



HAL
open science

Infection à mycobacterium avium complex chez le patient sidéen : étude descriptive réalisée après la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales

Loïc Ritchen

► To cite this version:

Loïc Ritchen. Infection à mycobacterium avium complex chez le patient sidéen : étude descriptive réalisée après la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01733879

HAL Id: hal-01733879

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733879v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

RITCHEN Loïc

Le 28 mars 2001

**Infection à *Mycobacterium avium* complex chez le patient sidéen :
Etude descriptive réalisée après la mise à disposition
des trithérapies antirétrovirales**

Examineurs de la thèse :

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D 007 184838 0

M. Th. MAY	Professeur	Président
M. Ph. CANTON	Professeur	Juge
M. D. ANTHOINE	Professeur	Juge
M. Ch. RABAUD	Docteur en Médecine	Juge



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

RITCHEN Loïc

Le 28 mars 2001

**Infection à *Mycobacterium avium* complex chez le patient sidéen :
Etude descriptive réalisée après la mise à disposition
des trithérapies antirétrovirales**

Examineurs de la thèse :

M. Th. MAY	Professeur	Président
M. Ph. CANTON	Professeur	Juge
M. D. ANTHOINE	Professeur	Juge
M. Ch. RABAUD	Docteur en Médecine	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteur RESTREPO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Bi chimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIOWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

**Monsieur le professeur Thierry MAY,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Vous nous avez proposé ce sujet éminemment d'actualité

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe CANTON
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez été notre Maître et nous sommes fier d'avoir été votre interne

Tout au long de nos études, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect

A notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Christian RABAUD
Docteur en Médecine
Praticien Hospitalier

Vous nous avez aidé tout au long de ce travail et nous avons apprécié la qualité de votre raisonnement

Nous vous en restons très reconnaissant et vous remercions particulièrement pour votre grande disponibilité et vos judicieux conseils

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et notre respect

A mes parents

Sans votre soutien, rien de tout cela n'aurait été possible

Que cette thèse soit le témoignage de mon affection

A la mémoire de mes grands-parents

A Sophie, ma tendre épouse

Pour son aide et son énergie pour ce travail

A Annwenn, qui fait la fierté de ses parents et à ses futurs frères et sœurs

A mon frère Erwan et sa femme Sandrine, ainsi qu'à leur enfant à naître

A ma famille

A ma belle famille

A tous mes amis

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES



Glossaire **Page 21**

Liste des tableaux **Page 22**

Liste des figures **Page 24**

INTRODUCTION **Page 26**

LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES EN PATHOLOGIE HUMAINE	Page 28
--	----------------

1. LES MYCOBACTERIES DITES ATYPIQUES **Page 29**

1.1. LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES A TROPISME PULMONAIRE Page 30

1.2. LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES A TROPISME GANGLIONNAIRE Page 30

1.3. LES AUTRES MYCOBACTERIES ATYPIQUES Page 32

1.4. LES INFECTIONS DISSEMINÉES A MYCOBACTERIES ATYPIQUES Page 32

2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES INFECTIONS A MAC CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART **Page 33**

2.1. PLACE DE L'INFECTION A MAC PARMIS LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES ATYPIQUES CHEZ LE SIDEEN Page 33

2.2. PLACE DE L'INFECTION A MAC PARMIS LES INFECTIONS LES PLUS FREQUENTES AU COURS DU SIDA Page 35

2.3. INCIDENCE ET PREVALENCE DE L'INFECTION DISSEMINEE A MAC CHEZ LE SIDEEN AVANT LA MISE A DISPOSITION HAART Page 35

2.4. FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPER UNE INFECTION A MAC Page 38

2.4.1. Taux de lymphocytes CD4+/mm³ Page 38

2.4.2. Autres facteurs de risque Page 39

2.5. MORBIDITE ET MORTALITE ATTRIBUABLES A L'INFECTION A MAC CHEZ LE SIDEEN AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART Page 43

3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A MAC CHEZ LE SIDEEN Page 43

3.1. LA SEQUENCE CONTAMINATION, COLONISATION, DISSEMINATION Page 43

3.1.1. La contamination Page 44

3.1.2. La colonisation Page 45

3.1.3. La dissémination Page 46

3.2. ROLE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE	Page 46
4. ASPECT CLINIQUE DES INFECTIONS A MAC CHEZ LE SIDEEN AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART	Page 47
4.1. INFECTIONS SYSTEMIQUES	Page 47
4.2. ATTEINTES RESPIRATOIRES	Page 48
4.3. ATTEINTES DIGESTIVES	Page 49
4.3.1. Atteintes gastro-intestinales	Page 49
4.3.2. Atteintes hépatiques	Page 49
4.4. ATTEINTES NEUROLOGIQUES	Page 50
4.5. ATTEINTES CUTANEEES	Page 50
4.6. ATTEINTES DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES	Page 50
5. METHODE DIAGNOSTIQUE DES INFECTIONS A MAC AU COURS DU SIDA	Page 51
5.1. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	Page 51
5.1.1. Examens biologiques non spécifiques	Page 51
5.1.1.1. Les données de l'hémogramme	Page 51

5.1.1.2. Les autres perturbations biologiques	Page 52
5.1.2. Examens biologiques spécifiques	Page 52
5.1.2.1. Examen direct : Isolement de MAC	Page 52
5.1.2.2. Examen indirect : Diagnostic immunologique	Page 53
5.2. APPORT DES EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES	Page 54
5.3. APPORT DES EXAMENS RADIOLOGIQUES	Page 54
5.3.1. Le cliché pulmonaire standard	Page 55
5.3.2. La tomodensitométrie abdominale	Page 55
6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES INFECTIONS DISSEMINÉES A MAC	Page 55
6.1. TRAITEMENT CURATIF DES INFECTIONS A MAC	Page 55
6.2. PROPHYLAXIE PRIMAIRE	Page 60
6.2.1. Prévention par rifabutine	Page 60
6.2.2. Prévention par macrolides	Page 60
6.2.3. Prévention par des associations	Page 62

ETUDE PERSONNELLE

Page 64

1. OBJECTIF DE L'ETUDE

Page 65

2. MATERIEL ET METHODE

Page 65

3. RESULTATS

Page 69

3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE

Page 69

3.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

Page 69

3.1.1.1. Résultats généraux

Page 69

3.1.1.2. Comparaison de trois groupes de patients en fonction du type de traitement antirétroviral dont ils ont bénéficié avant le diagnostic d'infection à MAC

Page 72

3.1.2. Caractéristiques de l'infection à MAC

Page 77

3.1.2.1. Résultats généraux

Page 77

3.1.2.2. Comparaison des infections à MAC en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC

Page 82

3.1.2.3. Comparaison des premiers épisodes et des rechutes
d'infection à MAC Page 85

3.1.2.4. Comparaison des infections systémiques et localisées
Page 88

3.1.3. Résultats concernant le traitement de première intention Page 90

3.1.3.1. Résultats généraux Page 90

3.1.3.2. Comparaison des traitements de première intention mise en
œuvre en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient
les patients avant l'infection à MAC Page 92

- premiers épisodes et rechutes confondus Page 92

- premiers épisodes Page 93

- rechutes Page 93

3.1.3.3. Comparaison des traitements de première intention des
premiers isolements et des rechutes Page 94

3.1.3.4. Comparaison des traitements de première intention des
infections systémiques et localisées Page 95

**3.1.4. Résultats concernant les traitements prophylactiques anti-MAC
Page 95**

DISCUSSION	Page 96
-------------------	----------------

1. EFFECTIF ET ORIGINALITE DE L'ETUDE

Page 97

2. REPRESENTATIVITE DE LA POPULATION ETUDIE

Page 97

2.1. SEX-RATIO DE LA POPULATION ETUDIEE	Page 97
2.2. AGE DES PATIENTS	Page 97
2.3. GROUPE DE TRANSMISSION DES PATIENTS ETUDIES	Page 98
3. FREQUENCE DES LOCALISATIONS	Page 99
4. TAUX MOYEN DE LYMPHOCYTES CD4+/mm ³ LORS DU DIAGNOSTIC D'INFECTION A MAC	Page 100
5. RESULTATS DE L'INFECTION A MAC	Page 103
6. EVOLUTION DE L'INFECTION A MAC	Page 106
7. COMPARAISON DES 1 ^{ers} EPISODES ET DES RECHUTES	Page 106
8. COMPARAISON DES INFECTIONS LOCALISEES ET SYSTEMIQUES	Page 107
9. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A MAC	Page 107
CONCLUSION	Page 109
Annexe	Page 111
Références bibliographiques	page 114

GLOSSAIRE

Cla-S : Souche clarithro-sensible.

Cla-R : Souche clarithro-résistante.

CFU : Colony Forming Unit.

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay.

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase.

HAART : Highly Active Anti-Retroviral Therapy.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

IP : Inhibiteur de la Protéase.

LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire.

MAC=CMA : Mycobacterium avium-intracellulare complex.

NRTI : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.

NNRTI : Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor.

PAL : Phosphatase Alcaline Leucocytaire.

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise.

TARV pré-MAC : Traitement Anti-Retroviral dont bénéficiaient les patients avant le diagnostic d'infection à MAC.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau n°1.1.** : Classification des principales mycobactéries atypiques suivant leur pouvoir pathogène potentiel. Page 31
- Tableau n°1.2.** : Résultats des principaux essais curatifs des infections à MAC au cours du SIDA. Page 56
- Tableau n°1.3.** : Résultats des principaux essais thérapeutiques curatifs dans l'infection à MAC selon BENSON [115]. Page 59
- Tableau n°1.4.** : Résultats des principaux essais de prévention primaire des infections à MAC au cours de l'infection par le VIH. Page 61
- Tableau n°2.1.** : Nombre de cas par service inclus dans l'étude. Page 67
- Tableau n°2.2.** : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude. Page 70
- Tableau n°2.3.** : Comparaison de 3 groupes de patients en fonction du type de traitement antirétroviral dont ils bénéficiaient au moment du diagnostic d'infection à MAC. Page 74
- Tableau n°2.4.** : Présentation générale des 144 cas d'infections à MAC. Page 78
- Tableau n°2.5.** : Présentation des infections à MAC en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC. Page 84
- Tableau n°2.6.** : Comparaison des premiers isolements et des rechutes. Page 86
- Tableau n°2.7.** : Comparaison des infections systémiques et localisées. Page 89
- Tableau n°2.8.** : Traitements de première intention mise en œuvre après isolement de MAC. Page 92
- Tableau n°2.9.** : Traitements de première intention mise en œuvre, premiers épisodes et rechutes confondus, en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC. Page 92

Tableau n°2.10. : Traitements de première intention des premiers épisodes en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC. Page 93

Tableau n°2.11. : Traitements de première intention des rechutes en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC. Page 94

Tableau n°2.12. : Comparaison des traitements de première intention des premiers isolements et des rechutes. Page 94

Tableau n°2.13. : Comparaison des traitements de première intention des infections systémiques et localisées. Page 95

Tableau n°3.1. : Répartition des cas de SIDA par âge au diagnostic ; cas diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 1998, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 1999 (France, données au 30 juin 2000) [127]. Page 98

Tableau n°3.2. : Répartition par groupe de transmission de la population étudiée et des cas de SIDA [14], [127]. Page 99

Tableau n°3.3. : Répartition du nombre de lymphocytes CD4+/mm³ à la survenue des principales pathologies classantes SIDA [128]. Page 101

LISTE DES FIGURES

- Figure n°1.1.** : Pourcentage des différentes mycobactéries isolées chez les sujets séropositif et séronégatif d'après DAUTZENBERG *et al.* en 1992 [13].
Page 34
- Figure n°1.2.** : Evaluation de l'incidence annuelle des infections classant SIDA avant mise à disposition des antiprotéases [14].
Page 36
- Figure n°1.3.** : Fréquence des MAC comme pathologie d'entrée dans le SIDA par année de diagnostic. [1].
Page 37
- Figure n°1.4.** : Incidence à un an de l'infection à MAC en fonction du taux de lymphocytes CD4+/mm³ [28].
Page 40
- Figure n°1.5.** : Incidence à 3 ans de l'infection à MAC en fonction du taux de lymphocytes CD4+/mm³ [25].
Page 41
- Figure n°1.6.** : Nombre moyen de lymphocytes CD4+ observé lors du diagnostic des principales pathologies classant SIDA [30].
Page 42
- Figure n°2.1.** : Groupe de transmission de la population étudiée en pourcentage.
Page 71
- Figure n°2.2.** : Taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ de la population étudiée.
Page 73
- Figure n°2.3.** : Type du premier traitement antirétroviral.
Page 76
- Figure n°2.4.** : Localisation des infections à MAC.
Page 79
- Figure n°2.5.** : Sensibilité de la souche à la clarithromycine.
Page 80
- Figure n°2.6.** : Fréquence des symptômes cliniques rencontrés au cours de l'infection à MAC.
Page 81
- Figure n°2.7.** : Evolution clinique.
Page 83
- Figure n°2.8.** : Sensibilité des souches à la clarithromycine lors des rechutes.
Page 91

Figure n°3.1. : Nombre de lymphocytes CD4+/mm³ à la survenue des principales pathologies classantes du SIDA. Page 102

Figure n°3.2. : Evolution semestrielle des lymphocytes CD4+/mm³ chez les patients au stade SIDA. Page 104

Figure n°3.3. : Fréquence des MAC comme première pathologie d'entrée dans le SIDA par année de diagnostic. Page 105



INTRODUCTION

La mise à disposition des inhibiteurs de la protéase (IP) a profondément modifié l'évolution de l'infection VIH ainsi que les modalités de la prise en charge des patients.

Les données épidémiologiques font apparaître une nette régression de la morbidité et de la mortalité, entre la période antérieure à 1996 (avant l'introduction des IP), et depuis cette date [1], [2].

La diminution du nombre de nouveaux cas de SIDA, observée de façon brutale au second semestre de 1996 (-31% entre les 2 semestres de 1996), s'est poursuivie au cours des semestres suivants et a aujourd'hui tendance à se stabiliser. Au cours du premier semestre 1998, il est estimé à 1100 nouveaux sidéens. [1]. La diminution des décès par SIDA est encore plus importante puisque leur nombre diminue encore de 27% entre le second semestre de 1997 et le premier de 1998, raison pour laquelle le nombre de personnes vivantes bien qu'ayant développé un SIDA continue à augmenter [2].

Par ailleurs, la généralisation des trithérapies antirétrovirales a également contribué à une diminution de l'incidence des infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH, telles que la toxoplasmose cérébrale, la maladie de Kaposi, les infections à CMV, les infections à mycobactéries atypiques [1]. Cependant, l'incidence de ces infections pourraient à nouveau croître en raison d'une part, des échappements thérapeutiques observés chez un nombre croissant de patients et d'autre part, par le fait que la survie prolongée des malades atteints de SIDA devient un véritable facteur de risque de développer de telles infections [3]. De plus, toujours depuis l'introduction des trithérapies, certaines publications font état de présentations cliniques inhabituelles de ces infections avec notamment des formes localisées [4], [5], [6], des risques de rechute moindre et une durée de vie prolongée des patients infectés [7], [8].

Aussi l'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution des infections à MAC survenant chez des patients infectés par le VIH et bénéficiant ou non d'une thérapie antirétrovirale depuis l'introduction en 1996 des antiprotéases en France. En effet, nous ne disposons actuellement d'aucune série clinique conséquente dans ce domaine.

Après une synthèse bibliographique sur les infections à mycobactéries atypiques en pathologie humaine, nous présenterons les résultats d'une étude multicentrique, nationale que nous confronterons, dans une troisième partie, aux données de la littérature.

LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES EN PATHOLOGIE HUMAINE

1. LES MYCOBACTERIES DITES ATYPIQUES [9]

Les mycobactéries constituent une vaste famille de bactéries comportant un seul genre : le genre *Mycobacterium*.

Il s'agit de bacilles acapsulés, asporulés et immobiles, dont la mise en évidence ne peut se faire par la technique de coloration de Gram. En revanche, colorés à chaud par la fuchsine, ils retiennent ce colorant malgré l'action conjuguée d'un acide dilué et l'alcool. Après surcoloration par le bleu de méthylène, les mycobactéries apparaissent rouge sur fond bleu. C'est la coloration de Ziehl-Neelsen qui met en évidence la propriété fondamentale des mycobactéries, liée à l'abondance des lipides de la paroi, l'acido-alcool-résistance (AAR).

Le genre *Mycobacterium* comprend de nombreuses espèces :

- espèce *tuberculosis* ou complexe *tuberculosis*, qui se divise en trois sous-espèces et dont l'homologie ADN-ADN est supérieure à 80%.

- *M. tuberculosis* ou bacille de Koch (BK), pathogène spécifique strict de l'espèce humaine, mais pouvant infecter les animaux vivants au contact de l'homme (chien, chat, singe...), qui est l'agent de la tuberculose humaine.
- *M. africanum*, pathogène spécifique strict de l'espèce humaine, proche de *M. tuberculosis* et qui est fréquemment isolé de cas de tuberculose en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale.
- *M. bovis*, pathogène spécifique strict des bovidés mais pouvant infecter l'homme et d'autres animaux, qui est l'agent de la tuberculose bovine.

- espèce *leprae* ou bacille de Hansen, pathogène spécifique strict de l'espèce humaine qui est l'agent de la lèpre.

- espèces saprophytes ou commensales, nombreuses dites mycobactéries atypiques, responsables d'infections opportunistes. L'une d'entre elles, *M. avium* est responsable de la tuberculose aviaire.

Les mycobactéries atypiques sont responsables d'infections humaines atteignant surtout le poumon et plus rarement les ganglions, la peau, les os et les articulations. Ces infections restent habituellement localisées et évoluent spontanément vers la résolution lente ou la stabilisation, sauf en cas de déficit profond de l'immunité cellulaire où une dissémination hématogène peut survenir. A l'inverse du bacille tuberculeux, les mycobactéries atypiques se

trouvent dans l'environnement (bactéries saprophytes) et chez les animaux. Les infections à mycobactéries atypiques ne représentent que 1% des cas des infections pulmonaires à mycobactéries observées chez l'homme en France, mais leur fréquence a connu ces dernières années une augmentation constante du fait de l'émergence d'infections disséminées chez les malades atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Différentes variétés de mycobactéries atypiques sont décrites. Elles sont présentées dans le tableau n°1.1.

1.1. LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES A TROPISME PULMONAIRE

Elles représentent 80 à 90% des infections à mycobactéries atypiques. Divers facteurs favorisant ont été décrits, expliquant leur survenue habituelle chez des sujets de sexe masculin âgés de plus de 40 ans : broncho-pneumopathie obstructive, séquelles de tuberculose ou pneumoconiose. La symptomatologie clinique et radiologique ne diffère pas fondamentalement de celle de la tuberculose, bien que l'évolution des mycobactérioses semble plus lente. Les principales espèces en cause sont *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium kansasii* et, particulièrement chez les immunodéprimés, *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare* regroupé en un complexe (MAC).

1.2. LES MYCOBACTERIES ATYPIQUES A TROPISME GANGLIONNAIRE

Elles affectent dans la majorité des cas des enfants de moins de 5 ans. Il s'agit d'adénites froides de topographie cervico-faciale, dont la porte d'entrée peut être oropharyngée. L'évolution est généralement bénigne, avec parfois une cicatrice de fistulisation. MAC et surtout *Mycobacterium scrofulaceum* sont les espèces le plus souvent en cause.

Tableau n°1.1.
CLASSIFICATION DES PRINCIPALES MYCOBACTERIES ATYPIQUES
SUIVANT LEUR POUVOIR PATHOGENE POTENTIEL

Classification de Runyon	Classification de Wolinski	
	Espèces non pathogènes	Espèces potentiellement pathogènes
Groupe I Photochromogènes		<i>M. kansasii</i> : Poumons Formes généralisées (±) Os, articulations (±) <i>M. marinum</i> : Peau
Groupe II Scotochromogènes	<i>M. goodii</i> <i>M. flavescens</i>	<i>M. scrofulaceum</i> : Ganglions <i>M. szulgai</i> : Poumons
Groupe III Non chromogènes	<i>M. gastri</i> <i>M. terrae</i>	<i>M. avium-intracellulare</i> : Poumons Ganglions Formes généralisées Os, articulations (±) <i>M. xenopi</i> : Poumons <i>M. ulcerans</i> : Peau <i>M. simiae</i> : Poumons (±) <i>M. malmoense</i> : Poumons (±)
Groupe IV A croissance rapide	<i>M. vaccae-aurum</i> <i>M. phlei</i> <i>M. smegmatis</i>	<i>M. fortuitum</i> : Abscesses sous-cutanées Os, articulations <i>M. chelonae</i> : Abscesses sous-cutanées Os, articulations

1.3. LES AUTRES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

Les infections à *Mycobacterium fortuitum* et *Mycobacterium chelonae* font habituellement suite à une contamination accidentelle, iatrogène ou traumatique : abcès après injection médicamenteuse ou blessure, atteinte ostéo-articulaire après intervention chirurgicale. Récemment, la survenue d'une épidémie de spondylodiscites à *Mycobacterium xenopi*, au décours d'interventions chirurgicales du rachis pratiqués dans une clinique parisienne a brutalement rappelé les risques encourus par le non respect des règles de stérilisation des dispositifs médicaux. Cinquante huit cas sont aujourd'hui identifiés parmi 3320 patients exposés au risque. En mai 1993, le recoupement des données, concernant la découverte de 9 cas d'infections rachidiennes par une mycobactérie atypique, *Mycobacterium xenopi*, survenues après nucléotomie percutanée ou microchirurgie, pratiquée pour cure de hernie discale, a permis d'évoquer une possible origine iatrogène de ces souches. Ainsi, il a été démontré que la source de l'épidémie est une contamination due au rinçage des nucléotomes par l'eau du robinet provenant du réseau de l'établissement qui contient de grandes quantités de *Mycobacterium xenopi* (concentration >500 UFC/l). Dès lors, la mise en place d'une stérilisation des instruments par la chaleur et la non utilisation de l'eau du réseau pour le rinçage associées à une réfection et une décontamination du réseau d'eau permettent d'éradiquer la source de contamination [10].

Les infections cutanées sont dues à *Mycobacterium marinum* (pays tempérés) et à *Mycobacterium ulcerans* (pays tropicaux). *M. marinum* est l'agent du «granulome des piscines», lésion verruqueuse généralement unique survenant chez des pêcheurs, des baigneurs en eau douce ou des aquariophiles. *M. ulcerans* provoque des ulcères chroniques siégeant surtout aux membres. Enfin, les infections viscérales ou osseuses primitives sont fréquemment le fait de MAC ou *M. kansasii*.

1.4. LES INFECTIONS DISSEMINÉES A MYCOBACTERIES ATYPIQUES

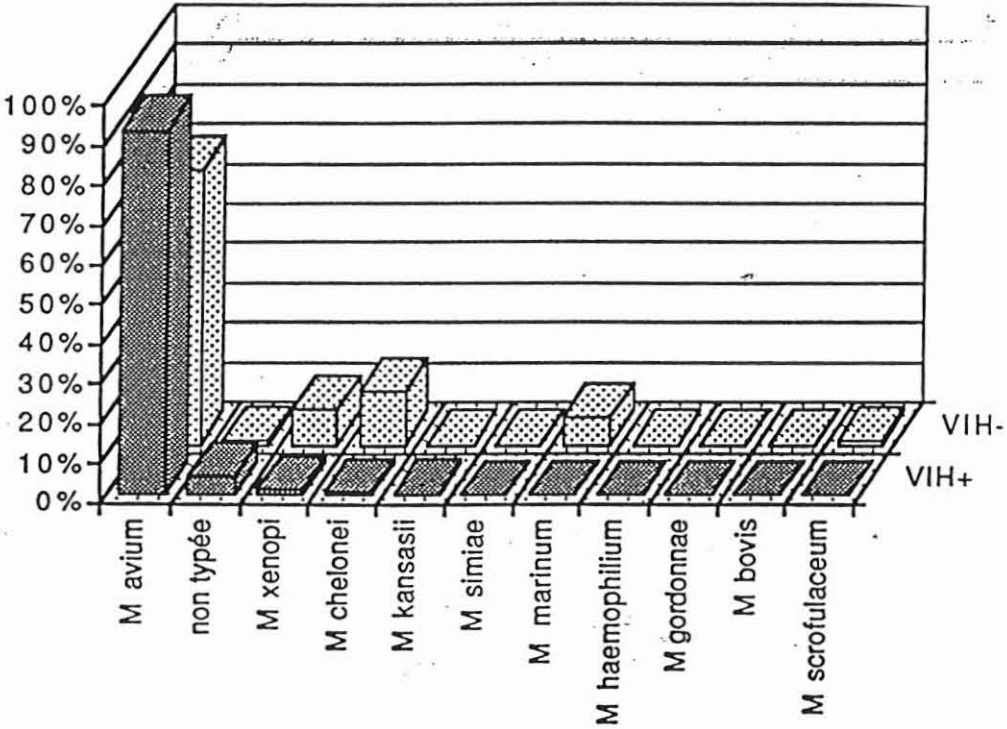
Dues le plus souvent à MAC, ces formes surviennent surtout chez des patients présentant des troubles de l'immunité cellulaire. Ainsi, une mycobactériose à MAC est fréquemment retrouvée à l'autopsie de sujets atteints du SIDA. Une forme généralisée peut également être observée avec *M. kansasii* chez des patients présentant une atteinte pulmonaire évoluée ou un déficit profond de l'immunité cellulaire.

2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES INFECTIONS A MAC CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART

2.1. PLACE DE L'INFECTION A MAC PARMI LES INFECTIONS A MYCOBACTERIES ATYPIQUES CHEZ LE SIDAEN

L'infection à MAC est de loin la plus fréquente des infections à mycobactéries atypiques observée chez le malade atteint de SIDA [11], [12]. En 1990, GRANGE *et al.* [11], puis en 1992 DAUTZENBERG *et al.* [13] rapportent que 92 à 96% des mycobactéries atypiques isolées chez ces malades appartiennent au complexe MAC. Chez le sujet séronégatif, l'infection à *M. avium* est aussi la plus fréquente des infections à mycobactéries atypiques [13]. Les différences rencontrées chez le sujet sidéen ou non, sont représentées sur la figure n°1.1. Les autres mycobactérioses sont dues principalement à *M. xenopi*, *M. chelonae* et *M. marinum*.

Figure n°1.1. : Pourcentage des différentes mycobactéries isolées chez les sujets séropositif et séronégatif d'après DAUTZENBERG *et al.* en 1992 [13].



2.2. PLACE DE L'INFECTION A MAC PARMIS LES INFECTIONS LES PLUS FREQUENTES AU COURS DU SIDA

Par sa fréquence et avant l'introduction des HAART, l'infection à MAC n'arrivait qu'en 6^{ième} position parmi les pathologies les plus fréquemment rencontrées au cours de l'infection à VIH. Son incidence n'a cessé de croître jusqu'en 1996 avec un écart qui n'a cessé de diminuer entre cette infection et d'autres telles que la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP), la toxoplasmose cérébrale et la maladie de Kaposi, dont l'incidence apparaissait en voie de régression (figure n°1.2.).

2.3. INCIDENCE ET PREVALENCE DE L'INFECTION DISSEMINÉE A MAC CHEZ LE SIDA AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART

MAC est le germe le plus fréquemment isolé au cours des infections bactériennes systémiques lors du SIDA. L'incidence de cette infection est variable selon que l'on prend en compte les pathologies inaugurales du SIDA, l'incidence cumulée ou les résultats d'études autopsiques.

La fréquence des MAC en tant que pathologie inaugurale du SIDA a été mieux estimée dans les années 90 en raison des progrès diagnostiques. C'est une infection tardive au cours de la maladie, raison pour laquelle elle ne représentait qu'un faible pourcentage des cas d'entrée dans le SIDA. En effet, il y a quelques années elle survenait chez des patients ayant déjà présenté une ou plusieurs infections opportunistes [15], [16], [17], et dont la médiane de survie n'excédait pas quelques mois après le diagnostic, [18], [19], [20]. C'est ainsi que l'infection à MAC n'était l'indice diagnostique du SIDA que pour 3 à 4% des cas déclarés [21], 7,6% aux USA et 2,3% en France [22], [23]. La figure n°1.3. montre l'évolution de la fréquence des MAC comme première pathologie d'entrée dans le SIDA par année de diagnostic depuis le début des années 1990 jusqu'à l'introduction des trithérapies antirétrovirales.

En 1991, ELLNER *et al.* [24], puis en 1992, NIGHTINGALE *et al.* [25] estiment que MAC peut être détecté ante-mortem chez 18 à 27% des patients sidéens, tandis que cette prévalence atteint 47 à 53% dans les séries basées sur des données autopsiques [20].

NIGHTINGALE *et al.* [25], à partir des mêmes travaux, évaluent l'incidence annuelle de l'infection à MAC chez les patients sidéens de 15 à 20% par an.

Figure n°1.2. : EVALUATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE DES INFECTIONS CLASSANT SIDA AVANT MISE A DISPOSITION DES ANTIPROTEASES [14].

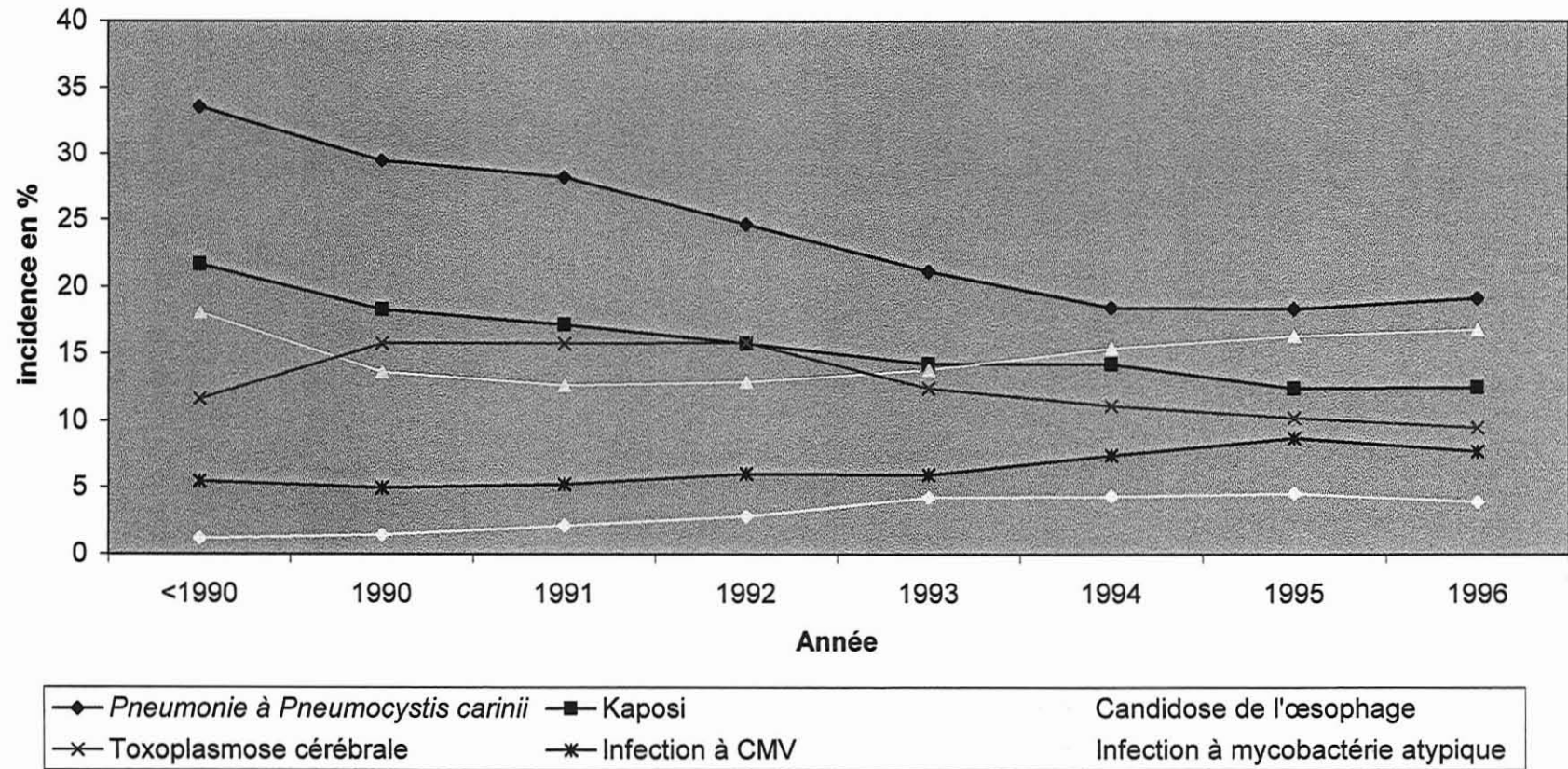
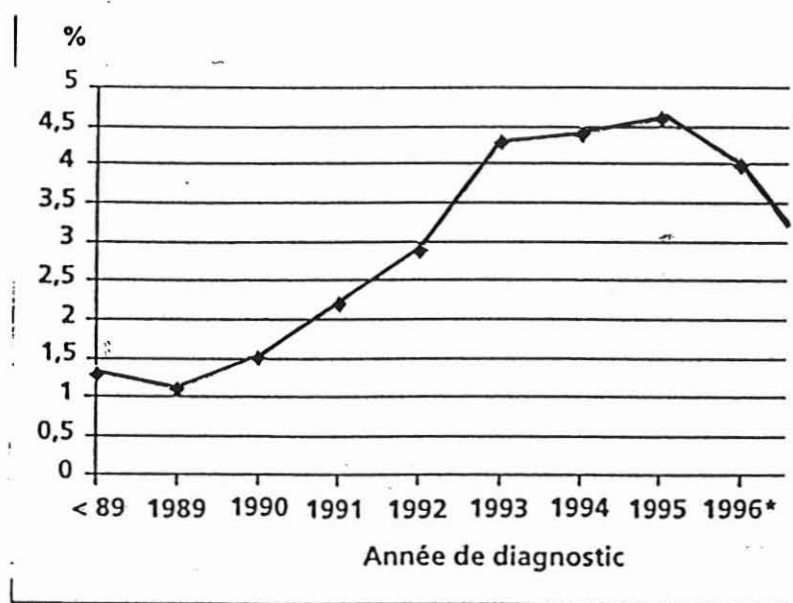


Figure n°1.3. : Fréquence des MAC comme pathologie d'entrée dans le SIDA par année de diagnostic [1].



* Données provisoires.

Ainsi en Allemagne, SCHURMANN *et al.*, ont constaté en 1991, sur une série de 281 cas de SIDA, qu'une infection à MAC avait été découverte antemortem chez 9% des malades tandis que 29% des 102 patients autopsiés étaient infectés par MAC [26].

En France, DAUTZENBERG *et al.*, estiment que 12,5% des patients présentant un SIDA avéré ont été soumis à un traitement spécifiquement dirigé contre MAC [13]. Pour ces auteurs, ce chiffre est probablement sous évalué et les valeurs réelles de l'incidence et de la prévalence sont vraisemblablement proches de celles observées aux Etats-Unis par NIGHTINGALE.

Enfin, il semble exister une importante variation géographique, y compris à l'intérieur d'un même pays [27], et les MAC paraissent beaucoup plus fréquents dans les pays développés. Les Etats-Unis et l'Europe connaissent une forte prévalence alors que la maladie est beaucoup moins fréquente en Afrique ou en Amérique du Sud qui sont cependant fortement touchées par le SIDA. La culture des cellules sanguines de patients présentant un stade avancé du SIDA en Ouganda n'a pas permis d'isoler le complexe *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) et l'infection disséminée à MAC apparaît chez moins de 1% des patients atteints du SIDA hospitalisés au Brésil ou au Kenya. MAC peut cependant être aisément isolé à partir du sol et de l'eau ainsi que de la marge anale des patients africains. La raison de cette absence de transmission du MAC présent dans l'environnement chez les patients atteints du SIDA est conjecturale.

2.4. FACTEURS DE RISQUE DE DEVELOPPER UNE INFECTION A MAC

2.4.1. Taux de lymphocytes CD4+/mm³

Le taux de lymphocytes CD4+/mm³ semble être le principal facteur de risque d'acquisition d'une infection à MAC [25], [28], [29]. Plusieurs études ont évalué le risque de développer une telle infection selon ce taux.

Ainsi, CHAISSON *et al.* [28] ont mené une étude à partir d'une cohorte de 1020 patients sidéens traités par zidovudine et présentant un taux de lymphocytes CD4+/mm³ inférieur à 250. Parmi ces 1020 patients, 12% ont développé une infection à MAC. Cette étude a mis en évidence que le risque de faire une infection à MAC était plus important pour les patients ayant un taux de lymphocytes CD4+/mm³ inférieur à 50 et un taux compris entre 50 et 99, que les patients ayant un taux de lymphocytes CD4+/mm³ supérieur à 100 (figure

n°1.4.). Pour ces derniers, moins de 1% d'entre eux avaient développé une infection à MAC, durant la première année de suivi.

De même, NIGHTINGALE *et al.* [25] ont suivi pendant 3 ans (de 1988 à 1991), 1006 patients VIH positifs et étudié l'incidence des infections à MAC en fonction du taux de lymphocytes CD4+/mm³. Les résultats sont présentés sur la figure n°1.5. Ainsi, l'incidence des infections disséminées à MAC est d'autant plus importante que le taux de lymphocytes CD4+/mm³ diminue. Un taux de lymphocytes CD4+/mm³ inférieur à 100 apparaît également être un facteur prédictif non négligeable de la survenue d'une infection à MAC, confortant ainsi les résultats de l'étude précédente. D'autres études [3], [22], [24] vont dans le même sens.

Par ailleurs, la figure n°1.6. montre que l'infection disséminée à mycobactéries atypiques est la maladie survenant le plus tardivement au cours de l'infection à VIH, par rapport à d'autres pathologies survenant à un stade moins avancé du déficit de l'immunité cellulaire.

2.4.2. Autres facteurs de risque

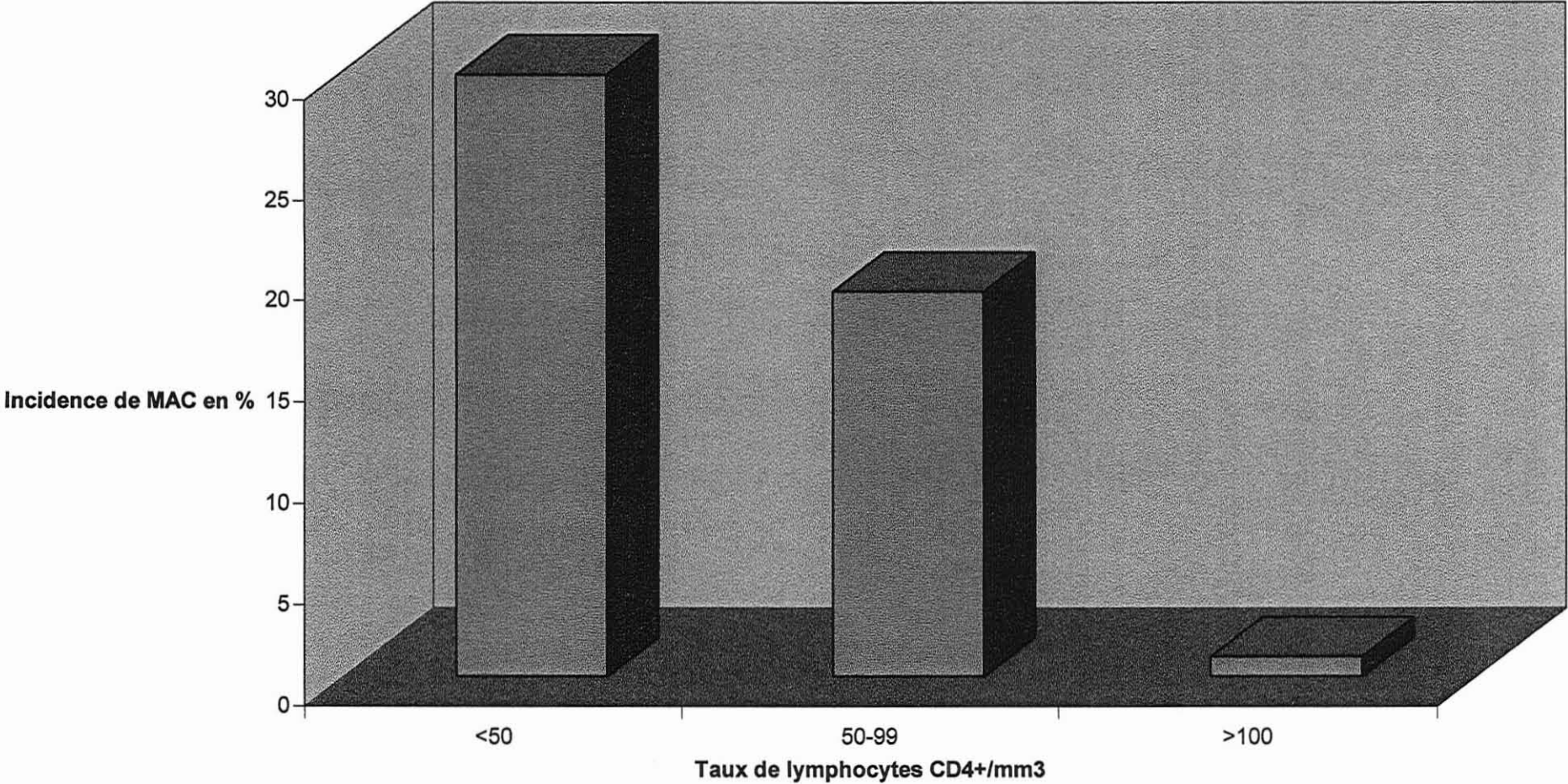
Il n'y a apparemment pas de différence en ce qui concerne la survenue de l'infection à MAC en fonction du sexe des patients ou du mode de contamination présumé par le VIH, mais son incidence est inversement corrélée à l'âge [22], [29].

Alors que INDERLIED *et al.* [31] montrent qu'aux Etats-Unis, des sujets de type caucasien sont plus fréquemment infectés que les sujets hispaniques, haïtiens ou afro-américains, CHAISSON *et al.* [29] ne retrouvent pas d'association entre les caractéristiques ethniques et l'infection disséminée à MAC.

Par ailleurs, toujours selon CHAISSON *et al.* [29], les patients pour lesquels le diagnostic de SIDA a été porté au décours d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii* seraient plus susceptibles de développer une infection à MAC que les autres patients.

Enfin avant la mise à disposition des HAART, il faut signaler que la survie prolongée des malades atteints de SIDA, en immuno-déficience profonde, devient un véritable facteur de risque de l'infection par MAC [3].

Figure n°1.4. : Incidence à un an de l'infection à MAC en fonction du taux de lymphocytes CD4+/mm3.



**Figure n°1.5. : INCIDENCE SUR 3 ANS DE L'INFECTION A MAC
EN FONCTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES CD4+/mm3 [25].**

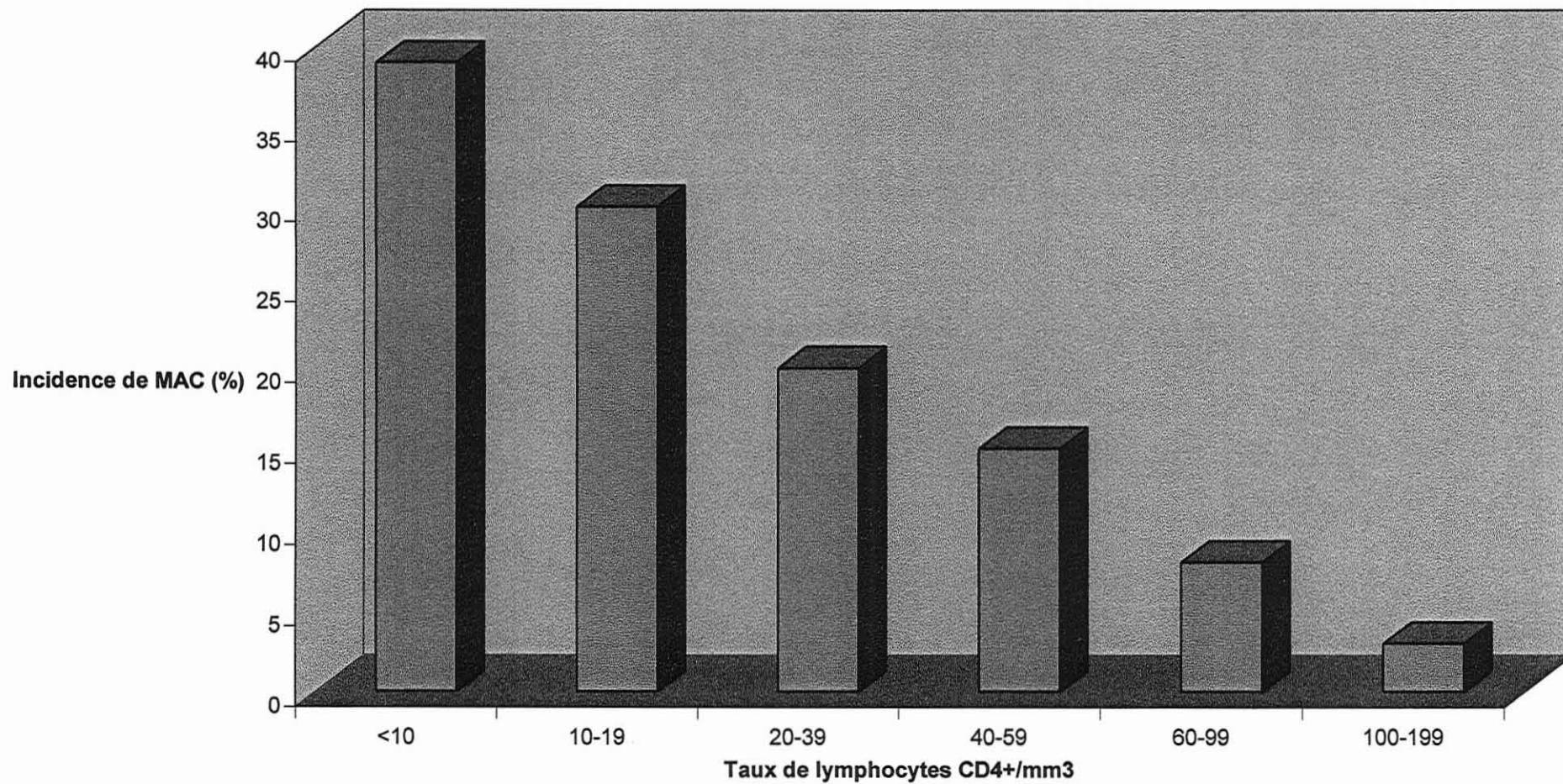
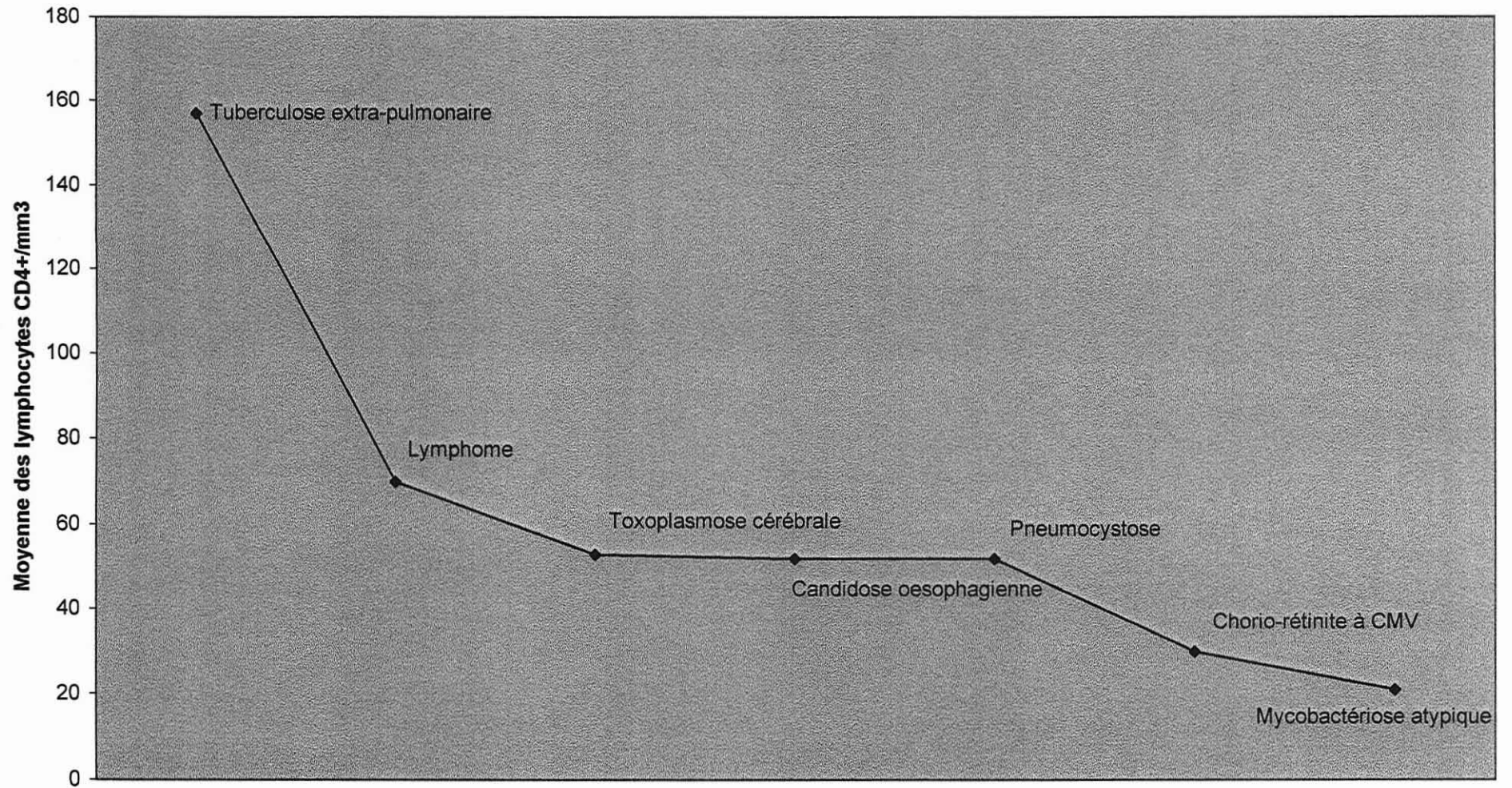


Figure n°1.6. : NOMBRE MOYEN DE LYMPHOCYTES CD4+/mm3 OBSERVE LORS DU DIAGNOSTIC DES PRINCIPALES PATHOLOGIES CLASSANT SIDA (1995) [30].



2.5. MORBIDITE ET MORTALITE ATTRIBUABLES A L'INFECTION A MAC CHEZ LE SIDEEN AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART

L'infection à MAC contribue de façon significative à la morbidité et à la mortalité des patients atteints de SIDA. En effet, dans toute une série d'articles publiés de 1989 à 1991, par HORSBURGH, HAVLIK, SELIK *et al.* [3], [18], [32], [33], ces auteurs ont pu démontrer que non seulement MAC était responsable d'une authentique morbidité chez le sidéen mais que, d'autre part, la survie des malades non traités était significativement diminuée, par rapport aux malades recevant un traitement antimycobactérien spécifique. D'autres travaux, menés par JACOBSON *et al.*, en 1991, ont permis d'établir que la survie des malades infectés par MAC était inférieure à celle de ceux non infectés, pour des groupes homogènes de malades quant au statut immunitaire, aux taux d'hémoglobine et à l'âge. Ainsi, ils démontrent que sur 137 patients porteurs de MAC, la survie moyenne est de 107 jours contre 275 chez les patients non bactériémiques [34]. Pour GORDIN *et al.*, la survie médiane diminue de 592 à 264 jours après le diagnostic de MAC. Puis en 1992, pour CHAISSON *et al.* [29] et 1994, pour CHIN *et al.* [35], le risque relatif de décès était de 1,7 à 1,8 chez les patients infectés. Cette dernière équipe a également montré que même si le traitement permettait d'augmenter la survie des patients ayant un taux de lymphocytes CD4+/mm³ inférieur à 50, 23% de ces derniers décédaient dans les 28 jours qui suivaient la mise en évidence des MAC dans le sang [35].

Ces études confirmant la morbidité et la mortalité liées à MAC ont renforcé l'intérêt de la recherche de nouvelles molécules plus actives sur ce germe.

3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A MAC CHEZ LE SIDEEN [36]

3.1. LA SEQUENCE CONTAMINATION, COLONISATION, DISSEMINATION

Contrairement à la tuberculose, il semblerait que l'infection à MAC correspond à une primo-infection plutôt qu'à la réactivation d'une infection plus ou moins ancienne. Cependant, cette affirmation ne fait pas l'unanimité et des études comparables conduisent à des résultats opposés. Ainsi, alors que FARBER *et al.* constatent l'absence d'anticorps dirigés contre MAC chez les sidéens présentant une infection disséminée, correspondant à une primo-

infection [37], LEE *et al.* mettent en évidence que 44% des homosexuels séropositifs pour le VIH. et 33% des séronégatifs ont des taux élevés d'anticorps dirigés contre les antigènes glycopeptido-lipidiques du complexe MAC, suggérant une exposition fréquente de ces individus à cette mycobactérie [38]. Peut-être ces travaux signifient-ils qu'effectivement les homosexuels sont fréquemment exposés à MAC, les sujets dépourvus d'anticorps spécifiques présentant un plus grand risque de développer une infection disséminée [31].

Cependant, l'existence d'une séquence contamination, colonisation, dissémination est admise par la majorité des auteurs [24]. En effet, l'absence de variation des caractéristiques de la maladie, quels que soit l'âge, le sexe, la race ou les facteurs de risque plaident plutôt en faveur d'une infection d'acquisition récente [18].

3.1.1. La contamination

MAC est un germe ubiquitaire, retrouvé dans des milieux très variés tels que les aliments, les poussières de maison ou à la surface des sources hydriques (marécages, étangs, lacs, estuaires) [11]. Aussi, l'environnement est considéré comme étant la source de la contamination humaine [39], [40]. Dans certaines régions des Etats-Unis et d'Europe, MAC a été retrouvé dans l'eau de boisson [11]. Aussi, il n'est pas surprenant d'isoler la mycobactérie, comme l'ont fait PORTAELS *et al.* dans le tractus gastro-intestinal humain de volontaires sains [41], illustrant la fréquence de la contamination par voie digestive. D'autre part, le haut degré d'homologie entre les plasmides des souches issues de malades sidéens ou non, et celles des souches provenant de l'environnement, renforce cette hypothèse [42], [43].

Outre ce mode de contamination digestive, PARKER *et al.* ont évoqué la possibilité d'une contamination par voie pulmonaire [44], après avoir constaté la facilité avec laquelle MAC s'intègre dans des aérosols. Les souches isolées d'aérosols semblent présenter des caractères différents des souches isolées d'autres milieux hydriques (les souches issues d'aérosols cultivent mieux à 43°C, sont plus résistantes à la streptomycine, contiennent plus souvent des plasmides) [11]. MAC colonise aisément les systèmes d'adduction d'eau, y compris ceux des hôpitaux, comme l'ont montré DUMOULIN *et al.*, en isolant MAC des pommes de douches de leur hôpital [45]. Cette contamination peut d'autre part être à l'origine d'erreurs de laboratoire, telle que la fausse bactériurie due à l'utilisation de réactifs souillés comme observé par GRAHAM *et al.* [46].

Suite à cette première étape de contamination digestive ou respiratoire, va s'effectuer la colonisation des tissus avoisinants.

3.1.2. La colonisation

Les deux portes d'entrée précédemment décrites vont être le siège d'une multiplication locale de la mycobactérie, symptomatique ou non.

Plusieurs arguments plaident en faveur de la porte d'entrée digestive, dont la fréquence de l'isolement de MAC dans les selles [39], [47], la possibilité d'observer des signes cliniques tels que diarrhée et douleurs abdominales [24], la haute fréquence de lésions liées à l'invasion digestive par MAC, observées en particulier sur les pièces autopsiques [48], enfin, le degré d'infiltration de la muqueuse digestive, pouvant ressembler à celui observé dans la maladie de Whipple [49]. Outre ces études rétrospectives, HORSBURGH *et al.* ont démontré, cette fois à l'aide de 2 études prospectives, l'authenticité de la progression vers une maladie disséminée après une colonisation digestive [50], [51] ; ils montrent que dans 80 % des cas une maladie disséminée succède à des isollements répétés dans les selles dans un délai de 2 à 6 mois [51].

Bien que des symptômes évocateurs soient beaucoup plus rares [34], la porte d'entrée respiratoire est très probablement effective dans un certain nombre de cas [52]. POROPATICH *et al.* [47], en 1987, puis JACOBSON *et al.* [34], en 1991, avaient montré à partir d'études rétrospectives la fréquence d'une colonisation respiratoire précédant la dissémination, dans 43 à 65% des cas. C'est encore HORSBURGH *et al.*, qui, à partir de la même étude prospective de 1992 [51], ont constaté que la colonisation respiratoire était suivie dans 39% des cas d'une maladie disséminée dans les 6 mois suivant l'isolement initial.

Cependant, il n'est pas certain que la séquence colonisation/dissémination comporte régulièrement deux phases bien distinctes et successives dans le temps. BENSON *et al.* ont publié, en 1990, une série de 10 patients présentant une colonisation respiratoire ou digestive, sans qu'aucun d'entre eux ne développe une infection disséminée dans un délai d'un an. Dans la même étude est présentée une série de 13 cas d'infections disséminées, toutes explorées antérieurement, dont une seule a été précédée d'une colonisation respiratoire documentée [53]. Ces travaux suggèrent la possibilité d'infections "disséminées" d'emblée ou précédées d'une phase de colonisation extrêmement brève et fugace.

Quoiqu'il en soit, à la lumière de ces observations, il paraît prudent, lorsqu'une colonisation respiratoire ou digestive est découverte, de surveiller sa

persistance par des cultures répétées d'expectorations ou de selles, et de rechercher une dissémination par la réalisation régulière d'hémocultures. [51].

3.1.3. La dissémination

Au cours du développement de l'infection par MAC, la mycobactérie va disséminer précocement par voie hématogène et infecter des organes nombreux et variés [54], [55], [56], et plus particulièrement les organes du système réticulo-endothélial. En effet, MAC ayant une prédilection marquée pour le parasitisme intracellulaire des macrophages, l'atteinte de ces organes est une caractéristique de la maladie, expliquant les lésions observées lors de l'examen anatomo-pathologique au niveau du foie, de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse et du tractus gastro-intestinal [24]. D'autres organes peuvent être impliqués au cours de la dissémination, tels que la thyroïde, le pancréas, les glandes surrénales, les reins, les muscles (y compris le cœur) et le cerveau [20], [48], [57], [58]. L'atteinte d'organes isolés, en l'absence de dissémination, est très inhabituelle [24].

Au niveau des organes infectés, les colorations spécifiques révèlent, en général, de grandes quantités de micro-organismes, dont WONG *et al.* estiment qu'elles peuvent atteindre 10^9 à 10^{10} CFU par gramme [56]. Les mycobactéries sont, en général, observées à l'intérieur des macrophages ou au sein de granulomes mal différenciés, et accompagnées par une réponse inflammatoire discrète, voire absente [24].

3.2. ROLE DE L'IMMUNITE A MEDIATION CELLULAIRE

Sans pour autant négliger le rôle possible de l'immunité à médiation humorale, la plupart des auteurs considèrent que c'est l'immunité par voie cellulaire, spécifique et non spécifique, qui constitue le principal système de défense dans la lutte contre l'infection par MAC [59], [60], [61], [62]. Bien que ce système soit encore très imparfaitement connu, SCHNITTMAN *et al.*, constatant que l'infection disséminée par MAC est rarement observée chez les adultes atteints d'autres affections altérant l'immunité cellulaire, exception faite du cas de la leucémie à tricholeucocytes, estiment que celle-ci comporte probablement un défaut unique et spécifique au SIDA, favorisant l'invasion par MAC [62].

Au vu des nombreux travaux explorant ces perturbations, on constate qu'en fait, il existe vraisemblablement plusieurs anomalies, perturbant le système de défense cellulaire à différents niveaux et concourant à établir cette situation propre à l'infection par le VIH.

4. ASPECT CLINIQUE DES INFECTIONS A MAC CHEZ LE SIDEEN AVANT LA MISE A DISPOSITION DES HAART

Alors que chez l'immunocompétent, les infections à MAC sont plutôt pulmonaires, elles sont disséminées chez les patients infectés par le VIH. Les signes cliniques sont le plus souvent non spécifiques, avec un début progressif associant une altération de l'état général, une fièvre intermittente, des frissons, des sueurs nocturnes et fréquemment des troubles digestifs ou pulmonaires, ainsi que des anomalies biologiques (anémie, augmentation des transaminases).

Les atteintes localisées posent le problème de la signification de l'isolement d'un MAC, sachant qu'une autre pathologie est fréquemment associée. Des atteintes pulmonaires avec dyspnée, digestives avec diarrhée, hépatiques, neurologiques, cutanées et hématologiques ont été décrites [63].

On peut artificiellement distinguer les infections systémiques, les plus fréquentes, au cours desquelles prédominent les signes généraux, et les infections focalisées, au cours desquelles les signes sont liés à l'atteinte d'un organe [64].

4.1. INFECTIONS SYSTEMIQUES

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques, ceux retrouvés pouvant aussi être observés au cours de multiples infections opportunistes ou complications présentées par ces patients [65]. Ils s'installent de façon progressive sur plusieurs semaines ou mois, avant même que les hémocultures ne soient positives [57].

Néanmoins, différents auteurs rapportent la fréquence de l'altération de l'état général, de la perte de poids, de la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes profuses, de la diarrhée, de l'anorexie [19], [57], [65], [66]. Selon YOUNG, la survenue de ces symptômes diversement associés, chez tout patient sidéen n'ayant par ailleurs aucune cause apparente de détérioration de l'état général (pneumocystose, CMV, toxoplasmose, lymphome), et/ou l'absence de réponses

cliniques à un traitement spécifique, imposent de rechercher une infection à mycobactéries atypiques [19].

A l'inverse, la responsabilité de MAC est présomptive, et la mise en évidence de MAC au niveau d'un prélèvement ne doit pas dispenser le clinicien de rechercher une autre infection opportuniste, plus accessible au traitement [67].

4.2 ATTEINTES RESPIRATOIRES

Comme pour les autres localisations, se pose le problème de la signification de l'isolement de MAC au niveau pulmonaire, ce d'autant que d'autres infections peuvent coexister : tous les patients ayant une infection à MAC pulmonaire dans la série de WALLACE avaient au moins une autre pathologie associée [20].

Peu de signes respiratoires peuvent être attribués aux infections à MAC et l'absence de symptomatologie clinique, dans la revue complète de MURRAY consacrée aux complications infectieuses pulmonaires de l'infection par le VIH, est éloquente à cet égard [68]. La dyspnée constitue l'un des signes cliniques trouvés dans les mois précédant le décès. L'insuffisance respiratoire est retenue comme cause immédiate au décès chez 53% des patients ayant une infection à MAC [20], [69]. Un tableau d'obstruction bronchique radiologique et endoscopique, pseudo-tumoral, a été décrit chez deux patients, le diagnostic ayant reposé sur la microbiologie, l'anatomopathologie, et l'évolution favorable sous traitement spécifique [70].

Les aspects radiologiques décrits au cours des infections à MAC sont nombreux et associent diversement syndrome interstitiel diffus, infiltrats alvéolaires bilatéraux diffus, infiltrats nodulaires, adénopathies médiastinales, aussi bien qu'un aspect radiologique normal [20], [70], [71], [72]. Le caractère isolé de l'atteinte pulmonaire par *Mycobacterium avium*, commun chez le patient immunocompétent, est peu fréquent au cours du SIDA. En dépit du fait que les poumons puissent être la porte d'entrée présumée des mycobactéries atypiques, 20% des patients atteints de SIDA ayant une infection à *Mycobacterium avium* disséminée n'ont pas de manifestations cliniques ou microbiologiques d'atteinte pulmonaire [70]. Le poumon constituerait finalement un site peu important de l'infection à MAC au cours du SIDA selon WALLACE, et cet auteur rapporte un isolement bactériologique d'origine pulmonaire chez 34% des patients ayant une infection disséminées et chez seulement 13% des patients ayant des signes histologiques pulmonaires [20]. L'isolement de *Mycobacterium avium* au niveau

des sécrétions bronchiques constituerait une indication à étendre le bilan et non un critère suffisant pour traiter [73].

4.3. ATTEINTES DIGESTIVES

4.3.1. Atteintes gastro-intestinales

La diarrhée est fréquemment rapportée (50 à 90% des cas) chez les patients atteints de SIDA. Parmi les agents responsables de diarrhée, MAC ne s'observe qu'au cours du SIDA et est fréquemment isolé à partir des biopsies intestinales post-mortem de patients présentant diarrhée et malabsorption [74], [75]. Les douleurs abdominales peuvent s'associer à la diarrhée et peuvent être liées à l'existence d'adénopathies intra-abdominales [76], [77] : elles sont trouvées chez près d'un patient sur deux dans une étude rétrospective portant sur 35 patients sidéens ayant une infection gastro-intestinale à MAC. L'endoscopie digestive était anormale pour tous les patients dont 12 présentaient des lésions nodulaires blanches. Quatre-vingt-huit pour cent avaient une atteinte duodénale et 67% des patients explorés avaient une atteinte sigmoïdienne [76].

Un pseudo-syndrome de Whipple a été rapporté sur une symptomatologie clinique de syndrome de malabsorption et atrophie du grêle [78], [79]. Ce pseudo-syndrome de Whipple se distingue par l'absence d'arthralgies et de dilatation des chylifères velleux du grêle. L'atrophie villositaire se traduit par un amincissement notable des villosités lors de l'opacification [78], [79].

Un cas d'iléite terminale avec signes cliniques et radiologiques simulant une maladie de Crohn a été signalé. Le lavement baryté révélait un sigmoïde normal mais un iléon terminal noduleux, granuleux, ulcéré et rétréci [80].

NYBERG a rapporté un pourcentage élevé (82%) de patients ayant une infection systémique à MAC, présentant de multiples adénopathies mésentériques et rétropéritonéales au scanner [81].

4.3.2. Atteintes hépatiques

L'hépatomégalie et, à un degré moindre, l'ictère, sont fréquents au cours du SIDA. MAC est isolé du parenchyme hépatique avec une fréquence variable

de 19 à 70% des cas [82]. L'élévation des phosphatases alcalines a été corrélée statistiquement à la présence de MAC au niveau du parenchyme hépatique [83].

La ponction hépatique à l'aiguille permet le diagnostic lorsqu'il montre des granulomes contenant des bacilles acido-alcool-résistants, le diagnostic étant confirmé par culture. Les aspects anatomo-pathologiques sont décrits ultérieurement.

4.4. ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Bien que MAC puisse être isolé à partir du liquide céphalo-rachidien, voire du tissu cérébral, il n'a pas été observé d'infiltration du parenchyme cérébral ni de dysfonction clinique spécifique selon SNYDER [84].

Certains auteurs ont rapporté des tableaux de méningo-encéphalites dans un contexte d'infection disséminée avec atteintes des paires crâniennes [16], [85].

4.5. ATTEINTES CUTANÉES

Quelques localisations cutanées ont été décrites, toutes habituelles, à type d'ulcérations chroniques, de macules hémorragiques, d'adénopathies fistulisées, de formations abcédées au contact d'un nodule de maladie de Kaposi ou d'érosions superficielles péri-anales [21], [86], [87]. Nous avons eu à observer un tel cas dans notre propre service.

4.6. ATTEINTES DES ORGANES HEMATOPOIÉTIQUES

L'hépatosplénomégalie, la lymphadénopathie sont fréquemment trouvées chez les patients ayant une infection disséminée à MAC, comme l'attestent les prélèvements in vivo et les études nécropsiques [20], [65], [88]. L'étude des résultats des examens biologiques réalisés dans les 2 mois précédant le décès de patients avec ou sans infection à MAC a révélé une réduction significative du taux d'hémoglobine et du nombre des leucocytes, des lymphocytes et des lymphocytes CD4⁺/mm³ chez les patients ayant une infection à MAC [20].

5. METHODE DIAGNOSTIQUE DES INFECTIONS A MAC AU COURS DU SIDA

5.1. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

5.1.1. Examens biologiques non spécifiques

5.1.1.1. Les données de l'hémogramme

Plusieurs auteurs [3], [20], [22], [89] ont mis en évidence une anémie sévère chez les malades atteints d'infection disséminée à MAC, nécessitant souvent de multiples transfusions [3], [22], [89].

SATHE *et al.* ont cherché, en 1990, à préciser l'étiologie de cette anémie [90]. Plusieurs causes possibles ont été écartées. Ainsi, la destruction périphérique des hématies, les carences martiales ou vitaminiques, un déficit en érythropoïétine, la toxicité de certains médicaments (la zidovudine notamment), ne sont pas considérées comme la ou les causes principales de cette anémie. D'autres hypothèses sont avancées. L'anémie serait d'origine centrale et peut-être due à une perturbation des fonctions des monocytes-macrophages, qui ont un rôle immuno-régulateur de l'hématopoïèse normale comme l'ont montré SASSA *et al.*, en 1983 [91]. Les observations de GARDNER *et al.*, qui avaient constaté une hypoplasie de la lignée rouge médullaire particulièrement fréquente chez les patients infectés par MAC, vont dans le même sens [89]. Enfin, il est possible que certains agents infectieux, tels que les parvovirus ou le cytomégalovirus, qui ont un tropisme connu pour les cellules de la lignée érythroblastique, participent à l'atteinte des cellules rouges [90].

Par ailleurs, l'anémie constituerait un facteur pronostic négatif au cours de l'infection disséminée par MAC chez le sidéens [90]. En effet, la survie moyenne après le diagnostic d'infection par MAC était significativement diminuée chez les patients dont l'hématocrite était inférieur à 25%, par rapport aux patients possédant un hématocrite supérieur à cette valeur seuil (les survies observées étaient respectivement de 118 jours versus 415,2 jours).

Enfin, WALLACE et HANNAH [20] ont d'autre part observé une thrombopénie plus fréquente par rapport aux patients non infectés, mais qui n'a pas été confirmée par les études ultérieures [90].

5.1.1.2. Les autres perturbations biologiques

Elles ont fait l'objet de moins d'investigations. Il s'agit surtout de perturbations du bilan hépatique. En particulier, HAVLIK *et al.* ont montré qu'une élévation des phosphatases alcalines, était significativement associée à l'isolement de MAC dans les hémocultures [3]. SCHNEIDERMAN *et al.* ont effectué des ponctions-biopsies hépatiques chez les patients sidéens présentant un bilan hépatique perturbé, avec élévation des phosphatases alcalines mais aussi des transaminases. MAC a été l'agent le plus souvent isolé du parenchyme hépatique (30% des cas) [83].

YOUNG souligne également que des anomalies biologiques hépatiques, bien que manquant de spécificité, comme les signes cliniques, doivent inciter à rechercher une infection par MAC [64].

5.1.2. Examens biologiques spécifiques

5.1.2.1. Examen direct : Isolement de MAC

Le diagnostic d'une infection à MAC, devant des signes cliniques évocateurs, repose sur l'isolement du micro-organisme. MAC peut être cultivé à partir du sang, des selles, des urines, des sécrétions respiratoires, du liquide broncho-alvéolaire, de la rate, du cerveau, de la moelle osseuse, de la paroi intestinale, ou de multiples biopsies d'organes [47], [63], [64], [66], [91], [93]. La fréquence de la dissémination hématogène souligne l'intérêt des hémocultures dont le rendement est intéressant mais variable, 80% [20], 51% [94].

La culture sur milieu de Löwenstein-Jensen est lente et sa rentabilité peut être améliorée, pour les prélèvements sanguins par l'utilisation d'un container spécial de type Isolator. La centrifugation du prélèvement permet de concentrer les bactéries avant la culture améliorant la sensibilité et le délai de réponse. Une culture en milieu liquide de type Bactec s'avère plus rapide [95]. Elle est basée sur la mesure du carbone¹⁴ libéré par la croissance des mycobactéries sur milieu liquide. Elle permet de raccourcir le délai de détection de 18 à 8 jours en cas de prélèvement direct positif et de 26 à 14 jours s'il est négatif. Elle permet en outre l'obtention d'un antibiogramme après une semaine d'isolement. Cette méthode

nécessite la manipulation de substances radioactives et n'est donc pas applicable dans tous les laboratoires.

L'identification des souches est aisée mais la différenciation entre *M. avium* et *M. intracellulare* est plus complexe. Des kits de biologie moléculaire sont disponibles dans le commerce et permettent par hybridation portant sur l'ARN ribosomal ou l'ADN, d'identifier une souche en moins d'une heure. Ces techniques ne peuvent s'appliquer que si la quantité de bactérie est suffisante, en pratique sur des cultures positives, voire sur un prélèvement d'examen direct positif. Leur intérêt est de permettre une identification rapide d'espèce, soit, en pratique, de différencier *Mycobacterium tuberculosis* des mycobactéries atypiques. La limite de ces méthodes est de ne pas différencier les clones quand l'infection est polyclonale. Pour une étude épidémiologique, il paraît plus souhaitable d'utiliser une technique de champ pulsé ou une méthode similaire [96]. En France, la majorité des infections à MAC (95%) est monoclonale, y compris chez les patients rechutant après traitement [97].

La valeur prédictive d'une hémoculture positive à MAC est élevée : il faut néanmoins savoir que des bactériémies transitoires sans traduction clinique ont été décrites [98].

5.1.2.2. Examen indirect : Diagnostic immunologique

Bien qu'il ait été démontré que des taux significatifs d'anticorps anti-MAC, dirigés contre des antigènes protéiques et glycopeptido-lipidiques, apparaissent chez des malades non sidéens atteints d'infections à MAC [99], [100], de nombreuses difficultés subsistent dans la mise au point d'un sérodiagnostic, en particulier chez le patient atteint d'infection par le VIH.

Qu'il s'agisse de tests ELISA ou d'autre nature, la sensibilité des techniques reste faible en raison de la variabilité de la réponse immunitaire observable chez le sidéen, vis à vis des antigènes du complexe MAC [101]. Des problèmes de spécificité sont également rencontrés, d'une part en raison de la possibilité d'observer des anticorps anti-MAC chez des sujets parfaitement sains [102] et d'autre part, à cause de phénomènes de réactivité croisée entre les différentes espèces mycobactériennes [103]. Cependant, MORRIS *et al.*, utilisant la technologie des antigènes recombinants, ont montré que 90% des sérums de patients atteints d'infections par MAC, sidéens ou non, reconnaissent ce type d'antigènes, contre 25% de témoins sains [101] relançant l'intérêt des recherches dans cette direction, bien qu'aucune technique ne soit, à l'heure actuelle, utilisable en routine.

D'autre part, la purification et la caractérisation récente des antigènes du complexe MAC, permettent d'espérer le développement de tests cutanés spécifiques de MAC, sur un principe similaire à celui de l'utilisation de l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine [104], en dépit de la fréquence des réactions non spécifiques induites par ces préparations [105]. Les capacités de ces tests sont néanmoins limitées par l'anergie fréquemment observée en phase terminale du SIDA vis à vis des tests cutanés [104].

5.2. APPORT DES EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

La discordance entre la quantité et la fréquence avec laquelle MAC peut être isolé des différents tissus, et l'absence de lésions histologiques caractéristiques de l'infection à MAC au cours du SIDA, est notée in vivo et au niveau des prélèvements post-mortem. Au niveau ganglionnaire, la présence de MAC se manifeste par de nombreux espaces allongés, intra-histiocytaires, ne prenant pas la coloration (DiffQuick®) [17].

Contrairement aux granulomes caséux, avec réaction giganto-cellulaire, classiquement observés au cours des infections à mycobactéries, les coupes histologiques ne révèlent que des amas d'histiocytes spumeux avec, soit une réaction inflammatoire modérée, soit inconstamment des granulomes incomplètement formés. Ceci souligne l'intérêt des colorations spéciales qui révèlent de très nombreux bacilles acido-alcool-résistants à l'intérieur du cytoplasme histiocyttaire. Ces aspects sont décrits au niveau pulmonaire, intestinal, hépatique, splénique, médullaire et certains auteurs établissent une analogie avec les aspects observés au cours de la lèpre [20], [47], [72], [74], [80], [88], [106], [107].

5.3. APPORT DES EXAMENS RADIOLOGIQUES

Ces examens ont un intérêt limité. La valeur diagnostique de deux d'entre eux a cependant été évaluée : il s'agit de la radiographie pulmonaire standard et de la tomодensitométrie abdominale.

5.3.1. Le cliché pulmonaire standard

Il n'existe pas de signe spécifique de l'infection à MAC et les aspects radiologiques décrits sont nombreux et associent diversement : syndrome interstitiel diffus, infiltrats alvéolaires bilatéraux diffus, infiltrats nodulaire, adénopathies médiastinales aussi bien qu'un aspect radiologique normal [20], [70], [71], [108].

Récemment, BAROFSKY *et al.* ont recherché, à partir d'une étude rétrospective, des signes radiologiques évocateurs de l'infection par MAC. Ils ont constaté une fois de plus l'absence de signe spécifique mais, en outre, ils ont observé que chez aucun patient sidéen la radiographie pulmonaire n'avait permis d'évoquer le diagnostic avant la connaissance de la positivité des hémocultures [109].

5.3.2. La tomодensitométrie abdominale

C'est surtout à partir des travaux de NYBERG *et al.* qu'a pu être démontré l'intérêt de cet examen pour le diagnostic d'infection disséminée par MAC. Ces auteurs ont en effet observé que dans 82% des cas, de volumineuses et nombreuses adénopathies, en situation rétropéritonéale et/ou mésentérique, pouvaient être repérées et éventuellement biopsiées à l'aiguille fine, lors de l'examen tomодensitométrique [81]. La ponction des ganglions permet le diagnostic différentiel (lymphome, sarcome de Kaposi) et la mise en culture à la recherche de MAC [110].

6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES INFECTIONS DISSEMINÉES A MAC [37]

6.1. TRAITEMENT CURATIF DES INFECTIONS A MAC

Plusieurs essais thérapeutiques ont porté sur le traitement curatif des infections à MAC. Leurs résultats sont résumés dans le tableau n°1.2.

Tableau n°1.2. : Résultats des principaux essais curatifs des infections à MAC au cours du SIDA [37].

Essais	Traitements		P
SHAFRAN	CIPRO(1,5g/j) RIF(600mg/j) EMB(15mg/kg/j) CLO(100mg/j)	CLA(2g/j) RIF(600mg/j) EMB(15mg/kg/j)	
N	90	97	
Négativisation des hémocultures à M3 (%)	26 (29)	67 (69)	<0,01
Rechutes	-	-	-
Souches Cla-R	-	-	-
Délai médian de survie (mois)	5,2	8,7	<0,01
MAY	CLA (2g/j puis 1g/j) CLO (200mg/j puis 100mg/j)	CLA (2g/j puis 1g/j) RBT (450mg/j) EMB (15mg/kg/j)	
N	67	67	
Négativisation des hémocultures à M2 (%)	31/59 (52)	36/59 (61)	NS
Rechutes de M2 à M6	22	6	0,001
Souches Cla-R	21	2	0,0001
CHAISSON	CLA EMB	CLA EMB CLO	
n	55	51	
Négativisation des hémocultures (%)	65	54	NS
Rechutes (%)	16	23	NS
Souches Cla-R	1	1	NS
Délai médian de survie (mois)	>12	6,1	0,014
DUBE	CLA (2g/j) CLO (100mg/j)	CLA (2g/j) CLO (100mg/j) EMB (800mg/j)	
n	46	49	
Négativisation des hémocultures à M3 (%)	14/21 (67)	24/31 (77)	<0,05
Rechutes à M6 (%)	22	5	0,003
Souches Cla-R : délai médian de survenue (mois)	4	7	0,003
Délai médian de survie (mois)	9,1	7,3	NS

Légende : CIPRO: ciprofloxacine, RIF: rifampicine, EM : éthambutol,
CLO : clofazimine, CLA: clarithromycine, RBT: rifabutine. Souche Cla-R : souche clarithromycine résistante.

Ainsi en 1996, SHAFRAN *et al.* [111] ont mis en évidence chez 187 patients, que la trithérapie par clarithromycine, rifabutine et éthambutol a une efficacité bactériologique supérieure à la quadrithérapie par ciprofloxacine, rifampicine, éthambutol et clofazimine, et qu'elle permet de plus un gain médian de survie de 3 mois.

MAY *et al.* [112] montrent à partir d'une étude incluant 144 patients, d'une part l'absence de bénéfice bactériologique de la bithérapie clarithromycine-clofazimine et, d'autre part l'efficacité bactériologique supérieure de la trithérapie clarithromycine-rifabutine-éthambutol. Cette triple association était en 1997, le seul schéma thérapeutique à avoir montré un bénéfice bactériologique. De plus, elle permet de réduire le risque de voir apparaître des mutants résistants à la clarithromycine après rechute.

DUBE *et al.* [113] ont quant à eux mis en évidence, à partir d'un effectif de 95 patients, la supériorité bactériologique de la trithérapie clarithromycine-éthambutol-clofazimine par rapport à la bithérapie clarithromycine-clofazimine sur la négativation des hémocultures à 3 mois de traitement, sur l'incidence des rechutes bactériologiques à 6 mois, ainsi que sur le délai médian de survenue de mutants résistants.

Dans un essai incluant 106 patients, CHAISSON [114] ne montre pas de différence significative en matière d'efficacité bactériologique (négativation des hémocultures et apparition de rechutes) d'une trithérapie clarithromycine-éthambutol-clofazimine sur une bithérapie clarithromycine-éthambutol, alors que la survie est significativement améliorée chez les patients sous bithérapie. Les deux groupes diffèrent cependant à l'inclusion en ce qui concerne la numération des mycobactéries, puisqu'elle était de 152 CFU/ml dans le groupe bithérapie versus 1907 CFU/ml dans le groupe trithérapie, ce qui trouble l'interprétation de la surmortalité dans le groupe trithérapie.

De ces trois études, il ressort que l'association de la rifabutine et de l'éthambutol à la clarithromycine semble la plus efficace et que la clofazimine n'apporte aucun bénéfice dans le traitement des infections à MAC, voire même qu'elle en augmente la mortalité [114].

Plus récemment une étude de BENSON [115] confirme la supériorité de la triple association clarithromycine-éthambutol-rifabutine proposée par MAY [112] par rapport aux deux autres bithérapies (clarithromycine-éthambutol et clarithromycine-rifabutine) en terme de rapidité d'amélioration bactériologique, clinique et de survie. De plus cette étude montre qu'aucun effet secondaire n'est observé dans le groupe clarithromycine-éthambutol contre 6,3% dans le groupe clarithromycine-rifabutine et 11,1% dans le groupe clarithromycine-éthambutol-

rifabutine. Elle montre par ailleurs que c'est dans le groupe clarithromycine-rifabutine que sont observés le plus d'arrêts de traitement et de rechutes (tableau n°1.3.).

Au vu de ces résultats, le traitement curatif actuel, proposé lors de la 6^{ième} Conférence de Chicago de 1999, devrait associer la clarithromycine, l'éthambutol et la rifabutine. Toutefois en traitement de relais, le maintien de rifabutine paraît peu justifier [115].

Tableau n°1.3. : Résultats des principaux essais thérapeutiques curatifs dans l'infection à MAC selon BENSON [115].

A 12 semaines	Réponse bactériologique (%)	Réponse bactériologique et clinique (%)	Taux de rechute (%)
clarithromycine – éthambutol (1g/j-15mg/kg/j) n=53	40	26	7
clarithromycine – rifabutine (1g/j-450mg/j) n=50	42	26	24
clarithromycine - rifabutine – éthambutol (1g/j-450mg/j-15mg/kg/j) n=57	51	30	6
P	NS	NS	

La survie à 40 semaines est significativement meilleure avec la trithérapie ($p < 0,02$ versus clarithromycine+éthambutol et $p < 0,03$ versus clarithromycine+rifabutine).

6.2. PROPHYLAXIE PRIMAIRE

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont démontré l'efficacité de la clarithromycine, de l'azithromycine et de la rifabutine dans la prévention des infections à MAC. Leurs résultats sont résumés dans le tableau n°1.4.

6.2.1. Prévention par rifabutine

Les premiers essais de prophylaxie primaire ont été réalisés avec la rifabutine. En 1993, NIGHTINGALE *et al.* [116] montrent que chez les patients atteints du SIDA et présentant moins de 200 lymphocytes CD4+/mm³, la rifabutine est efficace dans la prévention des infections à MAC à la dose de 300mg par jour. Par ailleurs, MOORE *et al.* démontrent en 1995, qu'elle augmente la survie des patients [117].

En 1996, la rifabutine est en France, la seule molécule ayant l' AMM dans cette indication de prophylaxie primaire des infections à MAC chez les sujets infectés par le VIH et ayant moins de 100 lymphocytes CD4+/mm³.

6.2.2. Prévention par macrolides

En 1996, PIERCE *et al.* montrent également que la clarithromycine utilisée en monothérapie est efficace pour la prévention des infections à MAC chez les sujets atteints du SIDA et présentant un taux de lymphocytes CD4+/mm³ inférieur à 100 et permet également de diminué le taux de mortalité. Mais l'émergence de mutants résistants à la clarithromycine reste un problème (11 souches sur 19) [118].

Enfin la même année, HOLDFIELD *et al.* [119] mettent en évidence l'efficacité de l'azithromycine en une prise hebdomadaire. Cependant, avec cette dernière molécule, il n'est pas observé de gain de survie.

Essais	Traitements			P
NIGHTINGALE	RBT (300mg/j)		Placebo	
n	566		580	
Moyenne CD4/mm3 à l'inclusion	63		55	
Infection à MAC (%)	48 (8,5)		102 (17,6)	<0,001
Décès durant l'étude	200 (35)		226 (40)	NS
PIERCE	CLA (1g/j)		Placebo	
n	341		341	
Moyenne CD4/mm3 à l'inclusion	30		30	
Infection à MAC (%)	19 (6)		53 (16)	<0,001
Décès durant l'étude	107 (32)		137 (41)	-
OLDFIELD	AZI (1200mg/semaine)		Placebo	
n	89		93	
Moyenne CD4/mm3 à l'inclusion	44		44	
Infection à MAC (%)	7/85 (8,2)		20/86 (23,3)	<0,002
Décès durant l'étude	13 (15)		11 (12)	NS
HAVLIR	RBT (300mg/j)	AZI (1200mg/semaine)	AZI+RBT *	
n	236	233	224	
Moyenne CD4/mm3 à l'inclusion	38	36	45	-
Infection à MAC (%)	24 (11,8)	18 (8,8)	5 (2,5)	-
Décès durant l'étude	85 (36)	83 (36)	81 (36)	-
BENSON	CLA (1g/j)	RBT (450mg/j)	CLA+RBT **	
n	398	393	389	
Moyenne CD4/mm3 à l'inclusion	27	30	28	
Infection à MAC (%)	35 (9)	59 (15)	26 (7)	-
Décès durant l'étude	167 (42)	167 (42)	168 (43)	-

Tableau 1.4. : Résultats des principaux essais de prévention primaire des infections à MAC au cours de l'infection par le VIH [37].

Légendes : RBT : rifabutine ; CLA : clarithromycine ; AZI : azithromycine. Diminution des doses pour toxicité : * 16% pour RBT, 14% pour AZI et 21% pour AZI+RBT. ** 16% pour CLA, 18% pour RBT et 31% pour CLA+RBT.

6.2.3. Prévention par des associations

• Rifabutine et azithromycine

HAVLIR *et al.* ont comparé la rifabutine à l'azithromycine et à l'association des deux [120]. Les résultats sont en faveur de l'association azithromycine-rifabutine (tableau n°1.4.). Cependant, cette dernière expose avec une plus grande fréquence aux effets secondaires. Aucune résistance n'est apparue ni dans le groupe rifabutine, ni dans le groupe de l'association des deux antibiotiques. Une résistance à l'azithromycine et à la clarithromycine a été observée dans 11% des souches isolées sous traitement, soit 1% de l'ensemble des patients recevant l'azithromycine seule.

• Rifabutine et clarithromycine.

BENSON *et al.* ont comparé la clarithromycine à la rifabutine et à l'association clarithromycine-rifabutine [121]. Ici aussi, les résultats sont en faveur de cette association plutôt qu'une monothérapie. La différence entre le groupe clarithromycine plus rifabutine et le groupe clarithromycine seule n'est pas significative, mais l'association est beaucoup plus toxique (25 uvéites observées dans ce dernier groupe, 2 dans le groupe clarithromycine et 5 dans le groupe rifabutine).

Une résistance à la clarithromycine est observée dans 29% des souches isolées chez les malades traités par clarithromycine seule et dans 25% des souches isolées chez les malades traités par l'association rifabutine et clarithromycine.

6.2.4. Indications de la prophylaxie primaire

Les recommandations pour la prévention des infections à MAC [122], [123] concernent les patients dont le taux de lymphocytes CD4+/mm³ est "bas", en dessous de 100. La prévention doit être poursuivie à vie ou jusqu'à la survenue d'une infection à MAC.

La prophylaxie (clarithromycine ou azithromycine ou rifabutine) pourrait être proposée aux patients dont le taux de lymphocytes CD4+/mm³ est compris entre 75 et 50. En dessous de 25/mm³, la mise en route d'un traitement préventif par une monothérapie se discute dans la mesure où l'on n'est pas certain qu'il n'existe pas une colonisation de l'organisme par une mycobactérie. Dans ce cas le traitement préventif pourrait être insuffisant pour éradiquer ces mycobactéries, mais suffisant pour sélectionner des mutants résistants.

La bithérapie reste hypothétique en raison d'une part des interactions médicamenteuses notamment avec les antiprotéases, et d'autre part du nombre de comprimés qui vient s'ajouter au traitement antirétroviral et prophylactique des autres infections opportunistes. Enfin, la bithérapie entraîne un surcoût dans la prise en charge de l'infection à VIH. Cependant étant plus efficace que la monothérapie, elle pourrait être proposée lorsque le taux de lymphocytes CD4+/mm³ est inférieur à 15 [124].

Ces dernières années devant l'augmentation de la survie des malades atteints de SIDA, la prophylaxie des infections à MAC est devenue une nécessité. Néanmoins, se pose le problème de la toxicité des traitements et des interactions médicamenteuses avec d'autres produits, notamment antirétroviraux, mais également prophylactiques des autres infections opportunistes, très souvent prescrits à ce stade de l'évolution de la maladie. Aussi, cette polymédication peut conduire à la non observance ou à la compliance irrégulière au traitement, avec les risques d'échec et de sélection de mutants résistants.

ETUDE PERSONNELLE

1. OBJECTIF DE L'ETUDE

Depuis l'introduction des trithérapies antirétrovirales en France, l'incidence des infections à mycobactéries atypiques chez les patients infectés par le VIH a régressé au même titre que celles des autres infections opportunistes sans pour autant totalement disparaître [14], [125].

Quelques publications font état de présentations cliniques inhabituelles avec en particulier, des formes localisées (ostéomyélite, arthrite, adénopathies médiastinales) [4], [5], [6]. De plus, grâce au bénéfice viro-immunologique engendré par la trithérapie, le risque de rechute serait moindre et la survie de ces patients semble améliorée [7], [8]. Chez quelques patients, la prophylaxie secondaire a même été interrompue sans rechute ultérieure [126]. Mais nous ne disposons actuellement d'aucune série clinique importante décrivant le mode de présentation, la survenue en fonction du bilan immunovirologique, le délai suivant la mise en route de la trithérapie de l'apparition de telles infections, l'évolution ultérieure, les modalités de la prise en charge thérapeutique de ces infections.

Aussi, l'objectif de cette étude a été de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution des infections à MAC survenant chez des patients infectés par le VIH et bénéficiant ou non d'une thérapie antirétrovirale depuis l'introduction en 1996, des antiprotéases en France.

2. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une enquête nationale, multicentrique et rétrospective, réalisée dans le cadre du GETIM (Groupe d'Etude des Infections à Mycobactéries). Les cas recueillis portent sur la période allant du 1^{er} juillet 1996, date de la généralisation de la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales en France, jusqu'au 31 décembre 1998.

Les critères d'inclusion des cas étaient définis de la façon suivante : ces derniers, séropositifs pour le VIH, devaient avoir une infection à mycobactéries atypiques confirmée par l'identification d'une souche à partir d'un foyer fermé (sang, moelle, foie, adénopathies...) entre juillet 1996 et décembre 1998, qu'il s'agisse d'un 1^{er} isolement ou d'une rechute.

Un questionnaire a été élaboré par le Professeur MAY et le Docteur RABAUD. Il comporte différentes parties (cf. Questionnaire en annexe) :

- La première concerne le patient et précise entre autre : son sexe, sa date de naissance, la date de découverte de sa séropositivité, le mode de transmission du VIH, la date et le type du 1^{er} traitement antiviral, ainsi que la date de la 1^{ère} trithérapie.

- La deuxième porte sur l'infection à mycobactérie atypique et précise le traitement antiviral dont bénéficiait le patient au cours de celle-ci, la symptomatologie clinique, les images scannographiques, la date et le site d'isolement de la souche ainsi que sa sensibilité à la clarithromycine. De plus, elle précise le traitement de 1^{ère} et 2^{ème} intentions, puis, l'évolution de l'infection sous ces traitements.

- Enfin, la troisième apporte des informations sur le traitement mis en œuvre au cours du 1^{er} isolement dans le cas où l'épisode rapporté est une rechute.

Ce questionnaire a été adressé à 104 services répartis sur la métropole et la Guadeloupe. Trente quatre services ont répondu. Parmi ceux-ci, il y en avait 29 qui ont pris en charge des cas d'infections à MAC, la spécialité de ces derniers étant aussi variée que la maladie infectieuse et tropicale, l'hématologie, la médecine interne, la réanimation, la pneumologie, la dermatologie ou l'immunologie. (Tableau n°2.1.). Ce sont les services de maladie infectieuse et tropicale qui rapportent le plus de cas d'infections à *Mycobacterium avium* avec 69,7% des cas, suivis par les services de médecine interne avec 24% des cas, puis les services d'hématologie avec 3,5% et enfin les services de pneumologie avec moins de 2% des cas.

Les données ont été recueillies anonymement par les médecins des services, à partir des dossiers cliniques et colligées sur ce questionnaire qui nous était renvoyé. En cas de difficultés, un responsable régional s'est déplacé et en accord avec le service, a participé au recueil des données. Si cela n'était pas possible, nous nous sommes nous même déplacés pour récupérer les informations manquantes.

Au total, 188 cas ont été recensés. Seuls 144 cas ont pu être exploités. Les critères d'exclusion des 44 cas non retenus sont les suivants : fiches insuffisamment complétées (n=18), date d'isolement de MAC en dehors de la période étudiée (n=9), infections autres qu'à MAC (n=3). De plus, les cas avec localisation de l'infection à MAC uniquement digestive, pulmonaire sans signes cliniques, ou encore sans traitement anti MAC ou ne s'accompagnant pas de guérison (n=14) n'ont pas été retenus pour notre étude.

Tableau n°2.1. : Nombre de cas par service inclus dans l'étude.

Ville	Hôpital	Service	
AIX EN PROVENCE	C.H.G.	Hématologie	2
AMIENS	Hôpital Sud - DHJ	Maladies Infectieuses	2
AVIGNON	Hôpital H. Duffaut	Hémato Médecine Interne	3
BORDEAUX	Institut René Labusquière	Médecine Tropicale	2
CAEN	CHU Côte de Nacre	Maladies Infectieuses et Réa	6
COLOMBES	Hôpital Louis Mourier	Médecine Interne	3
CRETEIL	Hôpital Henri Mondor	Immunologie Clinique	2
GRENOBLE	CHU Albert Michallon	Maladies Infectieuses 3B	2
KREMLIN BICETRE	Hôpital Bicêtre	Médecine Interne	4
LIMOGES	CHU Dupuytren	Maladies Infectieuses	2
NANCY	Hôpital Brabois	Maladies Infectieuses	1
NANTES	Hôtel Dieu	Maladies Infectieuses	15
NICE	Hôpital de l'Archet	Maladies Infectieuses	3
PARIS	Hôpital St Antoine	Maladies Infectieuses	10
PARIS 10	Hôpital Saint Louis	Maladies Infectieuses	4
PARIS 13	Hôpital Pitié Salpêtrière	Maladies Infectieuses	13
PARIS 18	Hôpital Bichat Claude Bernard	Médecine Interne	1
PARIS 18	Hôpital Bichat Claude Bernard	Maladies Infectieuses	5
PARIS 20	Hôpital Tenon	Pneumologie	2
POINTE A PITRE - GUADELOUPE	CHRU	Maladies Infectieuses	7
RENNES	CHU Pontchaillou	Maladies Infectieuses	2
ROUEN	Hôpital Charles Nicolle	Maladies Infectieuses	9
STRASBOURG	Hôpitaux Universitaires	Clinique Médicale	1
TOULOUSE	Hôpital Purpan	Médecine Interne A	27
TOURS	Hôpital Bretonneau	Maladies Infectieuses	3
VILLEJUIF	Hôpital Paul Brousse	Maladies Infectieuses	13
TOTAL			144

En effet, ces cas pouvait prêter à confusion avec un portage chronique ou asymptomatique ou une infection autre qu'à MAC.

Le traitement et l'analyse des données a été effectués d'une part par le Dr Christian RABAUD du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHRU de Nancy à l'aide des logiciels EPI-INFO6 et d'autre part, par l'INSERM SC4.

Les analyses ont tout d'abord été effectuées en univariée, au risque de première espèce $\alpha=0,05$.

La comparaison entre deux variables qualitatives est effectuée à l'aide d'un test du Khi2.

La comparaison entre une variable qualitative et une variable quantitative utilise :

l'analyse de variance si les variables ont une distribution normale
le test de Kruskal Wallis si les variables n'ont pas une distribution normale.

Le coefficient de corrélation des rangs de Spearman est utilisé pour la comparaison de deux variables quantitatives non distribuées normalement.

Dans un second temps, pour tester les différentes variables (groupe de patients sidéens suivant leur traitement, localisation de l'infection à MAC, ...), une analyse en multivariée utilisant la régression logistique pas à pas ascendant est réalisée. Les variables incluses dans le modèle sont celles pour lesquelles un taux de significativité $p<0,20$ a pu être mis en évidence lors des analyses en univariée.

3. RESULTATS

3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE

Pour plus de clarté dans la lecture des résultats de cette étude, nous rendrons compte dans un premier temps des résultats concernant les caractéristiques de la population étudiée, puis des résultats concernant l'infection à MAC proprement dite, et enfin ceux concernant le traitement curatif de première intention mise en œuvre.

3.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

3.1.1.1. Résultats généraux

Les caractéristiques des patients des 144 cas inclus dans l'étude sont résumées dans le tableau n°2.2. Elles ne tiennent pas compte du fait qu'il s'agisse d'un premier isolement ou d'une rechute.

Répartition par sexe

77,1% des patients étudiés sont des hommes, 22,9% sont des femmes.

Age

L'âge moyen est de 37,6 ans, avec un écart type de 8,2.

Le diagnostic de SIDA est connu dans 79% des cas lorsqu'il s'agit d'un premier épisode.

Groupe de transmission (figure n°2.1.)

Le groupe de transmission est connu pour 133 cas. Parmi ces 133 cas :

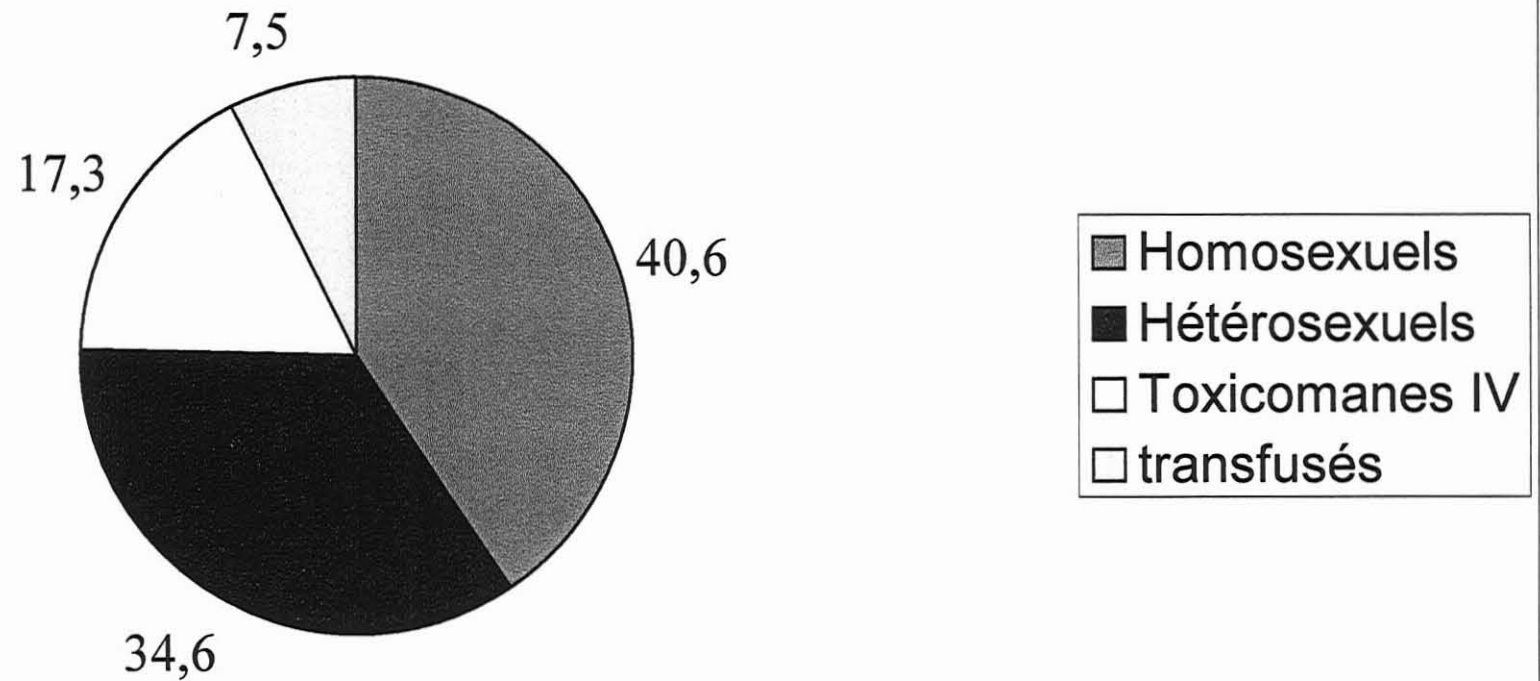
- 40,6% sont des homosexuels.
- 34,6% sont des hétérosexuels.
- 17,3% sont des toxicomanes.
- 7,5% sont des hémophiles ou des patients contaminés suite à une transfusion sanguine.

Tableau n°2.2. : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

	Effectifs renseignés	
Répartition par sexe	144/144	77,1% d'hommes 22,9% de femmes
Age	144/144	Moyenne : 37,6 ($\delta=8,2$) Médiane=36 [33-41] min 22 max 63
SIDA au diagnostic (1 ^{er} épisode)		79%
Groupe de transmission	133/144	Homosexuels : 40,6% Hétérosexuels=34,6% Toxicomanes IV=17,3% Transfusés ; hémophiles=7,5%
Taux de CD4/mm ³	125/144	Moyenne=65 ($\delta=112$) Médiane=20 [8-64] min=0 ; max=702 70%<50/mm ³ 81%<100/mm ³ 91%<200/mm ³
Charge virale	103/144	Médiane=131000 [4800-750000] min<500 ; max>750000 indétectable=15% (seuil 500 copies/ml)
Ttt actif en cours	36/107 (25%)	
prophylaxie (1 ^{er} épisode)	16/97 (14%), (rifab=81%)	
ttt d'entretien (rechute)	20/30 (67%) clarit=70% ; rifab=55%	

Légende : δ =écart-type ; rifab=rifabutine ; clarit=clarithromycine

Figure n°2.1. : Groupe de transmission de la population étudiée en pourcentage,



Taux de lymphocytes CD4+/mm³ au moment du diagnostic de MAC (figure n°2.2.)

Ce taux est connu pour 125 cas. Le taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ est de 65 avec un écart type de 112 témoignant d'une grande variabilité interindividuelle. Soixante-dix pour cent des patients ont un taux inférieur à 50 lymphocytes CD4+/mm³, 81% inférieur à 100 lymphocytes CD4+/mm³, et 91% inférieur à 200 lymphocytes CD4+/mm³. Ces résultats témoignent de la survenue à un stade avancé de la maladie SIDA de l'infection à MAC.

Charge virale au moment du diagnostic d'infection à MAC

Elle est renseignée pour 103 cas. La médiane est de 131000 (IQR 4800-750000). Elle est indétectable pour 15% des cas avec un seuil de 500 copies/ml.

Traitement actif anti MAC dont bénéficiaient les patients au moment du diagnostic d'infection à MAC

Trente-six patients sur 107 cas renseignés (soit 25%) bénéficiaient d'un traitement actif contre MAC au moment de l'isolement du germe. Il s'agissait soit d'un traitement prophylactique (cas des premiers isolements), soit d'un traitement d'entretien instauré au décours d'un premier isolement (cas des rechutes).

Quatorze pour cent des premiers isolements renseignés bénéficiaient d'un traitement prophylactique, avec de la rifabutine dans 81% des cas.

Soixante-sept pour cent des patients ayant présenté une rechute bénéficiaient d'un traitement d'entretien lors du second isolement : 70% d'entre eux prenaient de la clarithromycine et 55% de la rifabutine.

3.1.1.2. Comparaison de trois groupes de patients en fonction du type de traitement antirétroviral dont ils ont bénéficié avant le diagnostic d'infection à MAC

Trois groupes de patients ont été considérés en fonction du type de traitement antirétroviral dont ils bénéficiaient avant l'isolement de MAC (TARV pré MAC) :

- le groupe 1 ne bénéficiant d'aucun traitement antirétroviral.
- le groupe 2 recevait uniquement des inhibiteurs de la transcriptase reverse (1 ou 2) (NRTI).
- le groupe 3 recevait au moins une antiprotéase (IP).

Le tableau n°2.3. résume les caractéristiques de ces 3 groupe de patients.

Figure n°2.2. : Taux moyen de lymphocytes
CD4+/mm3
de la population étudiée

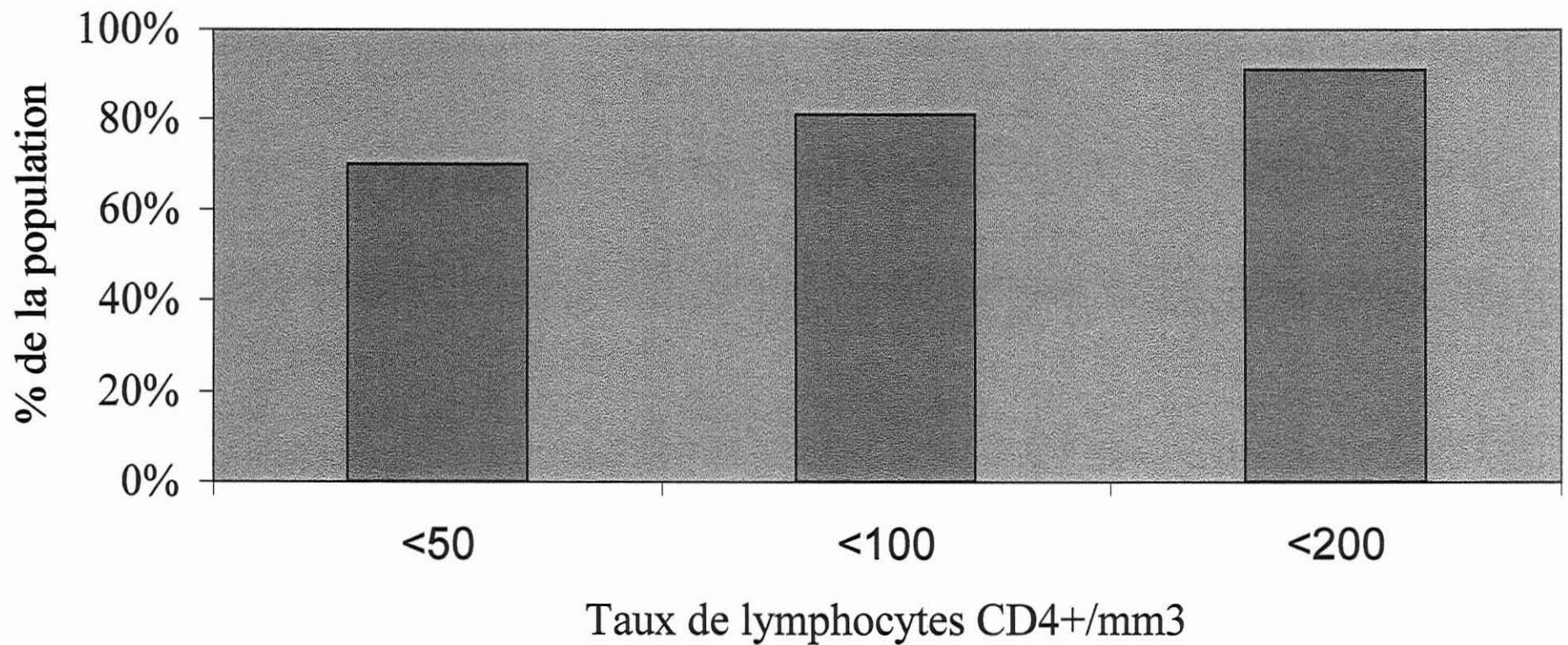


Tableau n°2.3. : Comparaison de 3 groupes de patients en fonction du type de traitement antirétroviral dont ils bénéficiaient au moment du diagnostic d'infection à MAC.

	Groupe 1 (pas de traitement antirétroviral)	Groupe 2 Uniquement NRTI	Groupe 3 Au moins une IP	p
	n=37 (27%)	n=27 (20%)	n=74 (53%)	
Durée du TARV pré-MAC en mois	0	30+-25 ;	25+/-24	
Sexe (homme)	81%	67%	54,7%	NS
Age	39	37	37	NS
Groupe de transmission				
- homosexuels	37,5%	32%	44%	NS
- hétérosexuels	44%	44%	27%	
- toxicomanies IV	12,5%	16%	20%	
- transfusés	6%	8%	9%	
Taux de CD4+/mm ³	39±71 Med 12 [4-40] min 1 max 346	41±60 Med 10,5 [6-59] min 0 max 213	85±136 Med 30 [13-82] min 2 max 702	0.006
Charge virale	Med 350000 [161000-750 000]	Med 100000 [49000-550000]	Med 45000 [570-750000]	0.018
Ttt actif en cours (prophylaxie ou entretien)	8%	23%	31%	0.022
- Prophylaxie (1 ^{er} épisode)	3%	17%	20%	NS
- ttt d'entretien (rechute)	50%	100%	63%	NS

Légende : TARV : traitement antirétroviral avant l'infection à MAC
Med : médiane

Le type de traitement antirétroviral avant l'infection à MAC (TARV pré-MAC) est connu pour 138 cas sur 144 (figure n°2.3.). Parmi ces cas renseignés :

- 27% n'ont pas suivi de TARV pré-MAC.
- 20% ont bénéficié uniquement d'une NRTI.
- 53% ont bénéficié au moins d'une antiprotéase (IP).

Durée moyenne du TARV pré-MAC

Avant le diagnostic d'infection à MAC, la durée moyenne du traitement du groupe 2 est de 30 mois (± 25), alors que celle du groupe 3 est de 25 mois (± 24). Cette durée moyenne présente une grande variabilité interindividuelle, comme en témoignent les écarts types élevés.

Sexe, âge et groupe de transmission

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les 3 groupes en ce qui concerne le sexe, l'âge et le groupe de transmission.

Taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ et charge virale

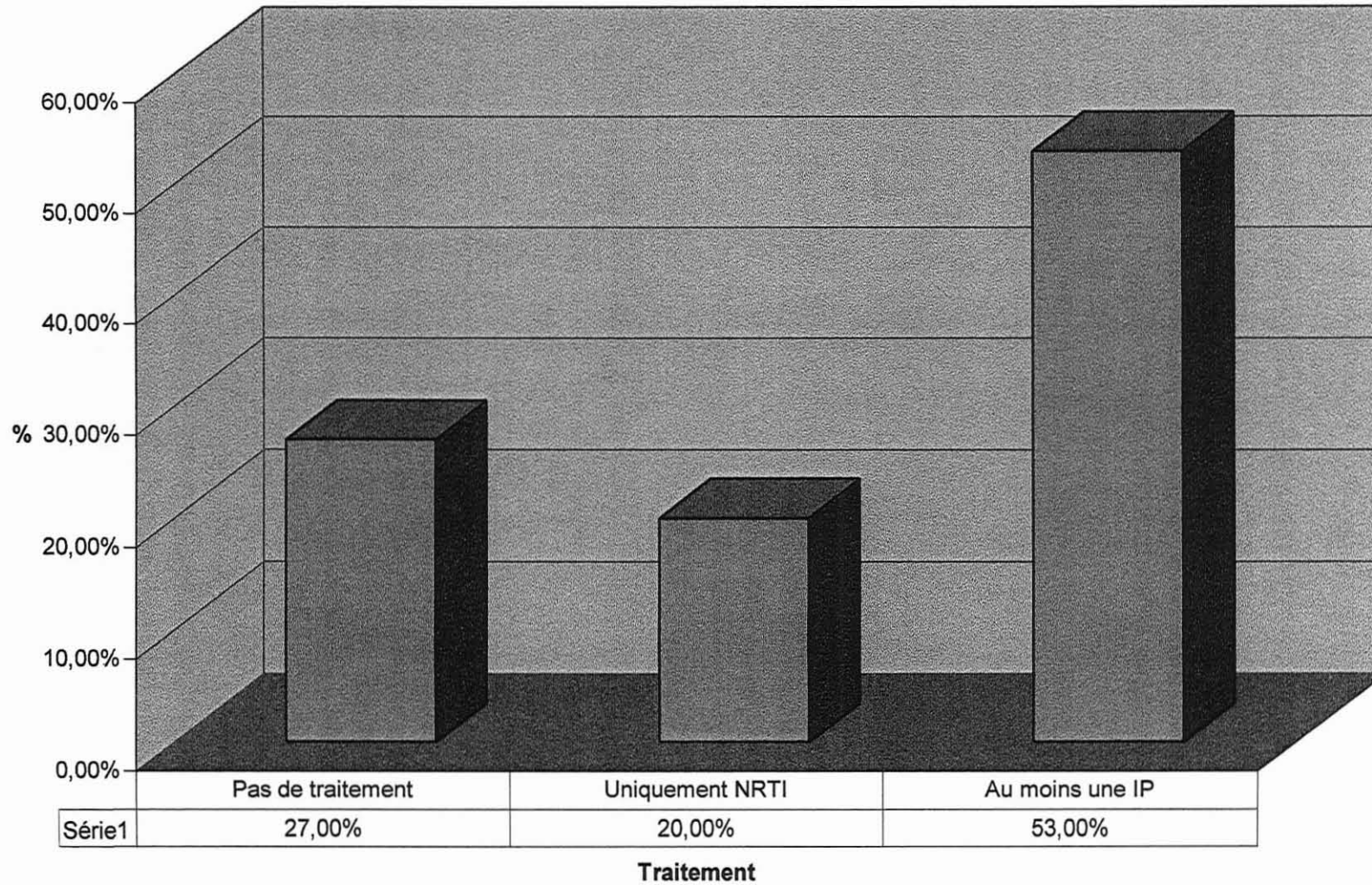
Cependant, il est observé une différence significative entre le taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ des trois groupes considérés. Ainsi, les patients ne suivant pas de TARV pré-MAC ont un taux moyen significativement inférieur à celui des patients bénéficiant d'un TARV pré-MAC. Par ailleurs, les patients ayant bénéficié au moins d'une antiprotéase (groupe 3) ont un taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ significativement supérieur à celui des patients ayant bénéficié uniquement d'une NRTI (groupe 2).

De même, il est observé une différence significative entre la charge virale des 3 groupes considérés. Les patients du groupe 1 ont une charge virale significativement supérieure à celle des patients des deux autres groupes. Par ailleurs, les patients du groupe 2 ont une charge virale significativement supérieure à celle du groupe 3.

Prise d'un traitement prophylactif anti-MAC avant le diagnostic d'infection à MAC

Enfin, il est observé, premiers isollements et rechutes confondus, une différence significative entre les trois groupes concernant la prise d'un traitement actif anti-MAC avant l'isolement du germe. Ainsi, il est mis en évidence que les patients qui bénéficiaient d'un traitement antirétroviral actif pré-MAC (groupe 3), étaient plus nombreux à bénéficier d'un traitement prophylactif (primaire ou secondaire) anti-MAC lors du diagnostic de l'infection recensée au cours de notre étude.

Figure n°2.3. : Type du premier traitement antirétroviral



3.1.2. Caractéristiques de l'infection à MAC

Parmi les 144 infections à MAC étudiées, 114 cas sont des premiers isolements, et 30 sont des rechutes.

3.1.2.1. Résultats généraux

Les résultats suivants (tableau n°2.4.) ne tiennent pas compte du type de TARV pré-MAC, ni du fait qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'une rechute.

Localisation de l'infection

Elle est connue pour 137 cas. Il s'agit d'une infection systémique (isolement du germe dans les hémocultures, ou la moelle ou au moins deux localisations) pour 107 cas, et d'une infection localisée pour les 30 autres cas (isolement dans un seul organe, hors sang et moelle).

La localisation de MAC est le plus souvent le sang (69,3%), suivie par la localisation pulmonaire (32,8%), puis ganglionnaire (13,1%), de la moelle osseuse et du tube digestif (12,4%). La localisation osseuse et hépatique est plus rarement rencontrée (figure n°2.4.).

Sensibilité de la souche à la clarithromycine

Celle-ci est connue pour 87 cas. Il est observé 70 souches sensibles à la clarithromycine contre 17 résistantes. Les souches sensibles à la clarithromycine sont surtout isolées au cours des premiers épisodes d'infection à MAC, alors que les souches résistantes sont surtout observées au cours des rechutes (figure n°2.5.).

Manifestations cliniques

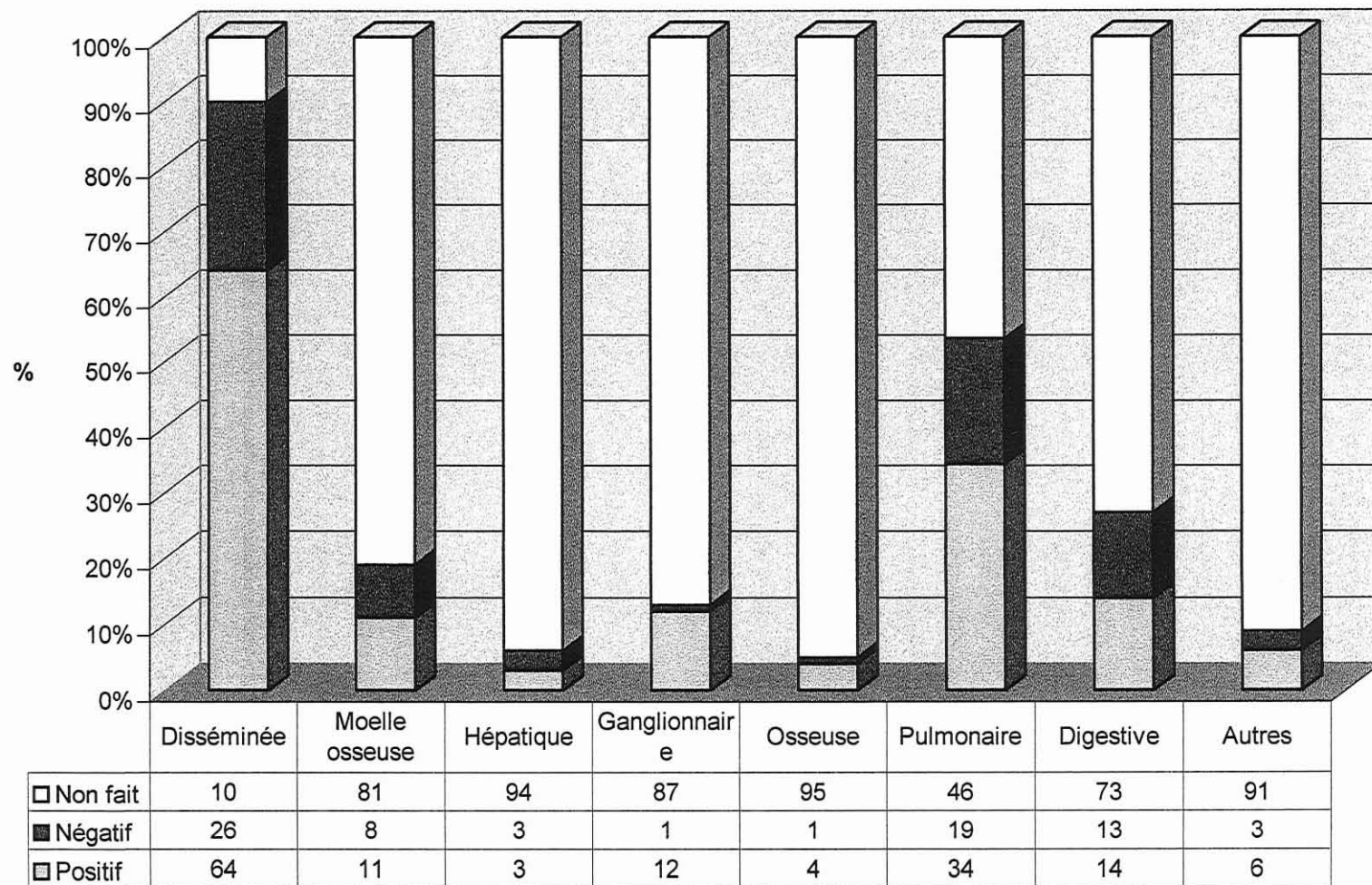
La fièvre est le symptôme le plus fréquemment rencontré au cours de l'infection à MAC (n=100/144), suivi par la perte de poids (n=72/144), la toux (n=51/144), les sueurs (n=38/144), la diarrhée (n=33/144), les adénopathies (n=26/144).

D'autres symptômes cliniques sont décrits pour 47 cas tels que des atteintes cutanées, des oedèmes des membres inférieurs, des crises convulsives, des dyspnées, des splénomégalies, des vomissements, des hépatomégalie (figure n°2.6.).

Tableau n°2.4. : Présentation générale des 144 cas d'infections à MAC

Systemique/ localisée	107/30
Localisation	N=137
- sang	95 (69,3%)
- moelle	17 (12,4%)
- foie	4 (2,9%)
- Gg	18 (13,1%)
- Os	6 (4,37%)
- Poumon	45 (32,8%)
- TD	17 (12,4%)
- Autre	7 (5,1%)
Sensibilité (ClaS/R)	70/17
- 1 ^{er} épisode	63/8
- rechute	10/9
Symptômes	
- fièvre	100
- perte de poids	72
- toux	51
- sueurs	38
- diarrhée	33
- Ganglions	26
- Autres	47
Evolution	
- Guérison	73 (66%)
- Rechute	8 (7%)
- Décès	30 (27%)
- Perdu de vue	28

Figure n°2.4. : Localisation des infections à MAC



Sites de localisation.

Figure n°2.5. : Sensibilité se la souche à la clarithromycine.

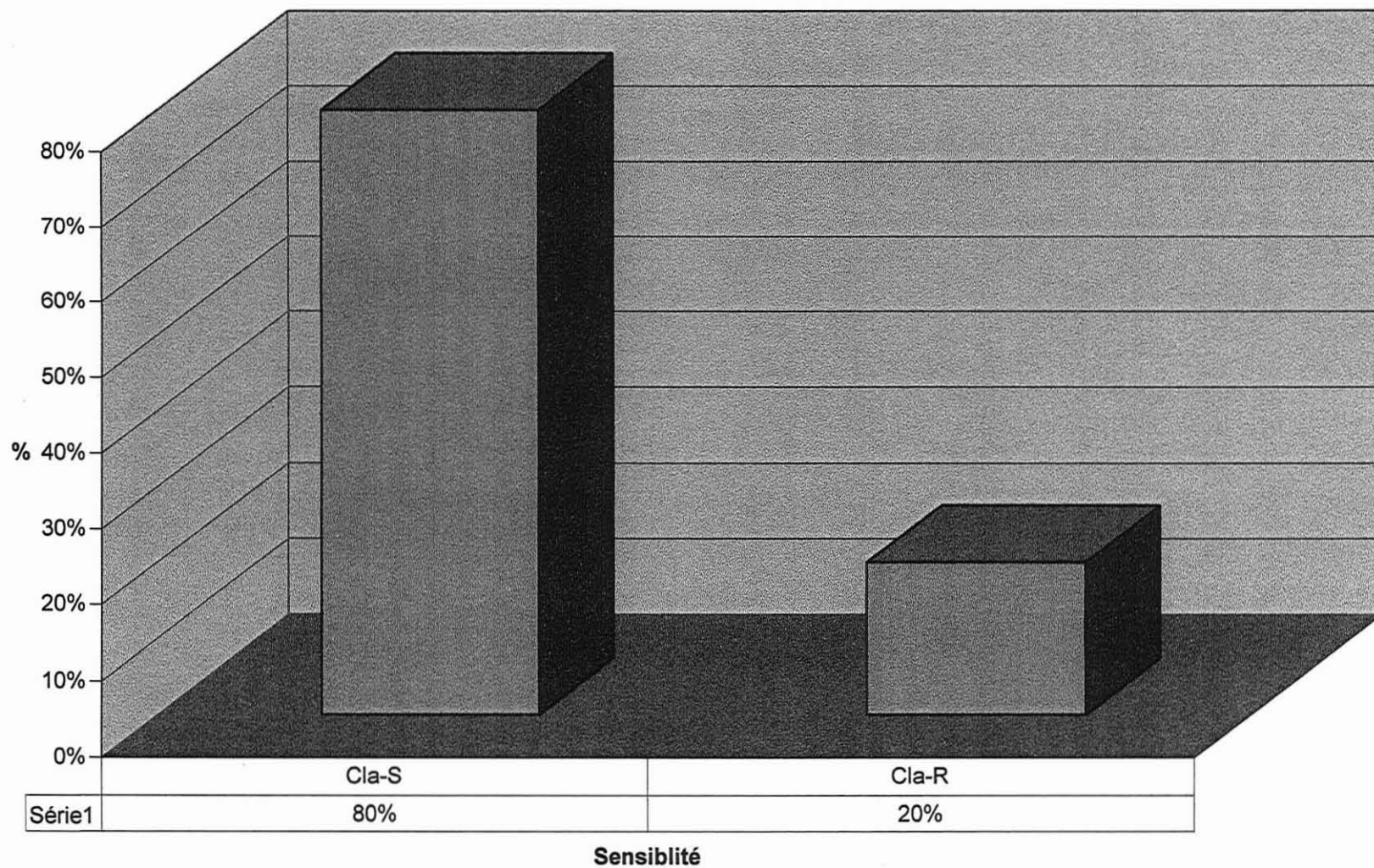
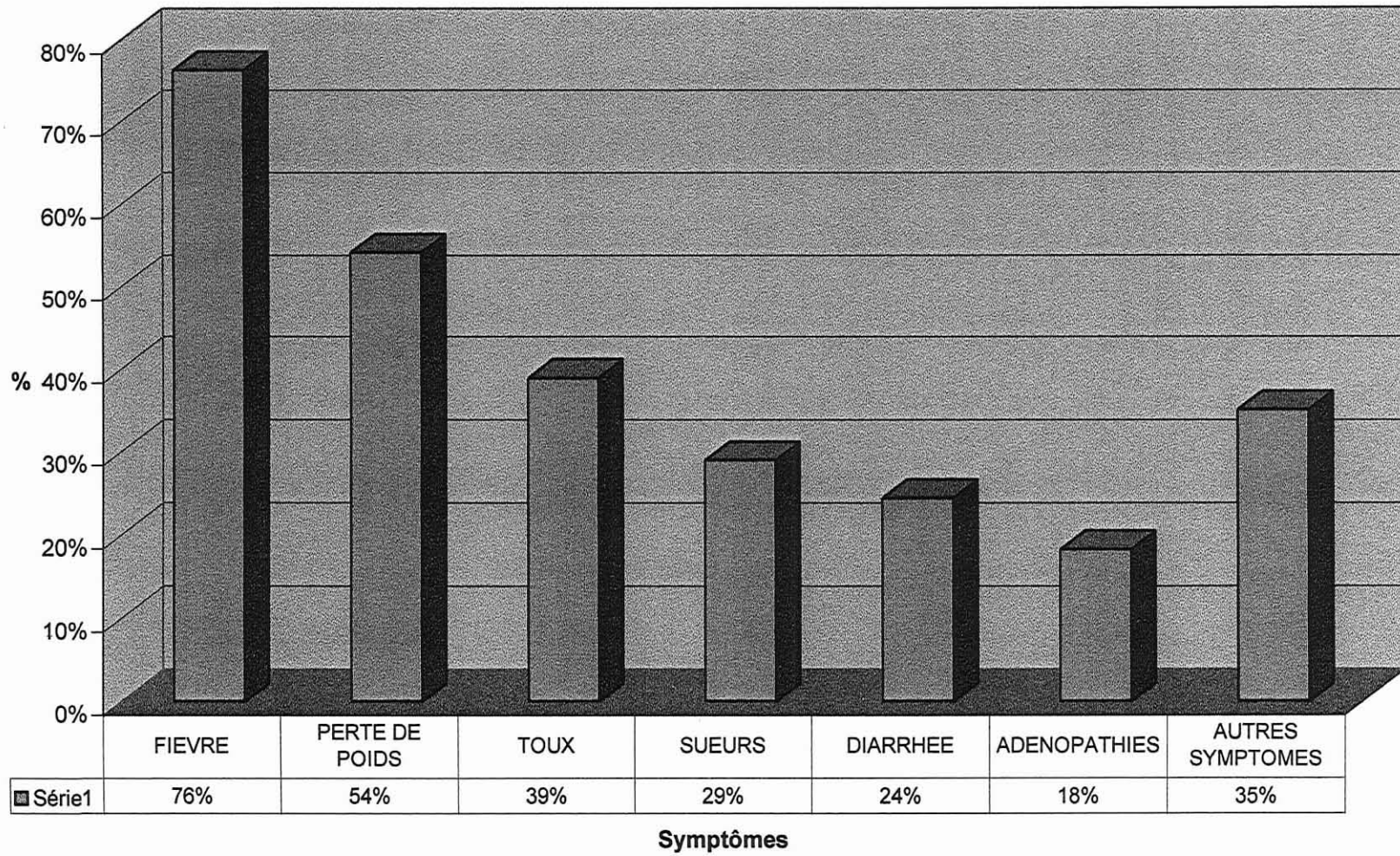


Figure n°2.6. : Fréquence des symptômes cliniques rencontrés au cours de l'infection à MAC



Evolution de l'infection à MAC

Qu'il s'agisse d'un premier isolement ou d'une rechute, il est observé une guérison dans 66% des cas renseignés, un décès dans 27% des cas, une rechute dans 8% des cas. A noter que 28 cas ont été perdus de vue. Par ailleurs, la médiane de survie des décédés est de 6 mois et demi (figure n°2.7.).

3.1.2.2. Comparaison des infections à MAC en fonction du type de traitement anti-rétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC

Après avoir présenté de façon générale les 144 infections à MAC, nous allons à présent comparer celles-ci en fonction du TARV pré-MAC dont ont pu bénéficier les patients (tableau n°2.5.).

Localisation de l'infection à MAC

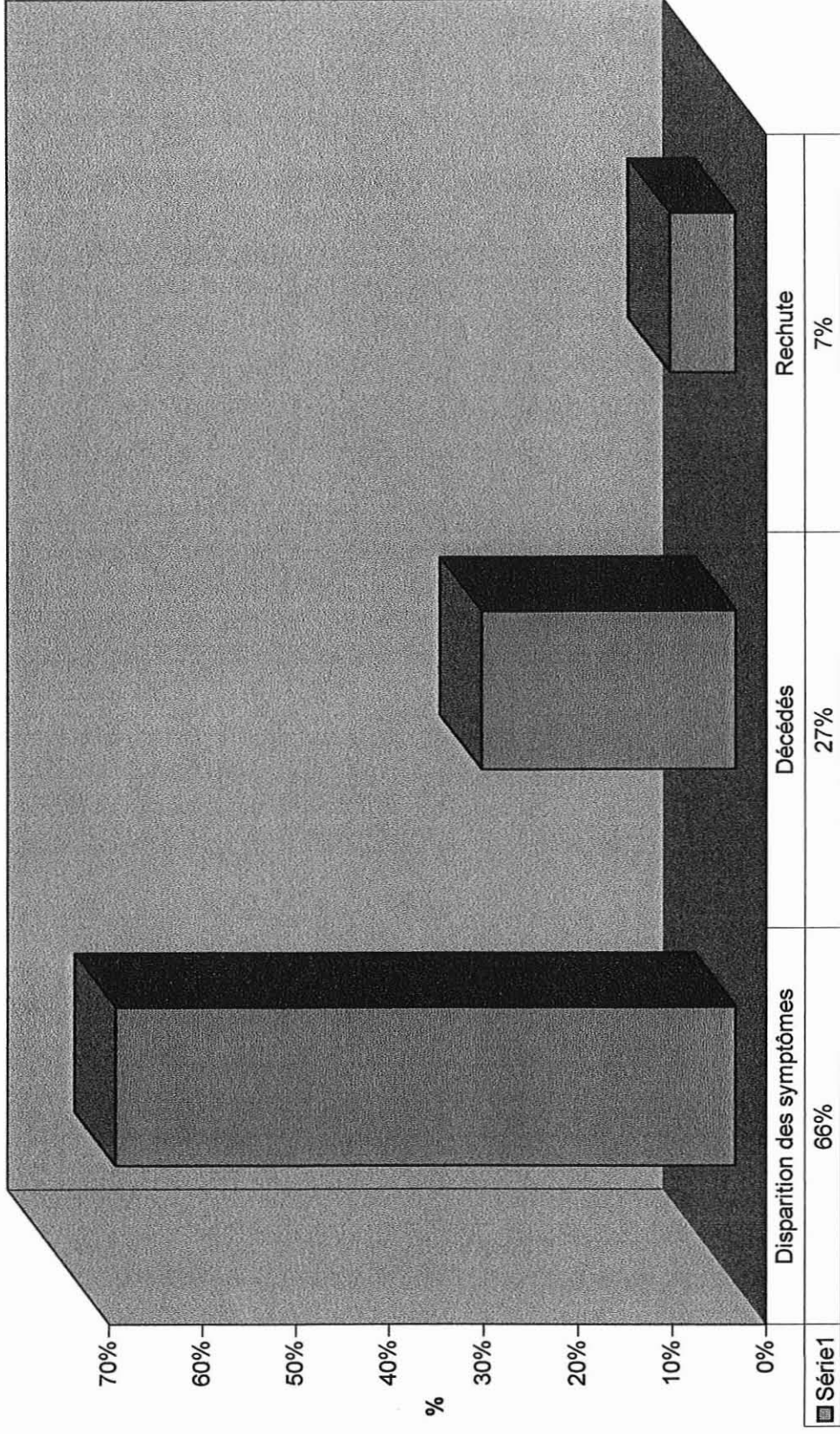
Quel que soit le TARV pré-MAC dont ont bénéficié les patients, l'infection est le plus souvent systémique. Ainsi, l'influence du type de TARV n'a pas été mise en évidence de façon significative pour le caractère disséminé ou localisé de l'infection.

De même, en ce qui concerne la localisation du germe, il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les trois groupes. Dans les trois situations, la localisation la plus fréquente est sanguine, suivie par la localisation pulmonaire.

Sensibilité de la souche à la clarithromycine

De même, le type de TARV pré-MAC n'influence pas de façon significative la sensibilité de la souche à la clarithromycine. En effet, dans les trois groupes et sans différence significative, premiers épisodes et rechutes confondus, il est toujours observé plus de souches sensibles à la clarithromycine que de souches résistantes.

Figure n°2.7. : Evolution clinique



Evolution

Tableau 2.5 : Présentation des infections à MAC en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC

	Groupe 1 (pas de traitement antirétroviral) n=37 (27%)	Groupe 2 (uniquement NRTI) n=27 (20%)	Groupe 3 (au moins une IP) n=74 (53%)	p
Systémique/localisée	31/6	24/3	52/21	NS
Localisation				
- Sang	28	20	47	NS
- Moelle	6	2	9	NS
- Foie	1	2	1	NS
- Gg	4	2	12	NS
- Os	0	1	5	NS
- Poumon	16	7	22	NS
- TD	6	4	7	NS
- Autre	2	3	2	NS
Sensibilité (Clas/R)	17/5	17/3	36/9	NS
- 1 ^{er} épisode	16/4	17/0	30/4	NS
- rechute	1/1	0/3	6/5	NS
Symptômes				
- fièvre	31	18	51	NS
- Perte de poids	28 (80%)	14 (56%)	30 (44%)	0.002
- Toux	15	10	26	NS
- Sueurs	13	8	17	NS
- Diarrhée	11	4	17	NS
- Ganglions	10	4	12	NS
- Autres	10	10	27	NS
Evolution				
- Guérison	21	14	38	NS
- Rechute	2	1	5	
- Décès	8	5	16	
- Perdu de vue	6	7	15	

Les souches sensibles à la clarithromycine sont surtout isolées au cours des premiers épisodes, alors que les souches résistantes le sont au cours des rechutes, et ce quel que soit le type de TARV pré-MAC.

Manifestations cliniques de l'infection à MAC

Le type de TARV pré-MAC dont ont pu bénéficier les patients n'influence pas significativement l'expression clinique de l'infection à MAC, exception faite de la perte de poids. Celle-ci est en effet significativement plus fréquente (80% des cas) chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un TARV pré-MAC. Parmi les patients des deux autres groupes, la perte de poids est moins souvent observée (44% des cas) chez les patients ayant bénéficié d'un traitement comprenant au moins une antiprotéase que chez ceux ayant bénéficié uniquement d'une NRTI (56%).

Evolution de l'infection à MAC

Enfin, le type de TARV pré-MAC n'influence pas significativement l'évolution de l'infection à MAC. Il n'est pas observé significativement plus de guérison, de décès ou de rechutes dans l'un des trois groupes.

3.1.2.3. Comparaison des premiers épisodes et des rechutes d'infections à MAC

Nous allons à présent confronter les données concernant les 114 premiers épisodes à celles des 30 rechutes (tableau n°2.6.). Les rechutes sont rares dans cette étude.

TARV pré MAC avant l'isolement du germe

Il est observé une différence significative sur le type de TARV pré-MAC pris par les patients avant l'isolement du germe.

Lors des premiers isolements de MAC, 30% des patients ne bénéficient pas d'un TARV, contre 16% pour les rechutes.

Par ailleurs, lorsque les patients suivent un TARV pré MAC, la prise d'une antiprotéase est significativement plus souvent observée au cours des rechutes (76% vs 49%)

Tableau n°2.6. : comparaison des premiers isolements et des rechutes

	Premier épisode	rechute	p
Pas de TARV	34 (30%)	4 (16%)	0.044
NRTI	24 (21%)	2 (8%)	
IP	55 (49%)	19 (76%)	
Sexe (homme)	76%	80%	NS
SIDA au diagnostic (1 ^{er} épisode)	71%	100%	NS
Age	38±9	37±7	
Groupe de transmission			NS
- Homosexuels	39%	43%	
- Hétérosexuels	37%	27%	
- Toxicomanies IV	15%	27%	
- Transfusés	9%	3%	
Taux de CD4+/mm ³	65±120 med20 [7-60] min 0 max 702	65±71 med20 [10-126] min 1 max 205	NS
Charge virale	Med 162000 [6000-750000] indétectable : 12%	Med 71000 [500-130000] indétectable : 32%	0.03
Systémique/localisée	89/23	18/7	NS
Localisation			
- Sang	77	18	NS
- Moelle	16	1	NS
- Foie	4	0	NS
- Gg	15	3	NS
- Os	2	4	<0.01
- Poumon	44	1	<0.01
- TD	13	4	NS
- Autre	7	0	NS
Sensibilité (ClaS/R)	63/8	10/9	<0.01
Symptômes			
- fièvre	86	14	NS
- perte de poids	63	9	NS
- toux	46	5	NS
- sueurs	35	3	NS
- diarrhée	28	5	NS
- Ganglions	22	4	NS
- Autres	40	7	NS
Evolution			
- Guérison	60 (67%)	13(65%)	NS
- Rechute	6 (7%)	2(10%)	
- Décès	24(26%)	5(25%)	
- Perdu de vue	23	5	

Sexe, âge et groupe de transmission

Il n'est pas observé de différence significative en ce qui concerne le sexe, l'âge et le groupe de transmission des patients faisant un premier épisode et ceux faisant une rechute.

Diagnostic de SIDA

Le diagnostic de la maladie SIDA est connue dans 71% des cas au cours des premiers isolements.

Taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ et charge virale

Il n'est pas noté de différence significative entre les taux moyens de lymphocytes CD4+/mm³ au cours des premiers isolements et des rechutes : dans les deux situations, il est de l'ordre de 65.

Cependant, la médiane de la charge virale (162000) enregistrée au cours des premiers épisodes est significativement supérieure à celle observée au cours des rechutes (71000).

Localisation du germe

Que ce soit pour les premiers épisodes ou les rechutes, l'infection est le plus souvent systémique. Il n'est pas mis en évidence de différence significative en terme de localisation entre les premiers épisodes et les rechutes à l'exception des localisations osseuses et pulmonaires. Alors qu'il est observé davantage de localisation osseuse au cours des rechutes (n=4/30) qu'au cours des premiers épisodes (n=2/114), il est observé davantage de localisation pulmonaire (n=44/114) au cours des premiers épisodes qu'au cours des rechutes (n=1/30).

Sensibilité du germe à la clarithromycine

Comme nous l'avons vu précédemment, MAC est significativement plus souvent résistant à la clarithromycine au cours des rechutes que lors des premiers isolements.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques au cours des premiers isolements de MAC sont comparables à celles observées au cours des rechutes.

Evolution

De même, l'évolution clinique des premiers isolements est comparable à celle des rechutes sans différence significative.

3.1.2.4. Comparaison des infections systémiques et localisées

Dans cette étude, les infections systémiques apparaissent plus fréquentes que les infections localisées.

Le tableau n°2.7. fait une synthèse des résultats obtenus concernant les infections systémiques et localisées à MAC.

TARV pré MAC avant l'isolement du germe

La forme de l'infection à MAC, systémique ou localisée, n'est pas influencée par le traitement antirétroviral avant l'infection à MAC, de façon significative.

Sexe, âge et groupe de transmission

Il n'est pas observé de différence significative en ce qui concerne le sexe, l'âge et le groupe de transmission des patients faisant une infection systémique et ceux faisant une infection localisée.

Taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ et charge virale

Les patients présentant une infection systémique à MAC ont un taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ significativement inférieur à celui des patients présentant une infection localisée (n=46/137), et une charge virale significativement supérieure à celle des patients présentant une infection localisée (médiane 155000/675).

Tableau n°2.7. : Comparaison des infections systémiques et localisées

	Systémique	Localisée	p
Pas de TARV	32	6	NS
NRTI	23	3	
IP	52	21	
Sexe (homme)	77%	77%	NS
SIDA au diagnostic (1 ^{er} épisode)	78%	76%	NS
Age	37	40	
Groupe de transmission			
- Homosexuels	43%	31%	
- Hétérosexuels	31%	46%	
- Toxicomanies IV	17%	19%	NS
- Transfusés	9%	4%	
Taux de CD4+/mm3	46+-91 med 16 [6,5-40,5] min 0 max 702	137+-151 med 110 [22-188] min 3 max 640	<0,01
Charge virale	Med 155000 [14000-750000]	Med 675 [500-258000]	<0,01
% de rechute	17%	23%	NS
Ttt actif en cours (prophylaxie ou entretien)	26%	13%	NS
- prophylaxie	16%	9%	NS
- ttt d'entretien	78%	29%	0.05
Localisation			
- Sang	95	0	
- Moelle	17	0	
- Foie	4	0	
- Gg	12	6	
- Os	2	4	
- Poumon	28	17	
- TD	16	1	
- Autre	5	2	
Sensibilité (ClaS/R)	52/15	17/2	NS
- 1 ^{er} épisode	48/7	14/1	
- rechute	4/8	3/1	
Symptômes			
- Fièvre	85 (85%)	15 (54%)	<0.01
- Perte de poids	63 (63%)	9 (32%)	<0.01
- Toux	38	13	NS
- Sueurs	34 (34%)	4 (14%)	0.043
- Diarrhée	27	5	NS
- Ganglions	19	7	NS
- Autres	35	12	NS
Evolution			NS
- Guérison	51 (60%)	22 (88%)	
- Rechute	7 (8%)	1 (4%)	0.032
- Décès	27(32%)	2(8%)	
- Perdu de vue	22	5	

pourcentage de rechutes

Il n'est pas observé plus de rechute sous forme systémique que localisée.

Traitement actif anti MAC dont bénéficiaient les patients au moment du diagnostic d'infection à MAC

Les infections disséminées apparaissent plus fréquentes que les infections localisées malgré l'administration d'un traitement prophylactique. En effet, 78% des rechutes qui bénéficiaient d'un traitement d'entretien avant le second isolement de MAC sont des infections systémiques.

Sensibilité du germe à la clarithromycine

Qu'il s'agisse des infections systémiques ou des infections localisées, la sensibilité de MAC à la clarithromycine est comparable. Dans les deux cas, il est observé proportionnellement plus de souches résistantes au cours des rechutes (figure n°2.8.).

Manifestations cliniques

La fièvre, la perte de poids et les sueurs sont des symptômes plus fréquemment rencontrés au cours des infections systémiques qu'au cours des infections localisées.

Evolution de l'infection

Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'évolution des infections systémiques et localisées (toute évolution confondue). Cependant si on s'intéresse qu'aux rechutes, il est observé plus de rechutes dans les formes systémiques que dans les formes localisées.

3.1.3. Résultats concernant le traitement de première intention

3.1.3.1. Résultats généraux

Le tableau n°2.8. présente le traitement de première intention mis en œuvre lors de l'isolement de MAC, qu'il s'agisse des premiers isolements ou des rechutes, et quel que soit le type de TARV pré-MAC dont bénéficiait le patient avant le diagnostic.

Figure n°2.8. : Sensibilité des souches à la clarithromycine lors des rechutes

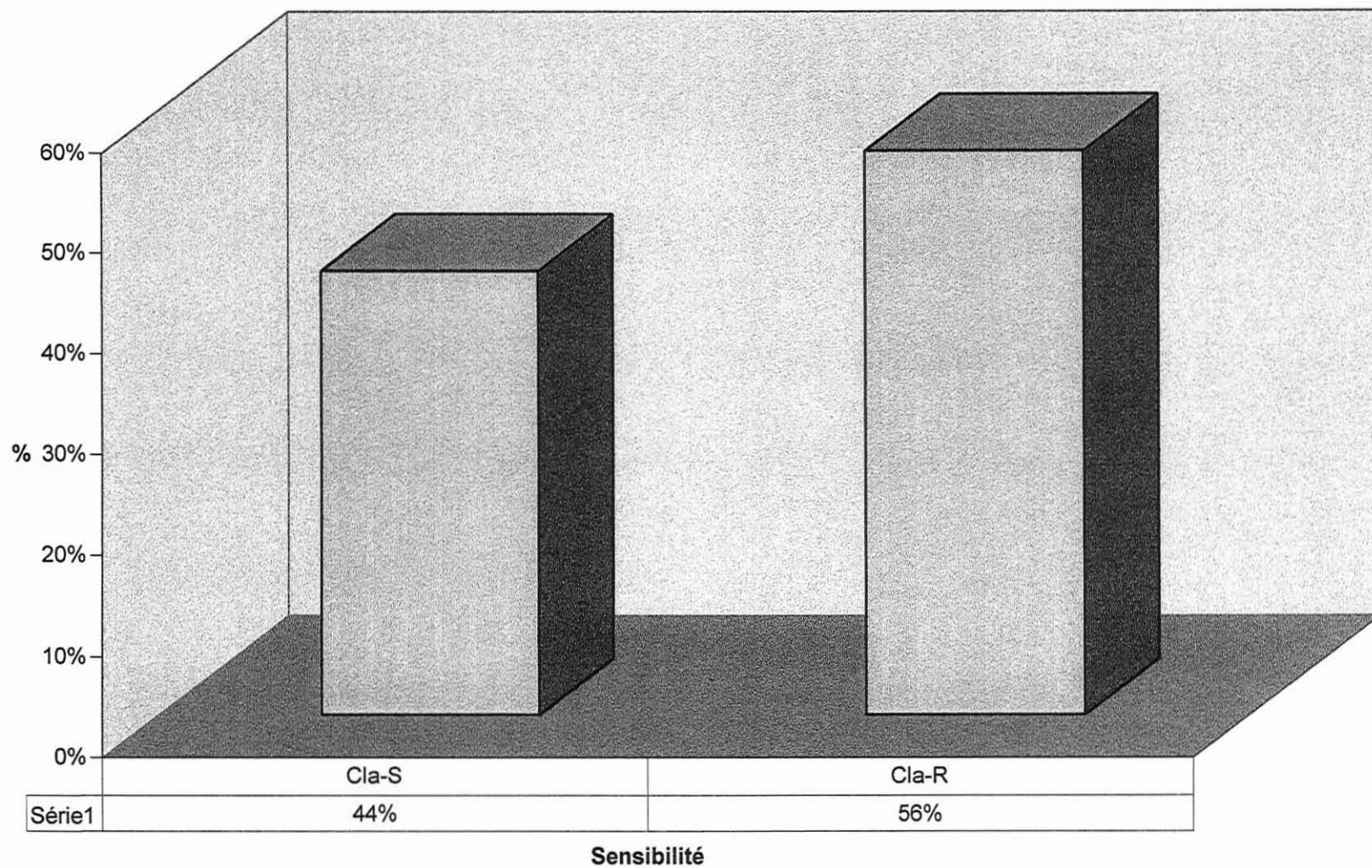


Tableau n°2.8. : Traitement de première intention mise en œuvre après isolement de MAC

Traitement	N=120
clarithromycine+éthambutol+rifabutine	48%
Au moins clarithromycine	83%
Au moins éthambutol	89%
Au moins rifabutine	62%

Le traitement de première intention est renseigné pour 120 cas sur les 144 rapportés.

L'éthambutol est la molécule la plus souvent utilisée suivie par la clarithromycine puis par la rifabutine, ces molécules étant utilisées seules ou en association. Près d'une infection à MAC sur deux est moins traitée par une triple antibiothérapie associant la clarythromycine, l'éthambutol et la rifabutine.

3.1.3.2. Comparaison des traitements de première intention mis en œuvre en fonction du type de traitement antirétroviral dont bénéficiaient les patients avant l'infection à MAC

- premiers épisodes et rechutes confondus

Le tableau n°2.9. présente le traitement de première intention instauré lors de l'isolement de MAC, premiers isollements et rechutes confondus, des trois groupes de patients définis en fonction du TARV pré-MAC dont ils bénéficiaient.

Tableau n°2.9 : Traitement de première intention mise en œuvre, premiers épisodes et rechutes confondus, en fonction du TARV pré-MAC

	Groupe 1 (pas de traitement antirétroviral)	Groupe 2 (uniquement NRTI)	Groupe 3 (au moins une IP)	p
N	30	25	65	NS
clarithromycine+éthambutol +rifabutine	57%	56%	42%	
Au moins clarithromycine	93%	80%	79%	
Au moins éthambutol	87%	84%	92%	
Au moins rifabutine	70%	68%	55%	

Que les patients n'aient pas bénéficié d'un TARV pré-MAC (groupe 1), ou qu'ils aient bénéficié uniquement d'une NRTI (groupe 2), ou au moins d'une antiprotéase (groupe 3), il n'est pas observé de différence significative entre le traitement de première intention de ces trois groupes. Ainsi, le type de TARV pré-MAC ne semble pas influencer la prise en charge thérapeutique anti-MAC.

Cependant, alors que dans les groupes 2 et 3 l'éthambutol est la molécule la plus souvent utilisée, seule ou en association, dans le groupe 1 c'est la clarithromycine.

- Premiers épisodes

De même, les traitements de premières intention mis en œuvre lors des premiers isolements sont comparés en fonction du TARV pré-MAC dont bénéficiaient les patients (tableau n°2.10).

Tableau n°2.10. : Traitement de première intention des premiers épisodes en fonction du TARV pré-MAC

	Groupe 1 (pas de traitement antirétroviral)	Groupe 2 (uniquement NRTI)	Groupe 3 (au moins une IP)	p
N	27	24	49	
clarithromycine+éthambutol +rifabutine	59%	54%	43%	NS
Au moins clarithromycine	93%	79%	82%	
Au moins éthambutol	89%	83%	90%	
Au moins rifabutine	70%	67%	55%	

Le traitement de première intention est renseigné pour 100 premiers épisodes sur 114. Nous obtenons les mêmes conclusions que ci-dessus : le type de TARV pré-MAC ne semble pas influencer la prise en charge thérapeutique anti-MAC des premiers isolements .

De plus, alors que pour les groupes 2 et 3 l'éthambutol est la molécule la plus souvent utilisée, seule ou en association, dans le groupe 1 c'est la clarithromycine.

- Rechutes

Enfin, les traitements de premières intention mis en œuvre au cours des rechutes ont également été étudié en fonction du type de TARV pré-MAC dont bénéficiaient les patients (tableau n°2.11.).

Ce traitement est renseigné pour 20 rechutes sur 30.

Tableau n°2.11 : Traitement de première intention des rechutes en fonction du TARV pré-MAC

	Groupe 1 (pas de traitement antirétroviral)	Groupe 2 (uniquement NRTI)	Groupe 3 (au moins une IP)	p
N	3	1	16	NS
Clarithromycine+éthambutol +rifabutine	33%	100%	38%	
Au moins clarithromycine	100%	100%	69%	
Au moins éthambutol	67%	100%	100%	
Au moins rifabutine	67%	100%	56%	

Par ailleurs la médiane de la durée écoulée entre l'arrêt du traitement d'entretien anti-MAC et la date de la rechute est de 3 mois. Celle-ci est calculée à partir de 8 rechutes sur 10, les 20 autres rechutes étant survenues pendant le traitement d'entretien.

3.1.3.3. Comparaison des traitements de première intention des premiers isolements et des rechutes

Le tableau n°2.12. compare le traitement de première intention instauré lors des premiers épisodes et des rechutes.

Tableau n°2.12. : Comparaison des traitements de première intention des premiers isolements et des rechutes

	Premiers épisodes	Rechutes	P
N	100	20	NS
Clarithromycine+éthambutol +rifabutine	50%	40%	
Au moins clarithromycine	75%	60%	
Au moins éthambutol	79%	76%	
Au moins rifabutine	66%	48%	

Ce traitement est renseigné pour 100 premiers isolements et 20 rechutes.

Il n'est pas observé de différence significative quant au traitement de première intention mis en œuvre entre les premiers isolements et les rechutes.

Dans les deux situations, l'éthambutol est la molécule la plus souvent utilisée, suivie par la clarithromycine, puis par la rifabutine, seules ou en association. Par ailleurs, 50% des premiers isolements et 40% des rechutes bénéficient d'une triple antibiothérapie.

3.1.3.4. Comparaison des traitements de première intention des infections systémiques et localisées

Les traitements de première intention instaurés lors des infections systémiques et localisées sont exposés dans le tableau n°2.13.

Tableau n°2.13. : Comparaison des traitements de première intention des infections systémiques et localisées

	Infections systémiques	Infections localisées	P
N	91	28	NS
Clarithromycine+éthambutol +rifabutine	54%	32%	
Au moins clarithromycine	75%	63%	
Au moins éthambutol	79%	77%	
Au moins rifabutine	57%	47%	

Il n'est pas observé de différence significative entre les traitements de première intention instaurés au cours des premiers épisodes et des rechutes. Comme ci-dessus, dans les deux situations, l'éthambutol est la molécule la plus souvent utilisée, suivie par la clarithromycine, puis par la rifabutine, seules ou en association.

3.1.4. Résultats concernant les traitements prophylactiques anti-MAC

Médiane de la durée des traitements prophylactiques précédents les premiers épisodes et des traitements d'entretien précédents les rechutes

La durée du traitement prophylactique est connue pour 13 premiers épisodes sur les 114. Celle-ci est de 13 mois. En ce qui concerne les autres premiers épisodes à MAC, soit ils ne sont pas précédés d'un traitement prophylactique soit la durée de ce traitement préventif n'est pas renseignée.

La durée du traitement d'entretien est connue pour 18 rechutes sur 30. Elle est de 11,5 mois.

DISCUSSION

1. EFFECTIF ET ORIGINALITE DE L'ETUDE

Cette étude est la plus importante en terme d'effectif concernant l'étude des infections à MAC chez les patients VIH+ depuis la mise à disposition des HAART au niveau européen. Elle permet une description des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, de la prise en charge ainsi que d'évolution de ces infections.

2. REPRESENTATIVITE DE LA POPULATION ETUDIEE

2.1. SEX-RATIO DE LA POPULATION ETUDIEE

Dans notre étude, 76% des patients atteints d'une infection à MAC sont des hommes et 24% des femmes.

En 1992, DAUTZENBERG *et al.* [13], met en évidence à partir d'une étude concernant des malades français mis sous des traitements expérimentaux pour une infection à MAC, un sex-ratio de 10 hommes pour 1 femme, ce qui correspondait au sex-ratio de l'ensemble de la population des cas de SIDA en France [23]. Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas d'association entre le sexe et l'incidence des infections à MAC [22], [29].

Plus récemment, le sex-ratio des cas de SIDA diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 1998 est estimé à 3,5 hommes pour une femme, et entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 1999 à 3,2 hommes pour une femme ; Enfin, le sexe ratio des cas de sida cumulés depuis 1978 est de 4,5 hommes pour une femme [127].

De ces observations il en résulte que la répartition par sexe de la population étudiée est le reflet du sex-ratio de la population actuelle atteinte par le SIDA.

2.2. AGE DES PATIENTS

L'âge moyen de survenue de l'infection à MAC dans la population étudiée est de 37,6 ans \pm 8,2 ans.

Toujours selon l'étude de DAUTZENBERG *et al.* [13], l'âge moyen de survenue de l'infection à MAC en 1992, était de 35 ans \pm 9 ans, ce qui en 1992 était l'âge moyen de la population des sidéens en France.

Le tableau n°3.1. présente la répartition des cas de SIDA par âge lors du diagnostic entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 1998, et entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 1999 [127].

Tableau n°3.1. : Répartition des cas de SIDA par âge au diagnostic ; cas diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 1998, entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 1999 (France, données au 30 juin 2000) [127].

	Cas diagnostiqués entre le 01/01/98 et le 31/12/98	Cas diagnostiqués entre le 01/01/99 et le 31/12/99	Cas cumulés depuis 1978
<5 ans	0,2%	0,2%	1,1%
5-14 ans	0,4%	0,2%	0,5%
15-19 ans	0,2%	0,4%	0,4%
20-24 ans	2,5%	1,6%	3,9%
25-29 ans	9,2 %	8,9 %	17,4 %
30-34 ans	20,7 %	19,5 %	24,7 %
35-39 ans	23,2 %	25,3 %	18,8 %
40-44 ans	14,3 %	15,3 %	12,4 %
45-49 ans	11,6 %	10,4 %	7,8 %
50-59 ans	11,9 %	12,5 %	8,4 %
60-69 ans	4,4 %	4,2 %	3,5 %
>70 ans	1,4%	1,5%	1,2%

Aussi comme en 1992, l'âge moyen de survenue de l'infection à MAC observé dans cette étude correspond à l'âge moyen de la population des sidéens en France entre le 1/01/98 et le 31/12/99 (environ 50% des patients ont entre 30 et 39 ans). L'introduction des antiprotéases ne semble donc pas avoir retardé l'âge moyen de survenue de l'infection à MAC.

2.3. GROUPE DE TRANSMISSION DES PATIENTS ETUDIÉS

L'appartenance des patients étudiés aux différents groupes de transmission du VIH est représentative de la répartition des cas de SIDA par groupe de transmission en 1997 (tableau n°3.2.). Cette étude semble donc montrer une fois de plus, qu'il n'existe pas d'association entre groupe de

transmission et incidence de l'infection à MAC [29]. Par contre, les chiffres de 1999, montrent une augmentation des contaminations hétérosexuelles surtout au détriment des contaminations homosexuelles/bisexuelles et dans une moindre mesure des toxicomanes par voie IV. Nous pouvons donc supposer que les infections à MAC concerneront d'avantage la population hétérosexuelle dans les années à venir, en raison de l'incidence croissante du SIDA dans ce groupe de transmissions (tableau n°3.2.).

Tableau n°3.2. : Répartition par groupe de transmission de la population étudiée et des cas de SIDA [14], [127].

Groupe de transmission	Population étudiée présentant une infection à MAC	Répartition des cas de SIDA par groupe de transmission (1997)	Répartition des cas de SIDA par groupe de transmission (1999)
Homosexuels/bisexuels	40,6%	34,7%	29,1%
Hétérosexuels	34,6%	35,2%	40,9%
Toxicomanes	17,3%	18,6%	15,9%
Hémophiles et transfusés	7,5%	1,8%	1,5%
Inconnus	-	8,9%	12,0%
Materno-foetale	-	0,4%	0,2%

3. FREQUENCE DES LOCALISATIONS

Parmi les 149 cas étudiés, l'infection à MAC apparaît le plus souvent disséminée. De plus l'hémoculture se révèle être l'examen le plus réalisé pour faire le diagnostic d'infection disséminée à MAC.

La deuxième localisation en terme de fréquence est pulmonaire, suivie par la localisation digestive. Par ailleurs, le LBA et la coproculture sont des examens moins souvent réalisés que les hémocultures.

En ce qui concerne la fréquence des localisations de MAC observée dans cette étude, on ne peut éliminer une relation cause-effet entre la fréquence de leur localisation et la fréquence de leur recherche. En effet, trois raisons sont susceptibles d'expliquer qu'une localisation soit plus fréquente qu'une autre :

- 1) elle est réellement plus fréquente ;
- 2) elle est plus souvent recherchée (car simple à rechercher, signes d'appels plus francs) ;
- 3) La biopsie en ce qui concerne ce site a une bonne sensibilité.

Cependant, les résultats observés dans cette étude vont dans le sens de nombreuses études cliniques concernant l'infection à MAC.

La plupart des auteurs observent que l'infection à MAC est le plus souvent disséminée chez le sidéen [19], [92]. De plus, l'hémoculture est considérée actuellement comme l'examen clé pour le diagnostic d'infection à MAC, et se révèle d'un très bon rendement, atteignant 86% dans la série de WALLACE [15], [20], [55], [94].

Par ailleurs, la valeur prédictive d'une hémoculture positive à MAC est élevée.

De plus, quelques travaux ont montré que la colonisation du tractus respiratoire ou gastro-intestinal était rare, et la recherche systématique de cette localisation peu rentable [18]. Cependant, en cas de colonisation, le risque d'apparition d'une infection à MAC devient alors élevé [24].

Ainsi, le fait que les hémocultures soient l'examen le plus souvent réalisé ne semble pas expliquer à lui seul la fréquence de la dissémination de cette infection constatée dans cette étude.

4. TAUX MOYEN DE LYMPHOCYTES CD4+/mm³ LORS DU DIAGNOSTIC D'INFECTION A MAC

Parmi les 144 patients étudiés, 70% présentaient un taux de lymphocytes CD4+/mm³ < 50, 81% un taux < 100/mm³ et 91% un taux < 200/mm³ lors du diagnostic d'infection à MAC, ce qui équivaut à une moyenne de lymphocytes CD4+/mm³ à 65.

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, plusieurs études réalisées avant l'introduction des HAART ont mis en évidence des taux de lymphocytes CD4+/mm³ similaires au cours du diagnostic d'infection à MAC [25], [28], [29].

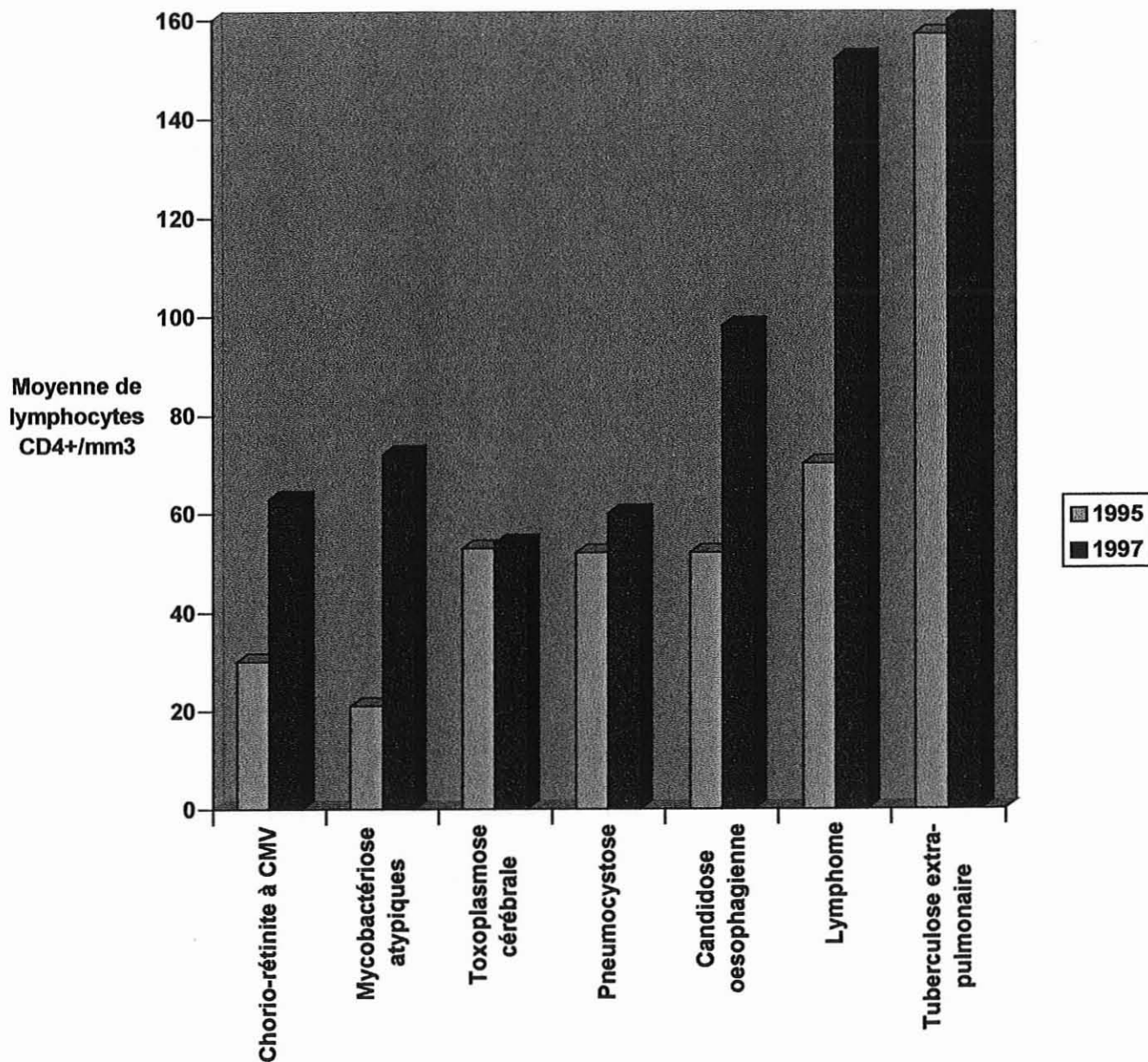
Après la mise à disposition des HAART, peu d'études rendent compte du taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ lors de la survenue des infections à MAC. D'après les sources du DMI2-direction des Hôpitaux, il est remarqué, en 1995, une moyenne de 21 lymphocytes CD4+/mm³ ± 38 lors de la survenue

d'une infection à MAC et en 1997, cette moyenne est estimée à 72 ± 77 . Même si ce taux reste inférieur à $100/\text{mm}^3$, il est cependant observé une sensible augmentation de cette moyenne. Ce constat est également retrouvé pour certaines pathologies classantes SIDA (tableau n°3.3. et figure n°3.1.) [30], [128], [130].

Tableau n°3.3 : Répartition du nombre de lymphocytes CD4+ à la survenue des principales pathologies classantes SIDA [30], [130].

Pathologies	Nombre de cas avec lymphocytes CD4+/ mm^3 renseignés (1995)	Moyenne de lymphocytes CD4+/ mm^3 (\pm écart-type)	Nombre de cas avec lymphocytes CD4+/ mm^3 renseignés (1997)	Moyenne de lymphocytes CD4+/ mm^3 (\pm écart-type)
Chorio-rétinite à CMV	340	30 (± 124)	78	63 (± 73)
Mycobactériose atypique	229	21 (± 38)	77	72 (± 77)
Toxoplasmose cérébrale	336	53 (± 87)	185	54 (± 75)
Pneumocystose	454	52 (± 68)	274	60 (± 76)
Candidose œsophagienne	232	52 (± 78)	86	98 (± 117)
Lymphome	59	70 (± 142)	147	152 (± 179)
Tuberculose extra-pulmonaire	94	157 (± 221)	79	160 (± 137)

Figure n° : 3.1. : NOMBRE DE LYMPHOCYTES CD4+/mm3 A LA SURVENUE DES PRINCIPALES PATHOLOGIES CLASSANTES DU SIDA



Il a été montré que les HAART augmentaient de façon significative le taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ (Figure n°3.2.) et diminuaient la charge virale [6]. De plus, l'infection à MAC survient chez des patients profondément immunodéprimés. La différence observée entre les moyennes de lymphocytes CD4+/mm³ lors de la survenue de certaines infections opportunistes (choriorétinite à CMV, mycobactériose atypique, candidose œsophagienne, lymphome) entre 1995 et 1997 (figure n°3.1.), peut s'expliquer par l'augmentation non négligeable du nombre de lymphocytes CD4+/mm³ chez les patients au stade SIDA depuis 1996, date de la mise à disposition des HAART. Certains patients qui étaient porteur de MAC et infraclinique du fait d'une immunodépression sévère, sont devenu symptomatiques depuis l'introduction des HAART. En effet, celle-ci en augmentant leur défense, permet une réaction clinique de ces patients. Par contre, passé ce 1^{er} effet, l'incidence de l'infection à MAC connaît une diminution sans précédent depuis 1996 (figure n°3.3.) qui peut être rapporté à l'utilisation des nouvelles trithérapies [129].

5. RESULTATS DE L'INFECTION A MAC

La manifestation clinique la plus fréquente est la fièvre, puis la perte de poids, la toux, les sueurs et la diarrhée. Quant à la localisation de cette infection, il est retrouvé une prépondérance de forme bactériémique. Les infections localisées sont beaucoup plus rares et sont retrouvées au niveau des poumons et du foie. Il n'a pas été retrouvé d'étude après 1996 dressant un tableau clinique de la symptomatologie des infections à MAC.

Cependant, nous constatons à partir de cette étude qu'il n'y a pas de modifications majeures de la présentation clinique des infections à MAC avant et après la mise à disposition des traitements HAART. En effet, avant 1996, différents auteurs rapportaient la fréquence de la fièvre, de la perte de poids, de l'altération de l'état général, des sueurs et de la diarrhée [19], [57], [65], [66]. Par ailleurs, toujours avant 1996, les infections bactériémiques étaient plus fréquentes que celles localisées [39], [130].

D'autres études seraient nécessaires pour confirmer ces observations.

Figure n°3.2. : Evolution semestrielle des lymphocytes CD4+/mm3 chez les patients au stade SIDA

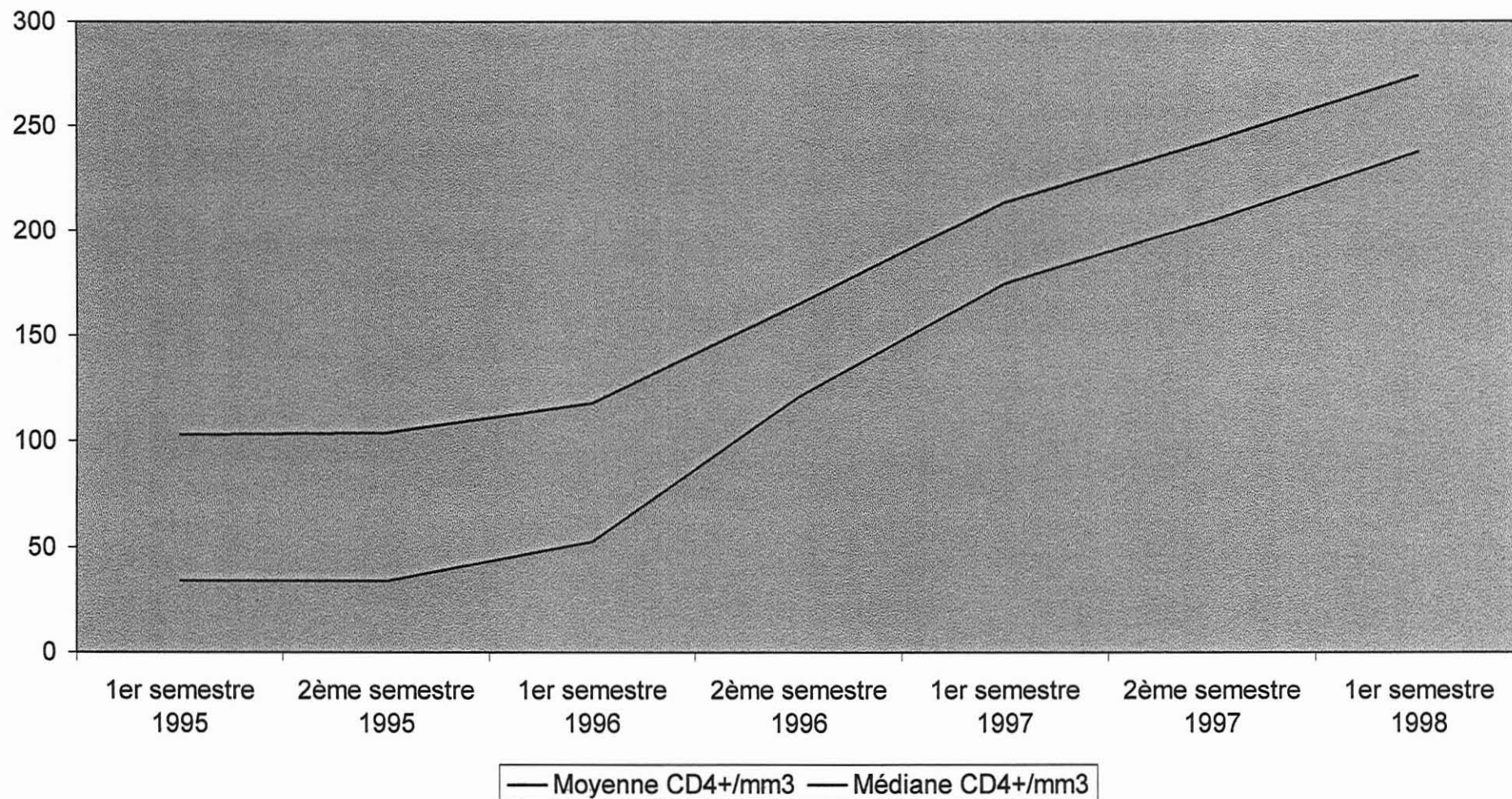
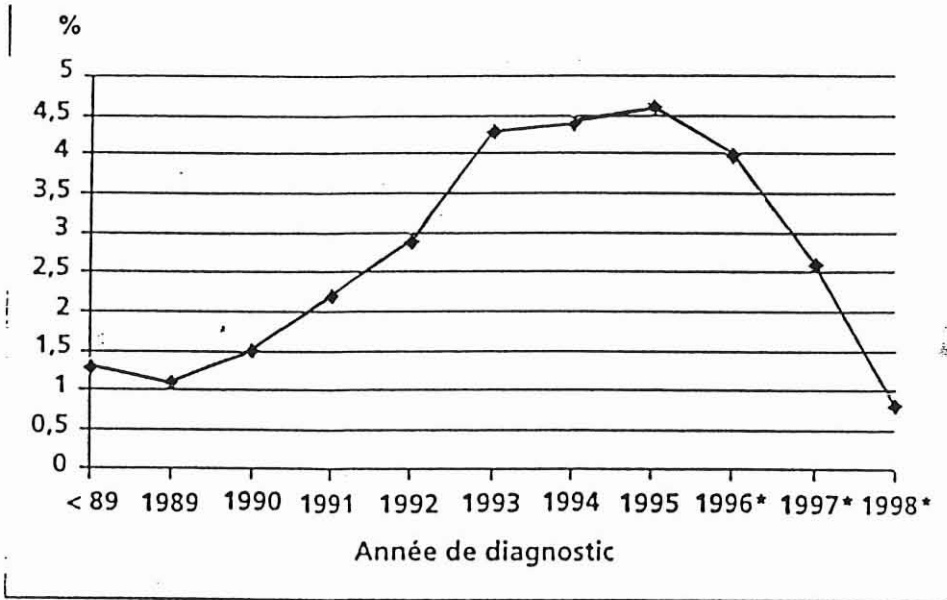


Figure n°3.3. : Fréquence des MAC comme première pathologie d'entrée dans le SIDA par année de diagnostic.



* Données provisoires.

6. EVOLUTION DE L'INFECTION A MAC

Parmi les 139 cas dont nous connaissons l'évolution, 73 ont été guéris, 30 sont décédés, 8 ont rechuté et 28 ont été perdus de vue. La médiane de survie avant décès est de 6,5 mois soit 198 jours. D'après MOYLE [7] et SEPKOWITZ [8], le risque de rechute serait moindre et la survie des patients infectés par MAC semblerait améliorée grâce au bénéfice viro-immunologique engendré par la trithérapie. Avant 1996, de nombreux auteurs mettaient en évidence une survie diminuée chez les patients infectés à MAC [29], [35], [131]. Seul BRODT [132] n'observait pas ce résultat. Alors qu' HORSBOURGH *et al.* [18] en 1989 ont mis en évidence une médiane de survie de 6 mois chez les patients infectés par MAC, GORDIN *et al.* [131] mettent en évidence en 1997, une survie médiane diminuée de 592 à 264 jours après le diagnostic de MAC. Cependant comme le souligne CHAISSON *et al.*, il est difficile de faire la part entre le rôle de l'infection à MAC et l'état d'immuno-dépression sévère dans la survenue du décès [29].

7. COMPARAISON DES 1^{ERS} EPISODES ET DES RECHUTES

Dans notre étude, le nombre de rechutes est faible. Ceci peut signifier deux hypothèses : soit le traitement curatif est inefficace engendrant ainsi une pérennisation de l'infection ou un décès, soit il est efficace et les prophylaxies secondaires ou les traitements d'entretien évitent les rechutes.

D'après nos résultats, il est mis en évidence que les patients faisant une rechute à une infection à MAC bénéficient plus souvent d'un traitement anti-protéase que les patients présentant un 1^{er} épisode. Cela peut être le fait que le 1^{er} épisode des patients faisant une rechute soit survenu avant 1996 et la mise à disposition des traitements HAART. Cela peut signifier également qu'un patient faisant un 1^{er} épisode et n'étant pas sous antiprotéases bénéficie d'un renforcement de son traitement antirétroviral expliquant ainsi la plus grande fréquence de rechutes sous HAART.

Le taux moyen de lymphocytes CD4+/mm³ est identique au cours des 1^{ers} épisodes et des rechutes aux infections à MAC (65 lymphocytes CD4+/mm³), par contre, la charge virale lors des 1^{ers} épisodes est supérieure à celle des rechutes. Cela pourrait s'expliquer par la mise plus fréquente sous HAART des patients faisant une rechute. Ainsi, l'infection à MAC semble indépendante de la charge virale.

Enfin, si dans les 2 cas l'infection à MAC est le plus souvent disséminée, il est constaté parmi les infections localisées et de façon significative, plus de localisation pulmonaire au cours des 1^{ers} épisodes et plus de localisations

osseuses au cours des rechutes. L'explication pourrait être la grande fréquence de la localisation naturelle des MAC au niveau pulmonaire. L'efficacité des traitements antibiotiques pourrait avoir une mauvaise pénétration osseuse, expliquant ainsi le risque de foyers résiduels source de rechutes possible. Pour affirmer cela, il serait nécessaire de confronter ces résultats à d'autres études non encore réalisées à ce jour.

8. COMPARAISON DES INFECTIONS LOCALISEES ET SYSTEMIQUES

L'étude a mis en évidence, d'une part, que le taux de lymphocytes CD4+/mm³ au cours des infections disséminées à MAC est significativement inférieur à celui des infections localisées, et d'autre part, que la charge virale dans les infections disséminées est significativement plus élevée que celle des infections localisées. Il semblerait donc que le caractère disséminé de l'infection soit directement en rapport avec le niveau d'immuno-dépression.

De cette observation, nous pouvons supposer que le traitement par HAART devrait permettre la diminution de l'incidence des infections disséminées au profit de celles localisées.

Par ailleurs, il a été montré que le traitement prophylactique contre l'infection à MAC ne permet pas de lutter contre le caractère disséminé de celle-ci. Ceci renforce l'hypothèse précédente, selon laquelle, la survenue de l'infection à MAC dépendrait avant tout de l'état d'immuno-dépression du patient. Aussi, le traitement prophylactique contre l'infection à MAC doit être envisagé en association avec un traitement antirétroviral optimal. Ceci est démontré par plusieurs études que nous allons aborder dans le paragraphe suivant.

9. PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS A MAC

Ainsi NIGHTINGALE *et al.* [25], HORSBURGH *et al.* [32], JACOBSON *et al.* [34], HOOVER *et al.* [133] et HAVEIR *et al.* [134] montrent qu'avant l'introduction de HAART, des infections à MAC survenaient chez patients VIH avec un taux de lymphocytes CD4+/mm³ <50. Le pronostic était sévère avec une moyenne de survie estimée à 8 à 9 mois après le diagnostic d'infection à MAC disséminée et ceci malgré un traitement anti-MAC optimal. ABERG *et coll.* [126] montrent que 4 patients ayant développé une infection disséminée à MAC, avec un taux de lymphocytes CD4+/mm³ <50 ont eu un pronostic favorable. Ces patients avaient bénéficié d'un traitement par HAART

en association à un traitement anti-MAC pendant plus d'un an. Il a été observé une augmentation du taux de lymphocytes CD4+/mm³ >100, ainsi qu'une stabilisation clinique et une disparition des symptômes. Leur hypothèse est, que le traitement par HAART augmente l'immunité spécifique anti-MAC et que ce dernier, en association, avec un traitement curatif anti-MAC, pendant plus de 12 mois, constitue un traitement efficace contre cette infection. Les patients étaient considérés comme guéris lorsqu'il n'était plus retrouvé de germes au niveau de la moelle osseuse et des hémocultures. D'autres auteurs vont dans le même sens. Ainsi, SHAFRAN [135] montre que le traitement par HAART est un élément important dans le traitement préventif et curatif de l'infection à MAC. Il en est de même pour FURRER *et al.* [136] et LOW *et al.* [137]. Ainsi notre étude vient confirmer ces données avec un effectif plus important, notamment pour les rechutes.



CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution des infections à MAC survenant chez des patients infectés par le VIH et bénéficiant ou non d'une trithérapie antirétrovirale depuis la mise à disposition, en 1996, des antiprotéases en France.

En terme d'effectif, elle est la plus importante réalisée sur ce sujet au niveau européen.

Elle met en évidence une baisse de l'incidence des infections à MAC depuis la mise à disposition des HAART, du fait de la restauration immunitaire observée sous de tels traitements. Cependant, la présentation clinique de ces infections reste identique à celle observée avant la mise à disposition des trithérapies ; elle reste le plus souvent disséminée. De même, il n'est pas constaté une amélioration quant à la médiane de survie des patients infectés. Enfin, bien que le traitement curatif de ces infections n'ait pu être étudié avec précision dans ce travail, il ne semble pas avoir évolué depuis l'apparition des HAART.

Le traitement par HAART apparaît être le meilleur traitement préventif des infections à MAC par la restauration immunitaire qu'il induit. Aussi, pouvons nous nous poser la question de la place de l'antibioprophylaxie des infections à MAC à l'ère des HAART. Après introduction d'un traitement par HAART, de telles prophylaxies doivent elles être poursuivies ? En cas de restauration immune, quand les interrompre ? Des études ultérieures devront apporter une réponse à ces questions.

ANNEXE

Date fiche / / / / / /

Centre Hospitalier Médecin..... Fax :

Bactériologiste Fax :



Patient

Nom / / / / Prénom / / / / Sexe : H F Date naissance / / / / / / / /
 Découverte séropositivité : / / / / / / / / Stade CDC93 précédant l'infection à MAC : / / / /
 Groupe transmission : Hétéro Homo/bisexuel Toxico Transf./hém Inconnu
 Date 1er traitement antirviral : / / / / / / / / ⇨ Type : 1 NRTI 2 NRTI 2NRTI + 1 IP 2NRTI + 1 NNRTI
 Date 1ère trithérapie : / / / / / / / / ⇨ CD4 :/mm³ = % CV :copies/ml oulog₁₀

Infection à Mycobactérie atypique

Traitement antirviral au cours de l'infection à MAC

AZT DDI DDC D4T 3TC Abacavir Hydroxyurée
 Névirapine Efavirenz Délavirdine
 Amprénavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir SQV SGC
 autre aucun depuis / / / / - Motif :

• Compliance au traitement antirviral mauvaise moyenne bonne ne sait pas
 • CD4 :/mm³ =% CV :copies/ml oulog₁₀ (taux le plus proche du diagnostic MAC)

Symptomatologie clinique

Fièvre Sueurs nocturnes Perte poids > 5 % Diarrhée Toux Adénopathies superficielles
 Autres (préciser :

Images scanographiques

Adénopathies profondes médiastinales abdominales autres.....
 Hépatomégalie Autres

Isolement

M. avium autre espèce (préciser :)
 - Date isolement : / / / / / / 1er isolement rechute (voir au dos)
 - Sensibilité de la souche : Cla-S Cla-R
 - Site d'isolement :

	Hémoc.	Moelle	Biopsie			Autres	
			Foie	ganglion	ostéo-articul.	Poumon	Tube digestif
+							
-							
Non fait							

- Survenue sous traitement prophylactique : non oui Date introduction / / / / / /
 Si oui, lequel : clarithromycine azithromycine rifabutine autres :

Type d'infection

bactériémique localisée (préciser :

Traitement d'attaque

Date introduction / / / / / /

mois	1er	2e	3e	4e	5e	6e			
clarithromycine									
éthambutol									
rifabutine									
amikacine									
ciprofloxacine									
azithromycine									
autres									

(griser le nombre de cases correspondant aux mois de traitement)

Traitement d'entretien

Date introduction / ___/___/___/

mois	1er	2e	3e	4e	5e	6e			
clarithromycine									
azithromycine									
éthambutol									
rifabutine									
amikacine									
ciprofloxacine									
autres									

(griser le nombre de cases correspondant aux mois de traitement)

CD4 :/mm³ =% CV :copies/ml oulog₁₀ (taux au début du traitement d'entretien)

Traitement d'entretien arrêté non oui

CD4 :/mm³ =% CV :copies/ml oulog₁₀ (taux à l'arrêt du traitement d'entretien)

Evolution de l'infection

- Bactériologique : négativation repositivation - date /___/___/___/ Souche : Cla-S Cla-R
 inconnue

- Clinique : disparition des symptômes rechute - date /___/___/___/
 décès- date /___/___/___/ perdu de vue
 en vie aux dernières nouvelles - date : /___/___/___/

CD4 :/mm³ =% CV :copies/ml oulog₁₀ (dernier taux connu)



Si rechute : informations concernant le premier isolement

Date 1er isolement : /___/___/___/

- Sensibilité de la souche : Cla-S Cla-R
 - Type d'infection bactériémique localisée :

Traitement d'attaque

Date introduction / ___/___/___/

mois	1er	2e	3e	4e	5e	6e			
clarithromycine									
éthambutol									
rifabutine									
amikacine									
ciprofloxacine									
azithromycine									
autre									

(griser le nombre de cases correspondant aux mois de traitement)

Traitement d'entretien

Date introduction / ___/___/___/

mois	1er	2e	3e	4e	5e	6e			
clarithromycine									
azithromycine									
éthambutol									
rifabutine									
amikacine									
ciprofloxacine									
autre									

(griser le nombre de cases correspondant aux mois de traitement)

Traitement antirétroviral au moment du 1er isolement

Date introduction / ___/___/___/

AZT DDI DDC D4T 3TC Abacavir Hydroxyurée
 Névirapine Efavirenz Délavirdine
 Amprénavir Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir SQV SGC
 autre aucun depuis /___/___/ - Motif :

CD4 :/mm³ ;% CV :copies/ml oulog₁₀

Merci de faxer cette fiche complétée au 03.83.15.35.34

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Anonyme.
Surveillance du SIDA en France. Situation au 30 juin 1998.
Bull. Epidémiol. Hebdo., n°37/1998 ; 157-163.
- [2] Mission Sida de la Direction des Hôpitaux. 8ème rencontre Nationale des CISIH, 1999.
- [3] HAVLIK J. A., HORSBURG C. R., METCHOCK B. *et al.*
Disseminated *Mycobacterium avium complex* infection : clinical identification and epidemiologic trends.
J. Infect. Dis., 1992 ; 165 : 577-580.
- [4] JOUAN M., OLIVIER C., TRUFFOT C. *et al.*
Atypical localizations for atypical mycobacteria : a new trend in AIDS patients receiving HAART ?
38 th ICAAC, San Diego, sept 1998, Abs n°1-205
- [5] KAPLAN M. T.
M. avium reversal syndrome set off by HAART. Improved immunity is not always good but it is better than no immunity.
5th CROI - Chicago. Feb 1998, Abs 726.
- [6] RACE E. M., ADELSON-MITTY J., KRIEGEL G. R. *et al.*
Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease.
Lancet, 1998 ; 351 : 252-255.
- [7] MOYLE G. J., GILL J., NELSON M.
Secondary prophylaxis for *M.* infections with once weekly azithromycin.
5th CROI-Chicago. Feb 1998 ; Abs. 728.
- [8] SEPKOWITZ K. A.
Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders.
Lancet, 1998 ; 351 : 228-230.
- [9] BERCHE P., GAILLARD J. L., SIMONET M.
Bactériologie : les bactéries des infections humaines.
Médecine sciences Flammarion p.427-429.
- [10] ASTAGNEAU P., BRUCKER G.
Quelle leçon tirer de l'épidémie de spondylodiscites à *Mycobacterium xenopi*.
La lettre de l'Infectiologue, 2000 ; XV (6) : 222-3.

- [11] GRANGE J. M., YATES M. D., BOUGHTON E.
The avian tubercle bacillus and its relatives.
J. Appl. Bacteriol., 1990 ; 68 (5) : 411-431.
- [12] SATHE S. S., GASCONE P., LO W. *et al.*
Severe anemia is an important predictor for survival with disseminated *MAC* in AIDS.
Am. Rev. Respir. Dis., 1990 ; 142 : 1306-1312.
- [13] DAUTZENBERGH B., CHAUVIN J. P., KOULAKSEZIAN A. *et al.*
Les infections à mycobactéries non tuberculeuses mise sous traitements expérimentaux en France.
BEH n°44/92 : 208-209.
- [14] Surveillance du SIDA en France - Situation au 30 juin 1998.
BEH 1998, 37, 157-163.
- [15] PIERCE P. F., DE YOUNG D. R., ROBERTS G. D.
Mycobacteremia and the new blood culture systems.
Ann. Intern. Med., 1983; 99 : 786-789.
- [16] YOUNG L. S.
Treatable aspects of infection due to human immunodeficiency virus.
Lancet, 1987 ; 2 : 1503-1506.
- [17] JANNOTTA P. S., SIDA WY M. K.
The recognition of mycobacterial infections by intraoperative cytology in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1989 ; 113 : 1120-1123.
- [18] HORSBURGH C. R., SELIK R. M.
The epidemiology of disseminated non tuberculosis mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).
Am. Rev. Respir. Dis., 1989 ; 139 : 4-7.
- [19] YOUNG L. S., INDERLIED S. B., BERLIN O. G. *et al.*
Mycobacterial infections in AIDS patients, with an emphasis on *Mycobacterium avium complex*.
Rev. Infect. Dis., 1986 ; 8 : 1024-1033.
- [20] WALLACE J. M., HANNAH J. B.
Mycobacterium avium complex infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study.

Chest., 1988 ; 93 : 926-932.

[21] CHAISSON R. E., HOPEWELL P. C.
Mycobacteria and AIDS mortality.
Am. Rev. Resp. Dis., 1989 ; 139 : 1-3.

[22] HORSBURGH C. R.
Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome.
N. Engl. J. Med., 1991 ; 324 : 1332-1338.

[23] Anonyme.
Surveillance du SIDA en France.
Bull. Epidémiol. Hebdo., n°31/1992 ; 145-151.

[24] ELLNER J. J., GOLDBERGER M. J., PARENTI D. M.
Mycobacterium avium infection and AIDS : a therapeutic dilemma in rapid evolution.
J. Infect. Dis., 1991 ; 163 (6) : 1326-1335.

[25] NIGHTINGALE S. D., BYRD L. T., SOUTHERN P. M. *et al.*
Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare complex* bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients.
J. Infect. Dis., 1992 ; 165 : 1082-1085.

[26] SCHURMANN D., JAUTZKE G., THALMANN V *et al.*
Prevalence and diagnosis of infection due to MAI in HIV infected patients. Results from a prospective study.
Am. Rev. Respir. Dis., 1991 ; 143 suppl. A 279 Abstract.

[27] FORDHAM R., ARBEIT R. D., TOSTESON A. N. *et al.*
The international epidemiology of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS. International MAC Group. AIDS., 1996 ; 10 : 1025-1032 in la Lettre de l'Infectiologue, 1999 ; 14 (1) : 20-23.

[28] HORSBURG C. R. J., CHIN D. P., YAJKO D. M. *et al.*
Environmental risk factors for acquisition of *Mycobacterium avium complex* in persons with human immunodeficiency virus infection.
J. Infect. Dis., 1994 ; 170 : 362-367.

[29] CHAISSON R. E., MOORE R. D., RICHMAN D. D. *et al.*

Incidence and natural history of *Mycobacterium avium complex* infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group.
Am. Rev. Respir. Dis., 1992 ; 146 : 285-289.

[30] anonyme

Les Chiffres Clés SIDA et HEPATITE C – (7^{ème} édition)
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1999 – 89pp

[31] INDERLIED C. B., KEMPER C. A.

Disseminated *Mycobacterium avium complex* infection.
AIDS Clin. Rev., 1992 : 131-172.

[32] HORSBURG C. R., HAVLIK J. A., ELLIS D. A. *et al.*

Survival of patients with AIDS and disseminated MAC infection with and without antimycobacterial chemotherapy.
Am. Rev. Respir. Dis., 1991 ; 144 : 557-559.

[33] HORSBURG C. R., HAVLIK J. A., THOMPSON S. E.

Survival of AIDS patients with disseminated MAC infection : a case control study.
Program and abstracts of the VI international Conference on AIDS, San Francisco, 1990.

[34] JACOBSON M. A., HOPEWELL P. C., YAJKO D. M. *et al.*

Natural history of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS.
J. Infect. Dis., 1991 ; 164 (5) : 994-998.

[35] CHIN D. P., REINGOLD A. L., STONE E. N. *et al.*

This impact of *Mycobacterium avium complex* bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients : a prospective study.
J. Infect. Dis., 1994 ; 170 : 578-584.

[36] BOULARD P.

Infection à *Mycobacterium avium-intracellulare* et SIDA. A propos d'une série de 25 cas observés au CHU de Nancy de 1986 à 1992-256 p.
Thèse de médecine : Nancy I : 1993 : 54-58.

[37] FARBER C. M., YERNAULT J. C., LEGROS F *et al.*

Detection of anti p32 mycobacterial IgG antibodies in patients with AIDS.
J. Infect. Dis., 1990 ; 162 : 279-280.

- [38] LEE B. Y., CHATTERJEE D., BOZIC C. M. *et al.*
Prevalence of serum antibody to the type-specific glycopeptidolipid antigens of *M. avium* in human immunodeficiency virus : positive and negative individuals.
J. Clin. Microb., 1991 ; 29 : 1026-1029.
- [39] DAMSKER B., BOTTONE E. J.
Mycobacterium avium-M. intra cellulare from the intestinal tract of patients with the acquired immunodeficiency syndrome : concepts regarding acquisition and pathogenesis.
J. Infect. Dis., 1985 ; 151 : 179-186.
- [40] LEVY-FREBAULT V.
Ecologie des mycobactéries et mode de contamination humaine.
Med. Mal. Infect., 1991 ; 21 special : 16-25.
- [41] PORTAELS F., LARSSON L., SMEETS P.
Isolation of *Mycobacteria* from healthy person's stools.
Int. J. Lepr. Other. Mycobact. Dis., 1988 ; 56 : 468-470.
- [42] JUCKER M. T., FALKINHAM J. O.
Epidemiology of infection by non tuberculous *Mycobacteria*. Evidence for two DNA homology group among small plasmids in *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and *M. scrofulaceum*.
Am. Rev. Respir. Dis., 1990 ; 142 (4) : 858-862.
- [43] MEISSNER P. S., FALKINHAM J. O. III.
Plasmid DNA profiles as epidemiological markers for clinical and environmental isolates of *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. scrofulaceum*.
J. Infect. Dis., 1986 ; 153 : 325-331.
- [44] PARKER B. C., FORD M. A., GRUFT H. *et al.*
Epidemiology of infection by non tuberculous *Mycobacteria*. IV.
Preferential aerosolization of *Mycobacterium intracellulare* from natural waters.
Am. Rev. Respir. Dis., 1983 ; 128 : 652-656.
- [45] DUMOULIN G. C., STOTTMEIER K. D., PELLETIER P. A., *et al.*
Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water systems.
JAMA, 1988 ; 260 : 1599-1601.
- [46] GRAHAM L., WARREN N. G., TSANG A. Y., *et al.*
Mycobacterium avium complex pseudobacteriuria from hospital water supply.
J. Clin. Microb., 1988 ; 26 : 1034-1036.

- [47] POROPATICH C. O., LABRIOLA A. M., TUAZON C. U.
Acid fast smear and culture of respiratory secretions, bone marrow and stools as predictors of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection.
J. Clin. Microbiol., 1987 ; 25 : 929-930.
- [48] KLATT E. C., JENSEN D. F., MEYER R. P.
Pathology of *Mycobacterium avium intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome.
Human Pathol., 1987 ; 18 : 709-714.
- [49] ROTH R. I., OWEN R. L., KAREN D. F., *et al.*
Intestinal infection with *Mycobacterium* in acquired immunodeficiency syndrome.
Dig. Dis. Sci., 1985 ; 30 : 497-501.
- [50] HORSBURGH C. R., METCHOCK B. G., Mac GOWAN J. E., *et al.*
Progression to disseminated infection in HIV-infected persons colonized with *Mycobacteria* other than *tuberculosis*.
Am. Rev. Respir. Dis., 1991 ; 143 suppl. A 279 Abstract.
- [51] HORSBURGH C. R., METCHOCK B. G., Mac GOWAN J. E., *et al.*
Clinical implications of recovery of *Mycobacterium avium complex* from the stools of respiratory-tract of HIV-infected individuals.
AIDS, 1992 ; 6 (5) : 512-514.
- [52] BENSON C. S., KERNS E., SHA B. *et al.*
Relationship of respiratory and G.I. tract colonization with *MAC* to disseminated *MAC* disease in HIV infected patients.
Program and abstracts of the VI International Conference on AIDS, San Francisco, 1990.
- [53] BENSON C. S., KESSLER H. A., POTTAGE J. C. *et al.*
Successful treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related *MAC* disease with a multiple drug regimen including amikacin.
Arch. Intern. Med., 1991 ; 151 : 582-585.
- [54] BARNES P. F., AREVALO C.
Blood culture positivity patterns in bacteremia due to *Mycobacterium avium intracellulare*.
South. Med. J., 1988 ; 81 : 1059-1060.
- [55] MACHER A. M., KOVACS J. A., GILL V. *et al.*

Bacteremia due to *Mycobacterium avium intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome.

Ann. Intern. Med., 1983 ; 99 : 782-785.

[56] WONG B., EDWARDS F. F., KIEHN T. E. *et al.*

Continuous high-grade *Mycobacterium avium intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

Am. J. Med., 1985 ; 78 : 35-40.

[57] HAWKINS C. C., GOLD J. W. M., WHIMBEY E. *et al.*

Mycobacterium avium complex infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome.

Ann. Intern. Med., 1986 ; 105 : 184-188.

[58] KIEHN T. E., EDWARDS F. F., BRANNON E. P. *et al.*

Infections caused by *MAC* in immuno compromised patients : diagnosis by blood cultures and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests and morphological and seroagglutination characteristics.

J. Clin. Microbiol., 1985 ; 21 : 168-173.

[59] BERMUDEZ L. E., YOUNG L. S.

Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activates human macrophages to inhibit growth or kill *MAC*.

J. Leukoc. Biol., 1990 ; 48 : 67-73.

[60] YAKRUS M. A., GOOD R. C.

Geographic distribution, frequency, and specimen source of *Mycobacterium avium complex* serotypes isolated from patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

J. Clin. Microbiol., 1990 ; 28 : 926-929.

[61] JONHSON J. L., SHIRATSUCHI M., TOBA H., ELLNER J. J.

Preservation of monocyte effector function against *Mycobacterium avium-M. intracellulare* in patients with AIDS.

Infect. Immun., 1991 ; 59 (10) : 3639-3645.

[62] SCHNITTMAN S., LANE H. C., WITEBSKI F. G. *et al.*

Host defense against *MAC*.

J. Clin. Immunol., 1988 ; 8 : 234-243.

[63] ALFANDARI S., MAULIN L.

Manifestations cliniques des infections à *Mycobacterium avium complex* au cours du SIDA avant et après l'introduction des inhibiteurs de protéases.

La Lettre de l'infectiologue, 1999 ; XIV (1) : 20-21.

[64] YOUNG L. S.

Mycobacterium avium complex infection.

J. Infect. Dis., 1988 ; 157 : 863-867.

[65] Anonyme

Centers for Disease Control and Prevention.

Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection.

Ann. Intern. Med., 1987 ; 106 : 254-256.

[66] SPENCER P. M., JACKSON G. G.

Fungal and mycobacterial infections in patients infected with the human immunodeficiency virus.

J. Antimicrob. Chemother., 1989 ; 23 : 107-125.

[67] KOVACS J. A., MASUR H.

Opportunistic infections, p 199-226

In : Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., (éd.) - 'AIDS', 1988, Lippincott, Philadelphia.

[68] MURRAY J. F., MILLS J.

Pulmonary infections complications of human immunodeficiency virus infection.

Am. Rev. Resp. Dis., 1990 ; 141 : 1356-1372 and 1582-1601.

[69] WALLACE J. M., HANNAH J. B.

Pulmonary disease at autopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

West. J. Med., 1988 ; 149 : 167-171.

[70] PACKER S. J., CESARIO T., WILLIAMS J. H. Jr.

Mycobacterium avium complex infection presenting as endobronchial lesions in immunosuppressed patients.

Ann. Intern. Med., 1988 ; 109 : 389-393.

[71] MARINELLI D. L., ALBELDA S. M., WILLIAMS T. M. *et al.*

Non tuberculous mycobacterial infection in AIDS : clinical, pathologic and radiographic features.

Radiology, 1986 ; 160 : 77-82.

[72] B. NASH G., FLIGIEL S.

Pathologic features of the lung in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : an autopsy study of seventeen homosexual males.
Am. J. Clin. Pathol., 1984 ; 81 : 6-12.

[73] TENHOLDER M. F., MOSER R. J., TELLIS C. J.
Pulmonary involvement in patients acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Intern. Med., 1988 ; 148 : 953-955.

[74] SOHN C. C., SHROFF R. W., KLIEWER K. E. *et al.*
Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men with acquired cell-mediated immunodeficiency : a histologic and immunologic study of two cases.
Am. J. Clin. Pathol., 1983 ; 79 : 247-252.

[75] ZAKOWSKI P., FLIGIEL S., BERLIN G. W. *et al.*
Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency.
JAMA, 1982 ; 248 : 2980-2982.

[76] GRAY J. R., RABENECK L.
Atypical mycobacterial infection of the gastro-intestinal tract in AIDS patients.
Am. J. Gastroent., 1989 ; 84 : 1521-1524.

[77] LANE G. P., LUCAS C. R., SMALLWOOD R. A.
The gastro-intestinal and hepatic manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome.
Med. J. Aust., 1989 ; 150 : 139-143.

[78] GILLIN J. S., URMACHER C., WEST R. *et al.*
Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in acquired immunodeficiency syndrome mimicking Whipple's disease.
Gastroent., 1983 ; 85 : 1187-1191.

[79] VINCENT M. E., ROBBINS A. H.
Mycobacterium avium-intracellulare complex enteritis : pseudo Whipple disease in AIDS.
Am. J. Respir., 1985 ; 144 : 921-922.

[80] SCHNEEBAUM C. W., NOVICK D. M., CHABON A. B. *et al.*
Terminal ileitis associated with *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a homosexual man with acquired immune deficiency syndrome.
Gastroent., 1987 ; 92 : 1127-1132.

- [81] NYBERG D. A., FEDERLE M. P., JEFFREY R. B. *et al.*
Abdominal CT findings of disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* in AIDS.
Am. J. Respir., 1985 ; 145 : 297-299.
- [82] ORENSTEIN M. S., TAVITIAN A., YOUK B.
Granulomatous involvement of the liver in patients.
Gut., 1985 ; 26 : 1220-1225.
- [83] SCHNEIDERMAN D. J., ARENSON D. M., CELLO J. P. *et al.*
Hepatic disease in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Hepatotomy, 1987 ; 7 : 925-930.
- [84] SNYDER W. D., SIMPSON D. M., NIELSEN S. *et al.*
Neurological complications of AIDS.
Ann. Neurol., 1983 ; 14 : 403-418.
- [85] KAPLAN L. D., WOFYSY C. B., VOLBERDING P. A.
Treatment of patients with acquired immunodeficiency syndrome and associated manifestations.
JAMA, 1987 ; 257 : 1367-1373.
- [86] BERGER T. G.
Dermatologic manifestations of HIV infection, pp. 531-1315
In : Cohen P.T., Sande M.A., Volberding P. (éd.). The Aids knowledge base-1990.
The Medical Publishing Group, Wajtham.
- [87] FREED J. A., PERVEZ N. K., CHEN V. *et al.*
Cutaneous mycobacteriosis : occurrence and significance in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome.
Arch. Dermatol., 1987 ; 123 : 1601-1603.
- [88] MACHER A. M., DE VINATA M. L., ANGRITT P. *et al.*
Pathologic features of patients infected with the human immunodeficiency virus, pp. 155-183
In : Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., (éd.) -'AIDS' 1988, Lippincott, Philadelphia.
- [89] GARDNER T. D., FLANANGAN P., DRYDEN M. S. *et al.*
Disseminated MAC infection and red cell hypoplasia in patients with the AIDS.
J. Infect., 1988 ; 16 : 135-140.

- [90] JOUAN M., CAMBAU E., BARIL L. *et al.*
Decreased incidence of disseminated *MAC* infection in 689 AIDS patients receiving antiretroviral treatment with protease inhibitors.
37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1997 : abstract I-30.
- [91] SASSA S., KAWAKAMIE M., CERAMI A.
Inhibition of the growth, and differentiation of erythroid precursor cells by an endotoxin-induced mediator from peritoneal macrophages.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1983; 80 : 1717-1720.
- [92] HORSBURGH C. R., MASON U. G. III, FARDHI D. C. *et al.*
Disseminated infections with *Mycobacterium avium-intracellulare*. A report of 13 cases and a review of literature.
Medicine 1985 ; 64 : 36-50.
- [93] GUTHERTZ L. S., DAMSKER B., BOTTONE E. J. *et al.*
Mycobacterium avium and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS.
J. Infect. Dis., 1989 ; 160 : 1037-1041.
- [94] MOTYL M. R., SALTZMAN B., LEVI M. H. *et al.*
The recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric BACTEC NR 660 Medium.
Div. Microbiol. Immunol., 1989 ; 84-86.
- [95] MORGAN M. B., REVES R. R., WILSON M. L. *et al.*
Comparison of BACTEC 12B vs solid media for recovery of *Mycobacterium avium complex* from blood cultures in AIDS patients.
Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1997 ; 28 : 45-48.
- [96] SLUTSKY A. M., ARBEIT R. D., BARBER T. W. *et al.*
Polyclonal infections due to *Mycobacterium avium complex* in patients with AIDS detected by pulsed-field gel electrophoresis of sequential clinical isolates.
J. Clin. Microbiol., 1994 ; 32 : 1773-1778.
- [97] PICARDEAU M., VARNEROT A., LECOMPTE T. *et al.*
Use of different molecular typing techniques for bacteriological follow up in clinical trial with AIDS patients with *Mycobacterium avium* bacteremia.
J. Clin. Microbiol., 1997 ; 35 : 2503-2510.
- [98] KEMPER C. A., HAVLIR D., BARTOK A. E. *et al.*

Transient bacteremia due to *Mycobacterium avium complex* in patients with AIDS.

J. Infect. Dis., 1994 ; 170 : 488-493.

[99] WAYNE L. G., ANDERSON B., CHETTY K. *et al.*

Antibodies to mycobacterial peptidoglycolipid and to crude protein antigens in sera from different categories of human subjects.

J. Clin. Microbiol., 1988 ; 26 : 2300-2306.

[100] WINTER S. M., BERNARD E. M., GOLD J. W. M. *et al.*

Humoral reponses to disseminated infection by *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* in acquired immunodeficiency syndrome and hairy cell leukemia.

J. Infect. Dis., 1985 ; 151 : 323-327.

[101] MORRIS S. L., BERMUDEZ L., CHAPARAS S. D.

Mycobacterium avium complex disease in patients with AIDS : seroreactivity to native and recombinant mycobacterial antigens.

J. Clin. Microbiol., 1991 ; 29 (12) : 2715-2719.

[102] BERMUDEZ L. E., WU M., ENKEL M. *et al.*

Naturally occurring antibodies against *Mycobacterium avium complex*.

Am. Clin. Lab. Sci., 1989 ; 19 (6) : 435-443.

[103] CHAPARAS S. D.

Antigenic relationships among mycobacterial species by modified rocket and crossed immunoelectrophoresis.

Rev. Infect. Dis., 1981 ; 3 : 934-943.

[104] MORRIS S. L.

Antigens of the *Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare complex*.

Eur. J. Epidemiol., 1991 ; 7 (4) : 328-338.

[105] CHAPARAS S. D.

Immunologically based diagnostic test with tuberculin and other mycobacterial antigens.

In the Mycobacteria, Eds. G. P. KUBICA and L.G. WAYNE, 1984 : 196-220.

[106] AMBERSON J. B., DICARLO E. F., METROKA C. E. *et al.*

Diagnostic pathology in the acquired immunodeficiency syndrome. Surgical pathology and cytology experience with 67 patients.

Arch. Pathol. Lab. Med., 1985 ; 109: 345-351.

- [107] CASTELLA A., CROXON T. S., MILDVAN D. *et al.*
The bone marrow in AIDS. A histologic, hematologic and microbiology study.
Am. J. Pathol., 1985 ; 84 : 425-432.
- [108] CHIDIAC C., SENNEVILLE E., AJANA F.
Modes de présentation clinique, radiologique, anathomo-pathologique de
l'infection à mycobactéries atypiques au cours du SIDA.
Med. Mal. Infect., 1991 ; 21 spécial : 92-98.
- [109] BAROFSKY K., HENEIN S., SHIVARAM U.
MAI. A revue of the chest x-Ray and clinical correleats of MAI.
Am. Rev. Respir. Dis., 1991 ; 143 suppl. A 278 abstract.
- [110] CROXON T. S., EBANES D., MILDVAN D.
Atypical mycobacteria and Kaposi's sarcoma in the same biopsy specimen.
N. Engl. J. Med., 1983 ; 308 (24) : 1476.
- [111] SHAFRAN S. D., SINGER J., ZAROWNY D. P. *et al.*
A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium
complex bacteraemia in AIDS : rifabutin, ethambutol and clarithromycin versus
rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin.
N. Engl. J. Med., 1996 ; 335 : 377-383.
- [112] MAY T., VINCENT V., BREL F. *et al.*
The french randomized clinical trial of combination therapy with clarithromycin
for MAC bacteraemia in AIDS patients : final results.
XIth International Conference on AIDS. Vancouver 1996 ; we. B422.
- [113] DUBE M. P., SATTLER F., TORRIANI F. *et al.*
Clarithromycin plus clofazimine with or without ethambutol for the prevention
of relapse of MAC bacteraemia in AIDS.
3rd Conference on the macrolides, azalides and streptogramins.
Lisbonne 1996 ; abstract 7.07.
- [114] CHAISSON R. E., KEISER P., PIERCE M. *et al.*
Controlled trial of clarithromycin/ethambutol with or without clofazimine for
Mycobacterium avium complex bacteraemia in AIDS.
3rd Conference on the macrolides, azalides and streptogramins.
Lisbonne 1996 : abstract 7.16.
- [115] BENSON C.
ACTG 223 : traitement des infections à *Mycobacterium avium complex*. Denver.

6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Feb 1999 : abstract 96.

[116] LASSEUR C., MAUGIN I., PELLEGRIN J. L. *et al.*

Infections généralisées à mycobactéries du complexe aviaire au cours du SIDA. A propos de 100 observations.

Rev. Med. Interne, 1995 ; 16 : 110-120.

[117] MOORE R. D., CHAISSON R. E.

Survival analysis of two controlled trials of rifabutin prophylaxis of *Mycobacterium avium complex* in AIDS.

AIDS Rev 1995 ; 9 : 1337-1342.

[118] PIERCE M., CRAMPTON S., HENRY D. *et al.*

A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome.

N. Engl. J. Med., 1996 ; 335 : 384-391.

[119] OLDFIELD E. C., DICKINSON G., CHUNG G. *et al.*

Once weekly azithromycin for the prevention of *Mycobacterium avium complex* (MAC) infection in AIDS patients.

3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC 1996.

[120] HAVLIR D. V., DUBE M. P., SATTLER F. R. *et al.*

Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both.

N. Engl. J. Med., 1996 ; 335 : 392-398.

[121] BENSON C. A., COHN D. L., WILLIAMS P. *et al.*

A phase III prospective, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin (CLA) vs. rifabutin (RBT) vs. CLA + RBT for prevention of *Mycobacterium avium complex* (MAC) disease in HIV + patients with CD4 counts < 100 cells/ μ l.

3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC 1996.

[122] MASUR H.

Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium complex* disease in patients infected with the human immunodeficiency virus.

N. Engl. J. Med., 1993 ; 329 : 898-904.

- [123] OSTROFF S. M., SPIEGEL R. A., FEINBERG J. *et al.*
Preventing disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with human immunodeficiency virus.
Clin. Infect. Dis., 1995 ; 21 (suppl. 1) : 572-76.
- [124] MAUSS S., WOLF E., MUNICH E. *et al.*
Decreasing incidence of mycobacterial diseases in HIV+ patients.
12th World AIDS conference - Geneva. July 1998, Abs n° 22166.
- [125] HORSBURGH C. R.
Advances in the prevention and treatment of *Mycobacterium avium* disease.
N. Engl. J. Med., 1996 ; 335 : 428-430.
- [126] ABERG J A, YAJKO D. M., JACOBSON M. A.
Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with Highly Active Antiretroviral Therapy.
J. Inf. Dis, 1998, 178, 1446-9.
- [127] HOFFMANN C., HORST H. A., DEGEN O. *et al.*
Manifestation of mycobacterial infection after initiating of highly active antiretroviral therapy (HAART).
12th World AIDS Conference, 1998 : abstract 22172.
- [128] MASUR H., KAPLAN J. E., HOLMES K. K. *et al.*
1997 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus : Disease-Specific.
Clin Infect Dis, 1997 ;25 (Suppl 3) : S313-35.
- [129] AUTRAN B., CARCELAIN G., LI T. S. *et al.*
Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease.
Science, 1997 ; 277 : 112-6.
- [130] BEH, 38/2000.
- [131] GORDIN F. M., COHN D. L., SULLAM P. M. *et al.*
Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease : a prospective evaluation.
J. Infect. Dis., 1997 ; 176 : 126-132.
- [132] BRODT H. R., ENZENSBERGER R., KAMPS B. S. *et al.*

Impact of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection on survival of HIV infected patients.

Eur. J. Med. Res., 1997 ; 2 : 106-110.

[133] HOOVER D. R., GRAHAM N. M. H., BACELLAR H. *et al.*

An epidemiologic analysis of *Mycobacterium avium complex* disease in homosexual men infected with human immunodeficiency virus type 1.

Clin Infect Dis, 1995 ; 20 : 1250-8.



[134] HAVEIR D. V., HAUBRICH R., HWANG J. *et al.*

Human immunodeficiency virus replication in AIDS patients with *Mycobacterium avium complex* bacteremia : a case control study. California Collaborative Treatment Group.

J. Infect. Dis., 1998 ; 177 : 595-599.

[135] SHAFRAN S. D.

Prevention and treatment of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals.

Int. J. Infect. Dis., 1998 ; 3 (n° 1) : 39-47.

[136] FURRER H., JACOBSON M. A., REISS P. *et al.*

Discontinuation of prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected persons receiving potent combination antiretroviral therapy.

AIDS Rev 1999 ; 1 : 179-188.

[137] LOW N., PFLUGER D., EGGER M.

Disseminated *Mycobacterium avium complex* disease in the Swiss HIV cohort study : increasing incidence, unchanged prognosis.

AIDS, 1997 ; 11 : 1165-1171.

[138] HADAD J. D., LEWI D. S., PIGNATARI A. C. C. *et al.*

Resolution of *Mycobacterium avium complex* bacteremia following highly active antiretroviral therapy.

Clin Infect Dis, 1998 ; 26 : 758-9.

VU

NANCY, le **19 FÉVRIER 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **Th. MAY**

NANCY, le **2 MARS 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **12 MARS 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, ainsi que l'évolution des infections à *Mycobacterium avium* complex chez les patients infectés par le VIH et bénéficiant ou non, d'une trithérapies antirétrovirale depuis l'introduction, en 1996, des antiprotéases en France. En effet, depuis l'introduction des trithérapies, certaines publications font état de présentations cliniques inhabituelles de ces infections, avec notamment des formes localisées, des risques de rechutes moindres et une durée de vie prolongée des patients infectés. Après une synthèse bibliographique sur les infections à *Mycobacterium avium* complex en pathologie humaine, nous présentons les résultats de cette étude. Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique et nationale réalisée entre le 1^{er} juillet 1996 date de la généralisation de la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales en France, et le 31 décembre 1998. Elle porte sur une série de 144 cas d'infections à *Mycobacterium avium* complex. Puis dans une troisième partie, les résultats de l'étude sont discutés et confrontés aux données de la littérature disponibles depuis la mise à disposition des trithérapies antirétrovirales.

TITRE EN ANGLAIS

Mycobacterium avium complex infections in HIV infected patients : descriptive study realized during highly active antiretroviral therapy era.

THESE :MEDECINE GENERALE-ANNEE 2001

MOTS CLES :

Mycobactérium avium complex/mycobactéries atypiques/ SIDA/VIH/infections opportunistes/trithérapies antirétrovirales.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505-VANDOEUVRE LES NANCY Cedex