

## Mycobactéries non tuberculeuses

# Infection à *Mycobacterium malmoeense* avec issue létale

Caroline Laura Wanner<sup>a</sup>, médecin diplômée; PD Dr méd. Tsogyal Latshang<sup>a</sup>; PD Dr méd. Philip Wentz<sup>b</sup>; PD Dr méd. Guido Kukuk<sup>c</sup>; Dr. med. Raphael Jeker<sup>a</sup>

Kantonsspital Graubünden, Chur: <sup>a</sup> Department Innere Medizin, <sup>b</sup> Institut für Pathologie, <sup>c</sup> Institut für Radiologie

## Contexte

*Mycobacterium (M.) malmoeense* fait partie des mycobactéries non tuberculeuses (MNT), également appelées mycobactéries atypiques. Elles sont largement répandues, notamment présentes dans les sols et les eaux, et considérées comme non transmissibles d'humain à humain [1]. Les infections par des mycobactéries atypiques sont rares, le taux d'infection augmente toutefois depuis 1980 – avec des différences régionales en termes de diffusion des divers types de MNT. Dans les pays industrialisés, la prévalence des infections à MNT est de 1,0–1,8 cas / 100 000 habitants [2]. Il existe souvent une maladie pulmonaire prédisposante telle que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et/ou une consommation de nicotine de longue date. Des mycobactérioses atypiques

surviennent souvent aussi sous immunosuppression et chez les personnes atteintes du virus d'immunodéficience humaine (VIH) [3].

## Rapport de cas

### Anamnèse

Un patient âgé de 56 ans s'est présenté au service des urgences avec une toux chronique et des expectorations blanchâtres, une inappétence, une perte de poids de 10 kg et des sueurs nocturnes présentes depuis trois semaines. Il n'a rapporté aucune fièvre. Les antécédents médicaux incluaient une consommation nocive d'alcool et un abus de nicotine à raison de 60 paquets-années, une légère anémie normocytaire normochrome était en outre déjà connue.

### Examen clinique et résultats

L'examen clinique du patient d'apparence cachectique a révélé un bruit respiratoire atténué à droite, avec une fréquence respiratoire et une saturation en oxygène normales.

Les analyses biochimiques ont mis en évidence un taux accru de protéine C-réactive (CRP) de 91,1 mg/l, les leucocytes affichaient des valeurs normales.

À la radiographie thoracique est apparue une cavité au niveau de l'apex du poumon droit, avec des infiltrats réticulo-nodulaires avoisinants (fig. 1).

La tomodensitométrie (TDM) réalisée ensuite (avec administration de produit de contraste i.v.) a confirmé ce résultat. Par ailleurs, les ganglions lymphatiques étaient hypertrophiés et partiellement nécrosés au centre, avec

une absorption périphérique du produit de contraste ainsi que des consolidations et bronchectasies étendues (prononcées à droite) (fig. 2).

Compte tenu du tableau clinique et de l'anamnèse, la cavité a d'abord fait penser à une tuberculose (Tbc). Le diagnostic différentiel laissait envisager une tumeur nécrosante, une pneumonie abcédante chronique ou une infection à MNT.

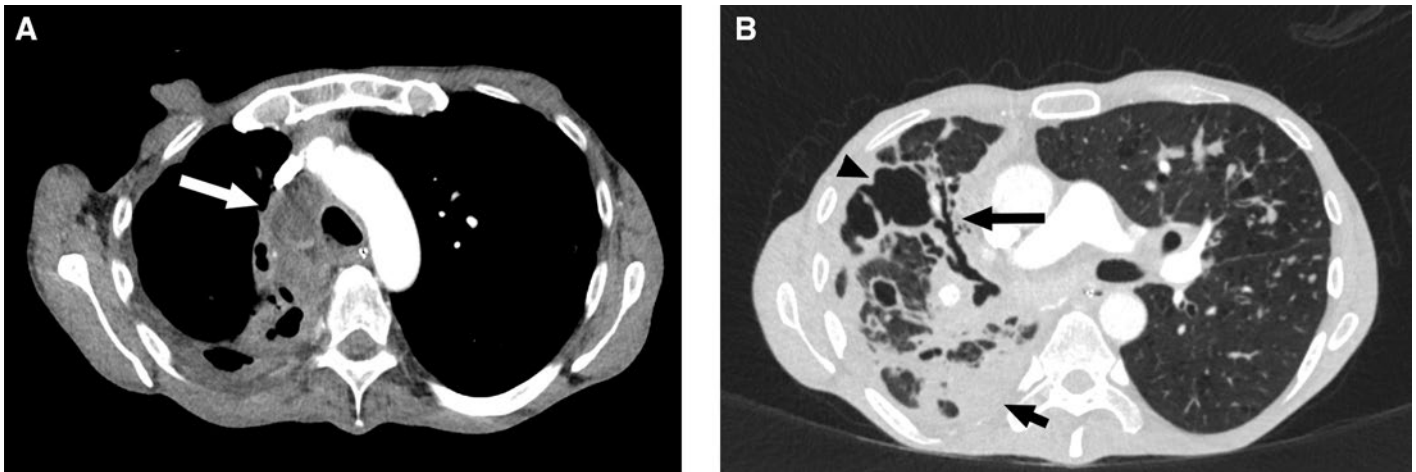
Le patient a donc été isolé avec une suspicion de Tbc. Les échantillons de crachat à nouveau prélevés ont permis de mettre en évidence, en préparation directe et à deux reprises, suffisamment de bacilles acido-résistants. Par ailleurs, des cultures de bactéries et mycobactéries ont été réalisées sur la base d'échantillons de crachat et d'un lavage bronchique. Les tests de réaction en chaîne par polymérase (PCR) à la recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* étaient toutefois négatifs dans les deux supports, une Tbc a donc été considérée comme très improbable et le patient sorti de l'isolement. Le résultat cytologique du lavage bronchique n'a fourni aucune évidence de cellules malignes. Le test VIH était négatif. La pléthysmographie corporelle n'a apporté aucune indication de pneumopathie obstructive. La culture bactérienne issue des sécrétions bronchiques a finalement montré la croissance de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et *Stenotrophomonas maltophilia*.

### Diagnostic et traitement

En se basant sur le résultat de la culture bactérienne, nous avons supposé chez ce patient une pneumonie abcédante et débuté un traitement par pipéracilline/tazobactam. Les bacilles aci-



**Figure 1:** Radiographie du thorax (pa): infiltrats réticulo-nodulaires accentués à droite avec formation d'une cavité dans le lobe supérieur droit. Lymphadénopathie hilare droite et médiastinale. Pas d'épanchement pleural.



**Figure 2:** Tomodensitométrie thoracique (coupe axiale): **A)** La fenêtre des parties molles montre un ganglion lymphatique paratrachéal de 3 cm, avec nécrose de liquéfaction centrale (flèche). **B)** La fenêtre pulmonaire montre des bronchectasies (flèche longue), des cavitations (pointe de la flèche) et des infiltrats consolidants à prédominance dorsale (flèche courte) dans le poumon droit.

do-résistants, bien que suffisamment présents dans le crachat, ne pouvaient pas être mis en évidence dans la ponction de ganglions lymphatiques (hilo-médiastinale), ni dans la préparation par broyage (segment antérieur du lobe supérieur) et ont été interprétés comme des mycobactéries non tuberculeuses colonisantes.

### Évolution

Au vu de son état général réduit, le patient a été transféré dans une clinique de réadaptation pneumologique. Après trois semaines, il y a développé une leucopénie, d'où le passage du trai-

tement antibiotique à la céfépime. Cependant, son état général a continué de se dégrader. Au bout de six semaines, la culture du crachat et des sécrétions bronchiques a présenté la croissance de *M. malmoense*. Aussi le diagnostic d'une infection pulmonaire à *M. malmoense* a-t-il été établi. Conformément aux directives relatives aux infections à *M. malmoense* de la «British Thoracic Society» (BTS) datant de 2017, le traitement antibiotique est passé à la rifampicine, l'éthambutol et la clarithromycine [4]. En cas d'infections sévères, l'administration d'amikacine i.v. est en outre recommandée, mais à ce stade, on a décidé de ne pas le faire chez ce patient en raison de la néphrotoxicité. Comme les paramètres inflammatoires ont continué d'augmenter après trois semaines sous les antibiotiques mentionnés ci-dessus, il a ensuite été passé à la moxifloxacine, la clarithromycine et les tuberculostatiques rifabutine et isoniazide. Ce dernier a par la suite dû être arrêté en raison d'un ictère (bilirubine 106  $\mu\text{mol/l}$ ) et d'une hausse des transaminases. Les trois autres préparations ont continué d'être prises pendant six semaines. Malgré l'administration d'une alimentation liquide hautement calorique et protéique, une perte de poids progressive d'un total 20 kg est survenue en cours d'évolution. Par ailleurs, le patient souffrait d'une toux accrue et de températures subfébriles à fébriles, le taux de CRP demeurait constamment élevé à 140 mg/l, de sorte que le traitement antibiotique a dû être considéré comme n'étant pas suffisamment efficace. Pour une meilleure évaluation de la situation pulmonaire générale et la planification d'autres options thérapeutiques, une scintigraphie pulmonaire de perfusion a été réalisée. Celle-ci a montré un poumon droit nettement plus atteint et pratiquement afonctionnel. La participation du lobe supérieur et moyen droit à l'échange gazeux était de seulement 1%. Cela

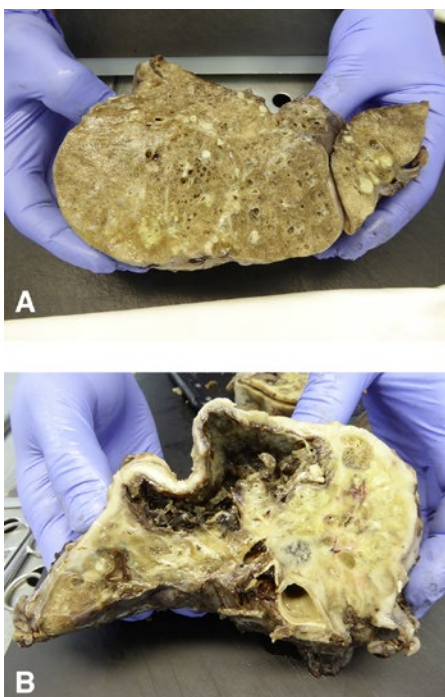
laissait ainsi supposer que la mauvaise perfusion pulmonaire ne permettait d'atteindre localement qu'un taux d'efficacité antibiotique insuffisamment élevé. C'est pourquoi une pneumonectomie a été envisagée comme option thérapeutique. Les conditions requises étaient présentes à l'échocardiographie (aucun signe d'hypertension artérielle pulmonaire) et le patient a souhaité l'opération. Le cas a été discuté de manière interdisciplinaire et un traitement chirurgical du poumon droit décidé, après quoi la pneumonectomie du côté droit (fig. 3) a été pratiquée avec recouvrement du moignon bronchique par un lambeau musculaire de grand dentelé et suture de la plaie au moyen du système de thérapie «vacuum assisted closure» (VAC).

Après l'intervention, le patient a d'abord pu être rapidement stabilisé et extubé. Au bout de quelques jours, il a toutefois développé diverses complications: sont survenues une superinfection à germes multirésistants dans le poumon restant, des hémorragies gastrointestinales récidivantes et une contrainte prononcée du cœur droit avec fibrillation atriale consécutive et dermatite de stase. La contrainte cardiaque droite était le plus probablement due à une pression artérielle pulmonaire désormais accrue à la suite de la pneumonectomie.

Malgré des mesures de médecine intensive, le patient est décédé six semaines après l'opération. L'autopsie a confirmé une insuffisance cardiaque droite et des hémorragies gastrointestinales récidivantes comme causes du décès.

### Discussion

Le genre des mycobactéries comprend plus de 160 espèces et sous-espèces présentant diverses manifestations et virulences ainsi qu'une répartition géographique variée [5]. Tandis que *Mycobacterium-avium-complex* (MAC) affiche la



**Figure 3:** **A)** Pièce opératoire après pneumonectomie à droite: aspect en nid d'abeille, nombreux nodules jaunes mesurant jusqu'à 1 cm (nécroses / nécroses de liquéfaction / granulomes). **B)** Pièce opératoire du poumon droit apical: grande caverne couenneuse d'env. 12 cm.

## Le cas particulier

prévalence la plus élevée dans le monde, *M. malmoense* se trouve principalement dans le nord de l'Europe [5]. Les infections pulmonaires à MNT se manifestent sous différentes formes, allant des bronchectasies aux lésions cavernueuses [5]. Elles peuvent se présenter comme une Tbc de sorte que les régions endémiques correspondantes (Amérique du Sud, Afrique, Asie) comptent probablement de nombreux cas non recensés (MNT au lieu de Tbc) [5]. Dans le monde occidental, les progrès de l'imagerie et l'amélioration des techniques microbiologiques (notamment «line probe assay», séquençage de génome) contribuent à l'identification spécifique et ainsi à des valeurs de prévalence supérieures [5].

*M. malmoense* est plus pathogène que d'autres MNT et peut causer des infections pulmonaires sévères, typiquement chez les personnes présentant des poumons déjà endommagés (BPCO, pneumoconioses, fibrose kystique) ou une forte consommation de nicotine et chez les immunosupprimés (VIH, après transplantation, traitement par des glucocorticoïdes inhalés ou des médicaments biologiques) [5].

Lorsque des bacilles acido-résistants sont mis en évidence dans un échantillon, mais que le test PCR à la recherche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* est négatif, il convient de supposer qu'il s'agit d'une infection à MNT. Dans ce cas, des centres de référence peuvent mettre en évidence des espèces de MNT à croissance lente au moyen d'un PCR spécifique [5]. Le diagnostic d'une infection à MNT est difficile à établir: d'une part, les symptômes sont non spécifiques et les MNT n'ont pas toujours un comportement pathogène et, d'autre part, elles sont ubiquitaires. En cas d'évidence de MNT, il convient donc de faire la distinction entre contamination, colonisation, infection passagère et infection sévère. Une étude hollandaise a permis de montrer aussi une pertinence clinique chez 70% des personnes présentant des isolats de *M. malmoense* [1]. Le diagnostic d'une infection pulmonaire à MNT nécessite de remplir les critères suivants: a) modifications typiques à l'imagerie (opacités nodulaires ou cavernes à la radiographie thoracique, ainsi qu'éventuellement bronchectasies à la TDM), b) exclusion d'un autre diagnostic et c) la mise en évidence au moins double de germes par culture microbiologique issue de deux échantillons différents de crachat ou la mise en évidence par culture de sécrétions bronchiques / lavage bronchoalvéolaire ou la mise en évidence histologique d'une inflammation granulomateuse sur biopsie avec mise en évidence par culture [2].

Le traitement de l'infection pulmonaire à MNT est difficile et, en raison du taux élevé de

récidive et réinfection, très long (poursuite du traitement généralement pendant au moins douze mois après obtention d'un résultat négatif par culture) [6]. Par ailleurs, les antibiotiques requis entraînent de nombreuses complications, de sorte qu'une adaptation soit souvent nécessaire. En l'absence d'amélioration et en présence d'une atteinte très prononcée, une pneumonectomie peut être envisagée.

Il n'existe que peu d'études concernant les preuves des différentes méthodes thérapeutiques. Dans une étude scandinave réalisée en 1993 auprès de 25 personnes atteintes de mycobactériose atypique, plus aucune mycobactérie n'était détectable au bout de deux ans chez 3/3 des personnes après pneumonectomie et chez 4/23 après traitement médicamenteux. Chez la moitié des individus concernés à l'issue du succès initial d'un traitement antibiotique combiné sur 24 mois, une récurrence est survenue dans un délai de deux ans après la fin du traitement, tandis que 2/3 des personnes ayant bénéficié d'une pneumonectomie sont restées sans mise en évidence de MNT au bout de cinq ans [7]. Une étude anglaise datant de 2003, réalisée auprès de 106 individus infectés par *M. malmoense*, a fourni des résultats plus favorables concernant le traitement conservateur: à l'issue d'un traitement antibiotique par rifampicine et éthambutol suivi pendant deux ans, le taux de survie à cinq ans s'élevait à 59%, dont 42% étaient considérés comme guéris [8]. Un traitement chirurgical peut donc être recommandé en l'absence de réponse au traitement médicamenteux (en particulier en raison de résistances ou en cas d'évolution grave avec des cavités prononcées) ou en présence de complications telles que des hémoptysies ou des bronchectasies sévères. Dans tous les cas, il convient d'évaluer avec précision les bénéfices et risques de l'opération [5].

## Correspondance

Caroline Laura Wanner  
Praxis Integrativ-Medizin  
Untergasse 28  
CH-7206 Igis  
cwanner[at]hin.ch

## Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



**Caroline Laura Wanner,**  
médecin diplômée  
Department Innere Medizin,  
Kantonsspital Graubünden, Chur

## L'essentiel pour la pratique

- La prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) augmente dans le monde entier. Le genre des mycobactéries comprend plus de 160 espèces et sous-espèces présentant diverses manifestations et virulences.
- *Mycobacterium (M.) malmoense* est une MNT à croissance lente, présente principalement dans le nord de l'Europe et plus pathogène que d'autres MNT.
- L'établissement du diagnostic d'une infection à MNT s'avère souvent difficile car certaines espèces (notamment *M. malmoense*) ont une croissance très lente et, en cas de mise en évidence de l'agent pathogène, la distinction doit être faite entre infection, colonisation et contamination.
- Une infection à MNT nécessite un traitement antibiotique combiné poursuivi pendant au moins 12 mois après obtention d'un résultat négatif des cultures. En raison de la haute toxicité, ce traitement entraîne de nombreuses complications. En cas d'évolution grave, une résection pulmonaire partielle peut être envisagée.

## Références

- 1 Hoefsloot W, Boeree MJ, van Ingen J, Bendien S, Magis C, de Lange W, et al. The rising incidence and clinical relevance of *Mycobacterium malmoense*: a review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(9):987–93.
- 2 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367–416.
- 3 Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, Lüthy R. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993;16(4):540–9.
- 4 Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017;72(Suppl 2):ii1–64.
- 5 Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis.* 2016;45:123–34.
- 6 Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):905–13.
- 7 Heurlin N, Petrini B. Treatment of non-tuberculous mycobacterial infections in patients without AIDS. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(5):619–23.
- 8 Pulmonary disease caused by *M. malmoense* in HIV negative patients: 5-yr follow-up of patients receiving standardised treatment. *Eur Respir J.* 2003;21(3):478–82.