organisées en étoile autour des plus gros granulomes, peuvent être observées des lésions d'œdème, de phlébectasie et de lymphagiectasie légères à modérées. Enfin, dans la plupart des biopsies, on retrouve des vacuoles lipidiques éparpillées dans tout le prélèvement, probablement issue de la disruption des sébocytes et adipocytes. Il n'y a pas de bacille dans ces vacuoles.

Les bacilles sont présents en nombre variable, le plus souvent faible à très faible, et sont pléomorphes : par ordre de fréquence décroissante, ils peuvent prendre la forme de courts bâtonnets arrangés en chapelets, de longs filaments fins alignés en gerbes, voire un aspect coccoïde, organisés en chaînettes longues. Ils sont le plus souvent intracellulaires, et inclus dans les macrophages et rarement dans les cellules géantes, où ils tendent à se concentrer à la périphérie du cytoplasme.

### ***Culture bactérienne***

Il est impossible à ce jour de confirmer le diagnostic par culture, car les conditions de culture de ou des espèces impliquées dans ce syndrome n'ont pas encore été identifiées.

Si une culture bactérienne est malgré tout tentée, il faut prendre garde à respecter strictement les règles de l'asepsie, pour éviter la contamination par des mycobactéries saprophytes, souvent présentes sur la peau et plus faciles à cultiver.

### ***PCR***

D'autres moyens d'identification des germes impliqués dans le syndrome léproïde granulomateux canin, comme la PCR, ont été utilisés, et se sont révélés utiles pour l'identification précise de l'espèce impliquée et de sa place taxonomique. Ils pourraient à l'avenir s'avérer indispensables pour identifier la niche écologique de l'agent étiologique.

Un test PCR rapide utilisant comme sondes la séquence d'ARN ribosomal 16S découverte précédemment (Hughes, James et al. 2000) pourrait être développé à l'avenir.

### **Traitement**

Dès les premiers articles, l'excision chirurgicale est apparue comme le traitement de choix (Smith 1973), surtout lorsque les lésions sont peu nombreuses et bien circonscrites (Malik, Love et al. 1998). En effet, elle est généralement suivie d'une guérison complète sans récurrence.

Depuis 1989 [(Mason, Wilkinson et al. 1989) cité par (Malik, Love et al. 1998)], il a été établi que cette maladie se caractérisait dans certains cas par une résolution spontanée des lésions en quelques semaines, sans que son mécanisme ne puisse être établi. Cela rend l'efficacité des traitements médicaux difficile à évaluer (Malik, Love et al. 1998).



D'autre part, une certaine efficacité de l'association amoxicilline-acide clavulanique a été constatée (Malik, Love et al. 1998), qui est toutefois probablement plus efficace dans la lutte contre les surinfections (à *Staphylococcus intermedius* principalement) que contre les mycobactéries.

Par extrapolation de données issues de la médecine humaine, la doxycycline, les fluoroquinolones, la rifampicine, la clofazimine et la clarithromycine, le plus souvent administrées en associations, sont les molécules systémiques les plus susceptibles d'être efficaces. Une étude (Malik, Martin et al. 2001) réalisée sur 7 chiens sélectionnés en raison de lésions étendues, extensives, réfractaires aux traitements de routine (doxycycline ou bêtalactamines), a confirmé l'indication et l'efficacité de ces molécules. De même, l'efficacité de l'application topique d'une association de ces molécules mélangées dans un produit capable de traverser la barrière cutanée, comme le diméthylsulfoxyde, a été établie. L'importance d'un suivi clinique et biochimique au cours du traitement a également été soulignée, en raison de la toxicité parfois importante de ces molécules.

Des thérapeutiques moins traditionnelles ont également été explorées par extrapolation de données acquises chez le chat, telles que la bêta-irradiation au strontium 90 et la cryochirurgie (Malik, Martin et al. 2001).

### **Pronostic**

Il semble hautement improbable que les mycobactéries impliquées dans ce syndrome constituent un danger pour la santé publique, car elles ne sont ni hautement pathogènes, ni contagieuses. Par ailleurs, ce type de maladie n'a jamais été décrit chez l'homme.

Enfin, il semblerait que les espèces concernées soient saprophytes, et vivent naturellement dans le sol ou l'eau. L'infection cutanée serait alors accidentelle, et non une partie normale de leur cycle.

En raison de la forte propension à la guérison spontanée et du faible taux de récurrences, le syndrome granulomateux léproïde canin est d'excellent pronostic.

Les mycobactéries sont donc des germes ubiquistes, fréquents dans le sol et l'eau. Cependant, les mycobactérioses cutanées sont rares en dermatologie vétérinaire, et les formes qu'elles peuvent prendre, disparates. C'est pourquoi ces pathologies sont mal connues et leur incidence est probablement sous-estimée.

Par ailleurs, il n'existe à ce jour pas de moyen simple pour discerner de façon certaine ces pathologies, qui sont pourtant bien différentes tant du point de vue du pronostic que du caractère zoonotique. L'obtention d'un diagnostic précis est, de fait, aussi difficile qu'elle est nécessaire, et des kits de diagnostic rapide basés sur des techniques de génétique moléculaire sont aujourd'hui en préparation. Il est probable que l'apparition de ces nouveaux moyens diagnostiques signera une augmentation substantielle du nombre de cas rapportés de par le monde.

Quoi qu'il en soit, les mycobactéries fascinent à juste titre plus d'un scientifique : notre compréhension des mécanismes tant pathogéniques qu'épidémiologiques est dans l'ensemble rudimentaire et des questions restent posées quant à l'importance de ces agents pathogènes bien particuliers dans le domaine de la santé publique.

**AGREMENT ADMINISTRATIF**

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

**Melle Chloé SOLATGES**

a été admis(e) sur concours en : 2003

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 10 Juillet 2008

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

Je soussignée, Mademoiselle Marie-Christine CADIERGUES, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

**Melle Chloé SOLATGES**

intitulée :

« Dermatoses provoquées par les mycobactéries chez les carnivores domestiques. »

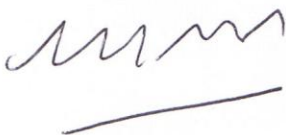
**Le Professeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Docteur Marie-Christine CADIERGUES**



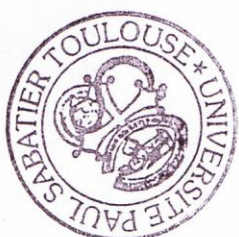
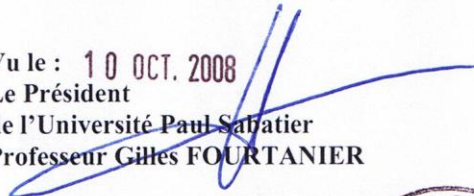
**Vu :  
Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Alain MILON**



**Vu :  
Le Président de la thèse :  
Professeur Jacques BAZEX**



**Vu le : 10 OCT. 2008  
Le Président  
de l'Université Paul Sabatier  
Professeur Gilles FOURTANIER**



# Table des annexes

---

Figure 1 : Structure de la paroi des mycobactéries (source : Wikipedia.fr) .....	12
Tableau 1 : Classification de Runyon (1954), fondée sur les propriétés de pigmentation et de croissance des colonies de mycobactéries. D'après (Fabre 2006).....	15
Tableau 2 : Principe de la division du genre Mycobacterium par analyse d'immunodiffusion sur gélose. D'après (Grange 1996). .....	16
Tableau 3 : Caractéristiques des espèces de mycobactéries d'intérêt vétérinaire. Modifié d'après (Greene 2006).....	19
Tableau 4 : Principales molécules utilisées dans le traitement des mycobactérioses cutanées (d'après Malik et al. 2001).....	23
Figure 2 : Frise chronologique de la conduite thérapeutique d'un cas de panniculite par une mycobactérie à croissance rapide chez un carnivore domestique. D'après (Malik, Hughes et al. 2002; Malik, Shaw et al. 2004). .....	30

# Bibliographie

---

1. Abulafia, J. and R. A. Vignale.  
Leprosy: pathogenesis updated.  
*Int J Dermatol* **38**(5): 321-34.
2. Alander-Damsten, Y. K., E. E. Brander, et al.  
Panniculitis, due to *Mycobacterium smegmatis*, in two Finnish cats.  
*J Feline Med Surg* **5**(1): 19-26.
3. Andre-Fontaine, G.  
Tuberculose des carnivores domestiques : données actuelles et perspectives.  
*Le Point Vétérinaire* **26**: 45-48.
4. Baess, I. and M. Bentzon.  
Deoxyribonucleic acid hybridization between different species of mycobacteria.  
*Acta Pathol Microbiol Scand [B]* **86**(2): 71-6.
5. Baral, R. M., S. S. Metcalfe, et al.  
Disseminated *Mycobacterium avium* infection in young cats: overrepresentation of Abyssinian cats.  
*J Feline Med Surg* **8**(1): 23-44.
6. Benet, J.  
La tuberculose animale. Mérial(2005): 69.
7. Bonenberger, T., P. Ihrke, et al.  
Rapid identification of tissue micro-organisms in skin biopsy specimens from domestic animals using polyclonal BCG antibody.  
*Vet Dermatol* **12**: 41-47.
8. Brown-Elliott, B. A. and R. J. Wallace.  
Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria.  
*Clinical Microbiology Reviews* **15**(4): 716-746.
9. Bryden, S. L., A. K. Burrows, et al.  
*Mycobacterium goodii* infection in a dog with concurrent hyperadrenocorticism.  
*Vet Dermatol* **15**(5): 331-8.
10. Charles, J., P. Martin, et al.  
Cytology and histopathology of canine leproid granuloma syndrome.  
*Aust Vet J* **77**(12): 799-803.
11. Collins, C., J. Grange, et al.  
Mycobacteria in water.  
*J Appl Microbiol* **57**: 193-211.
12. Courtin, F., M. Huerre, et al.

- A case of feline leprosy caused by *Mycobacterium lepraemurium* originating from the island of Kythira (Greece): diagnosis and treatment.  
*J Feline Med Surg* **9**(3): 238-41.
13. Davies, J. L., J. A. Sibley, et al.  
Histological and genotypical characterization of feline cutaneous mycobacteriosis: a retrospective study of formalin-fixed paraffin-embedded tissues.  
*Vet Dermatol* **17**(3): 155-62.
14. Eggers, J., G. Parker, et al.  
Disseminated *Mycobacterium avium* infection in three miniature schnauzer litter mates.  
*J Vet Diag Invest* **9**: 424-427.
15. Euzéby, J. P.  
(1998, 21/11/07).  
"Dictionnaire de microbiologie vétérinaire."  
Retrieved 01/08/2008, 2008, from <http://www.bacterio.cict.fr>.
16. Fabre, M.  
(2006, 09/06/2008).  
"Tuberculose. Techniques de diagnostic en mycobactériologie."  
Retrieved 29/08/2008, 2008, from <http://www.mycobacterie.fr>.
17. Foley, J., D. Borjesson, et al.  
Clinical, microscopic and molecular aspects of canine leproid granuloma in the United States.  
*Vet Pathol* **39**: 234-239.
18. Fox, L., G. Kunkle, et al.  
Disseminated subcutaneous *Mycobacterium fortuitum* infection in a dog.  
*J Am Anim Hosp Assoc* **206**: 53-55.
19. Gow, A. G. and D. J. Gow.  
Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a dog.  
*Vet Rec* **162**(18): 594-5.
20. Grange, J.  
The biology of genus *Mycobacterium*.  
*J Appl Microbiol Symp* **81 (Suppl)**: 1S-9S.
21. Greene, C. E.  
Mycobacterial infections.  
Infectious diseases of the dog and cat. Elsevier (2006). 462-488.
22. Gross, T. L., P. J. Ihrke, et al.  
Infectious nodular and diffuse granulomatous and pyogranulomatous diseases of the dermis.  
Skin diseases of the dog and cat. Blackwell publishing (2006). 276-288.
23. Guaguère, E. and P. Prélaud.  
Guide Pratique de Dermatologie Féline. Merial(1999).

24. Gunn-Moore, D. A., P. A. Jenkins, et al.  
Feline tuberculosis: a literature review and discussion of 19 cases caused by an unusual mycobacterial variant.  
*Vet Rec* **138**(3): 53-8.
25. Gunn-Moore, D. A. and S. E. Shaw.  
Mycobacterial disease in the cat.  
*In Practice* **19**: 493-501.
26. Henderson, S., J. Baker, et al.  
Opportunistic mycobacterial granuloma in a cat associated with a member of the *Mycobacterium terrae* complex.  
*J Feline Med Surg* **5**: 37-41.
27. Hughes, M. S., N. W. Ball, et al.  
Determination of the etiology of presumptive feline leprosy by 16S rRNA gene analysis.  
*J Clin Microbiol* **35**(10): 2464-71.
28. Hughes, M. S., N. W. Ball, et al.  
Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a FIV-positive cat.  
*J Feline Med Surg* **1**(1): 23-9.
29. Hughes, M. S., G. James, et al.  
Identification by 16S rRNA gene analyses of a potential novel mycobacterial species as an etiological agent of canine leproid granuloma syndrome.  
*J Clin Microbiol* **38**(3): 953-9.
30. Hughes, M. S., G. James, et al.  
PCR studies of feline leprosy cases.  
*J Feline Med Surg* **6**(4): 235-43.
31. Jang, S. and D. Hirsh.  
Rapidly growing members of the genus *Mycobacterium* affecting dogs and cats.  
*J Am Anim Hosp Assoc* **38**(3): 217-220.
32. Kaufman, A. C., C. E. Greene, et al.  
Treatment of localized *Mycobacterium avium* complex infection with clofazimine and doxycycline in a cat.  
*J Am Vet Med Assoc* **207**(4): 457-9.
33. Kiehn, T. E., H. Hoefler, et al.  
*Mycobacterium genavense* infections in pet animals.  
*J Clin Microbiol* **34**(7): 1840-2.
34. Kipar, A., I. Schiller, et al.  
Immunopathological studies on feline cutaneous and (muco)cutaneous mycobacteriosis.  
*Vet Immunol Immunopathol* **91**: 169-182.
35. Kremer, K., D. van Soolingen, et al.  
*Mycobacterium microti*: more widespread than previously thought.

*J Clin Microbiol* **36**(9): 2793-4.

36. Kunkle, G., N. Gulbas, et al.  
Rapidly growing mycobacteria as a cause of cutaneous granulomas : report of five cases.  
*J Am Anim Hosp Assoc* **19**: 513-521.
37. Larsson, C., N. Michalany, et al.  
Mycobacteriosis in domestic dogs : report of two cases in Sao Paulo.  
*Rev Fac Med Vet Zootec Univer Sao Paulo* **31**: 35-41.
38. Lawrence, W. and N. Wickham.  
Cat leprosy : infection by a bacillus resembling *Mycobacterium lepraemurium*.  
*Aust Vet J* **39**(10): 390-393.
39. Leiker, D. L. and F. G. Poelma.  
On the etiology of cat leprosy.  
*Int J Lepr Other Mycobact Dis* **42**(3): 312-5.
40. Lemarie, S. L.  
Mycobacterial dermatitis.  
*Vet Clin North Am Small Anim Pract* **29**(6): 1291-301.
41. Lewis, D., E. Hodgkin, et al.  
Experimental Reproduction of Feline *Mycobacterium fortuitum* Panniculitis.  
*Vet Dermatol* **5**: 189-195.
42. Malik, R.  
Mycobacterial diseases affecting the skin or subcutis of cats and dogs.  
*Vet Dermatol* **15** (Suppl 1): 1-19.
43. Malik, R., L. Gabor, et al.  
Subcutaneous granuloma caused by *Mycobacterium avium* complex infection in a cat.  
*Aust Vet J* **76**(9): 604-7.
44. Malik, R., M. S. Hughes, et al.  
Feline leprosy: two different clinical syndromes.  
*J Feline Med Surg* **4**(1): 43-59.
45. Malik, R., D. Love, et al.  
Mycobacterial nodular granulomas affecting the subcutis and skin of dogs (canine leproid granuloma syndrome).  
*Aust Vet J* **76**(6): 403-407.
46. Malik, R., P. Martin, et al.  
Treatment of canine leproid granuloma syndrome : preliminary findings in seven dogs.  
*Aust Vet J* **79**(1): 30-36.
47. Malik, R., S. E. Shaw, et al.  
Infections of the subcutis and skin of dogs caused by rapidly growing mycobacteria.  
*J Small Anim Pract* **45**(10): 485-94.



48. Malik, R., D. Wigney, et al.  
Infection of the subcutis and skin of cats with rapidly growing mycobacteria: a review of microbiological and clinical findings.  
*J Feline Med Surg* **2**(1): 35-48.
49. Mason, K., G. Wilkinson, et al.  
Some aspects of mycobacterial diseases in the dog and cat.  
Annual meeting of AAVD and ACVD (1989), Davis.
50. Mauldin, E., M. Goldschmidt, et al.  
Canine leproid granuloma in the northeastern United States.  
*Vet Dermatol* **15 (Suppl.)**: 70-71.
51. McIntosh, D. W.  
Feline Leprosy: A Review of Forty-four Cases from Western Canada.  
*Can Vet J* **23**(10): 291-295.
52. McIntyre, G. and J. L. Stanford.  
Immunodiffusion analysis shows that *Mycobacterium paratuberculosis* and other mycobactin-dependent mycobacteria are variants of *Mycobacterium avium*.  
*J Appl Bacteriol* **61**(4): 295-8.
53. O'Brien, C.  
Mycobacterial diseases in cats.  
33rd Annual World Small Animal Veterinary Association Congress (2008), Dublin, Ireland.
54. Paulsen, D. B., M. R. Kern, et al.  
Mycobacterial neuritis in a cat.  
*J Am Vet Med Assoc* **216**(10): 1589-91, 1569.
55. Poelma, F. G. and D. L. Leiker.  
Cat leprosy in the Netherlands.  
*Int J Lepr Other Mycobact Dis* **42**(3): 307-11.
56. Rodvold, K. A.  
Clinical pharmacokinetics of clarithromycin.  
*Clin Pharmacokinet* **37**(5): 385-98.
57. Rogall, T., T. Flohr, et al.  
Differentiation of *Mycobacterium* species by direct sequencing of amplified DNA.  
*J Gen Microbiol* **136**(9): 1915-20.
58. Rogall, T., J. Wolters, et al.  
Towards a phylogeny and definition of species at the molecular level within the genus *Mycobacterium*.  
*Int J Syst Bacteriol* **40**(4): 323-30.
59. Rojas-Espinosa and M. Løvrik.

Infections à *Mycobacterium leprae* et à *Mycobacterium lepraemurium* chez les animaux domestiques et sauvages.

*Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* **20**(1): 219-251.

60. Schiefer, H. B. and D. M. Middleton.

Experimental transmission of a feline mycobacterial skin disease (feline leprosy).

*Vet Pathol* **20**(4): 460-71.

61. Scott, Miller, et al.

Bacterial Skin Diseases.

Small Animal Dermatology.

Saunders(2000). 312-321.

62. Sieber-Ruckstuhl, N. S., J. K. Sessions, et al.

Long-term cure of disseminated *Mycobacterium avium* infection in a cat.

*Vet Rec* **160**(4): 131-2.

63. Smith, R.

Canine Skin Tuberculosis.

*Rhod Vet J* **3**: 63-64.

64. Smith, R.

Canine mycobacterial skin granuloma.

*Rhod Vet J* **10**: 24.

65. Stanford, J. L. and J. M. Grange.

The meaning and structure of species as applied to mycobacteria.

*Tubercle* **55**(2): 143-52.

66. Stevenson, K., F. E. Howie, et al.

Feline skin granuloma associated with *Mycobacterium avium*.

*Vet Rec* **143**(4): 109-10.

67. Stewart, L., S. White, et al.

Cutaneous *Mycobacterium avium* Infection in a Cat.

*Vet Dermatol* **4**(2): 87-90.

68. Tortoli, E.

Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s.

*Clin Microbiol Rev* **16**(2): 319-54.

69. Tortoli, E.

The new mycobacteria: an update.

*FEMS Immunol Med Microbiol* **48**(2): 159-78.

70. Twomey, L., J. Wuerz, et al.

A "down under" lesion on the muzzle of a dog.

*Vet Clin Pathol* **34**(2): 161-163.

71. Uslan, D. Z., T. J. Kowalski, et al.

Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility.

*Arch Dermatol* **142**(10): 1287-92.

72. Xavier Emmanuel, F., A. L. Seagar, et al.

Human and animal infections with *Mycobacterium microti*, Scotland.

*Emerg Infect Dis* **13**(12): 1924-7.

73. Youssef, S., M. Archambault, et al.

Pyogranulomatous panniculitis in a cat associated with infection by the *Mycobacterium fortuitum/peregrinum* group.

*Can Vet J* **43**(4): 285-7.

*Rapport-gratuit.com*   
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES