

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Infections à Mycobactéries Non Tuberculeuses Actualités 2019

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte écrit le 16/02/2019

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ou mycobactéries atypiques sont des pathogènes opportunistes dont le réservoir réside dans l'environnement (sol et eaux). Calmette, en 1920, affirma l'existence de mycobactéries dites « atypiques » puisque différentes de *Mycobacterium tuberculosis* et de *M. bovis*. Contrairement au Complexe *M. tuberculosis*, les MNT ne sont pas, par définition, des « pathogènes stricts » de l'homme, mais des mycobactéries environnementales. Plus de 150 espèces ont été décrites. Certaines sont responsables de pathologies humaines et surviennent généralement sur un terrain d'immunodépression. La prévalence des infections à MNT a augmenté depuis l'ère du sida, en particulier les MNT du complexe *M. avium* : ce sont des infections opportunistes du sida. Elles sont probablement toujours sous-estimées en zones tropicales, car peu de laboratoires sont capables de réaliser la culture et l'identification des MNT.

Une mycobactériose non tuberculeuse, l'ulcère de Buruli à *Mycobacterium ulcerans*, a connu une augmentation spectaculaire des cas dans le monde depuis 1980 et fait l'objet d'une étude spéciale.

2. Epidémiologie

Les MNT sont présentes dans l'eau et dans le sol. Les voies de contamination des infections à MNT sont aériennes (aérosols), de contact (eau sur plaie), ou par inoculation. Il n'y a pas de transmission animal-homme, ni de transmission interhumaine. Elles sont présentes dans les eaux domestiques où elles ont la capacité de se multiplier à l'intérieur d'amibes de l'espèce *Acanthamoeba*.

Fait notable, contrairement aux mycobactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, la mise en évidence d'une MNT dans une cavité non stérile n'est pas synonyme d'infection. Ceci intéresse en particulier les MNT responsables des atteintes pulmonaires qui, étant ubiquitaires dans l'environnement, colonisent le tractus respiratoire de l'homme de façon quasi-physiologique. Le diagnostic des infections pulmonaires à MNT doit donc reposer sur une association de critères cliniques, radiologiques et bactériologiques.

3. Bactériologie

Les MNT sont des bactéries du genre *Mycobacterium*, de la famille des *Mycobacteriaceae*, de l'ordre des Actinomycetales. Ce sont des aérobies strictes, non sporulées, immobiles, non pigmentées. Elles sont alcool-acido-résistantes (BAAR) à l'examen direct au microscope après coloration de Ziehl-Neelsen. Leur paroi épaisse et riche en lipides leur confère l'acido-alcool-résistance et une résistance naturelle relative à de nombreux antiseptiques et à certains antibiotiques. Les MNT sont classés selon leur croissance :

- en MNT poussant en plus de 7 jours « dites en croissance lente » (MCL) : ce sont les MNT du complexe *Mycobacterium avium* ou MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*), *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*...

- en MNT poussant en moins de 7 jours « dites à croissance rapide » (MCR) : ce sont les MNT du complexe *Mycobacterium fortuitum* (*M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*).

4. Clinique

Les MNT sont responsables d'infections localisées ou disséminées. Elles atteignent principalement les poumons, les ganglions, les tissus mous, les os et les articulations.

4.1. Infections pulmonaires

Le poumon est le site anatomique le plus fréquemment touché par les MNT. La contamination se fait par inhalation d'aérosols de mycobactéries. L'incidence des infections pulmonaires est estimée à 1/100 000 personnes/an, mais peu de données viennent des pays en développement.

Chez les sujets non infectés par le VIH, la symptomatologie clinique et radiologique est indiscernable de celle d'une tuberculose pulmonaire. Les symptômes sont la toux, l'expectoration, la dyspnée, la fièvre, l'altération de l'état général. Les images radiologiques pulmonaires vont de l'absence d'image pathologique à des lésions nodulaires ou cavitaires. Des co-morbidités sont le plus souvent retrouvées, en particulier une pathologie thoracique pré-existante, broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme, bronchectasies, mucoviscidose. D'autres facteurs pourraient également favoriser une infection à MNT : phénotype clinique (patients plus grands, plus minces, souvent scoliotiques), reflux gastro-oesophagien, tabagisme actif, alcoolisme, vie urbaine.

Chez les sujets infectés par le VIH, les symptômes associent ceux de l'infection à VIH et de la maladie pulmonaire. La radiographie thoracique est normale ou montre des infiltrats pulmonaires diffus et des adénopathies hilaires ou médiastinales. Le taux de CD4+ est très bas, inférieur à 100/mm³. L'évolution est rapidement défavorable en l'absence de traitement antirétroviral.

Les MNT en cause dans les infections pulmonaires sont dans la moitié des cas le complexe *M. avium* (*M. avium* et *M. intracellulare*). Les autres MNT isolées sont *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. abscessus*.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, radiologiques, microbiologiques. Les critères bactériologiques sont :

- deux cultures positives ou plus à MNT sur deux expectorations prélevées deux jours différents,
- et/ou une culture positive à MNT sur un lavage broncho-alvéolaire ou une aspiration bronchique dirigée,
- et/ou une biopsie trans-bronchique ou une biopsie pulmonaire chirurgicale ayant une histologie en faveur d'une infection à mycobactéries (granulome ou coloration de Ziehl-Neelsen positive) et une culture positive ou une biopsie compatible avec une mycobactériose et une ou plusieurs expectorations positives en culture à MNT.

Il faut éliminer d'emblée une tuberculose par PCR spécifique du complexe *M. tuberculosis*, mettre en culture et identifier les espèces de MNT par des méthodes moléculaires.

4.2. Infections ganglionnaires

Les adénites dues aux MNT atteignent les enfants immunocompétents de moins de 10 ans. La porte d'entrée est digestive au niveau de la bouche. L'adénopathie est de siège cervical ou sous-maxillaire, unilatérale, indolore. Les adénopathies peuvent évoluer vers la fistulisation ou une cicatrisation et une résolution spontanée. Le principal diagnostic différentiel est la tuberculose ganglionnaire. Les MNT en cause sont le complexe MAC, *M. scrofulaceum*.

4.3. Les atteintes cutanées et sous-cutanées

Elles sont dues au contact avec de l'eau contaminée ou des poissons infectés. Ce sont des lésions papulonodulaires violacées. Elles siègent au niveau des mains, des coudes, des genoux, des pieds, avec atteinte des ganglions lymphatiques satellites. Elles évoluent vers l'ulcération. La nécrose et la suppuration peuvent gagner les tissus profonds, les tendons et les os et nécessiter un traitement chirurgical. La forme sporotrychoïde se caractérise par de petits nodules le long des vaisseaux lymphatiques, d'où son nom. Elles sont dues en particulier à *M. marinum* et s'observent chez les personnes en contacts fréquents avec les eaux. Les infections à *M. marinum* étaient appelées le « granulome des piscines » avant la mise en place d'une désinfection efficace de l'eau. Elles atteignent actuellement les personnes en contact l'eau des aquariums ou avec les poissons : marins pêcheurs, ostréiculteurs, poissonniers. Le diagnostic est fait sur l'examen de la biopsie cutanée (présence de BAAR, granulome tuberculoïde).

4.4. Les atteintes ostéo-articulaires et osseuses

La porte d'entrée est souvent traumatique par inoculation directe (par exemple, fracture ouverte). Elles peuvent survenir sur un terrain rhumatologique en cours de traitement immunosuppresseur. Les

différentes atteintes observées sont des arthrites, des ténosynovites, des bursites, des osteites et des spondylodiscites. Les cas de spondylodiscites dues aux MNT seraient aussi fréquents que ceux dus à *M. tuberculosis*. Les MNT le plus fréquemment en cause est *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. haemophilum*.

4.5. Les infections disséminées.

Elles s'observent chez les malades immunodéprimés, en particulier infectés par le VIH ayant moins de 100 CD4+/mm³. Elle s'observe sous forme respiratoire et digestive. La clinique associe fièvre, amaigrissement, douleurs abdominales, diarrhée, hépatosplénomégalie, anémie. Elles sont dues principalement à *M. avium*. Chez les sidéens, qu'ils soient ou non sous traitement antirétroviral, c'est le taux des CD4+ qui détermine la survenue d'une MTN.

Les infections disséminées s'observent aussi chez les malades sous immunosuppresseurs pour prévenir le rejet d'organes chez les transplantés et en cas de chimiothérapie anticancéreuse pour leucémies à tricholeucocytes ou leucémies myéloïdes. Les portes d'entrée sont les cathéters intravasculaires ou les chambres implantables. *M. kansasii*, *M. haemophilum* sont le plus souvent en cause. Le diagnostic des formes disséminées repose sur les hémocultures.

4.6. Les infections nosocomiales

Des infections nosocomiales à MNT ont été rapportées. En 1970, une épidémie d'infections nosocomiales pulmonaires en rapport avec la distribution de l'eau d'un hôpital et due à *M. xenopi*, a atteint 345 patients, dont 10 % avaient une réelle infection. Une autre épidémie à *M. xenopi* a été dépistée en 2001 avec 58 cas d'infections post-chirurgicales disco-vertébrales. De nombreuses épidémies de MNT nosocomiales ont été décrites dans le monde, impliquant diverses espèces (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*...) et divers gestes (acupuncture, mésothérapie, tatouage...). Des actes invasifs (endoscopie, cathétérisme) peuvent aussi être en cause. Mais, actuellement, ce sont les gestes esthétiques qui sont le plus souvent responsables des infections nosocomiales à MNT.

5. Diagnostic

Le diagnostic, déjà évoqué pour les infections pulmonaires, est microbiologique

5.1. Les prélèvements sont faits au niveau des divers sites : expectoration, tubage gastrique, LBA, ponction ganglionnaire, biopsie, hémocultures...

5.2. La décontamination a pour objectif de diminuer la contamination du prélèvement par la flore bactérienne commensale naturellement présente. Elle se fait par une solution de N-Acetyl-L-Cysteine (NALC)-sodium hydroxide (NaOH) à 1 %.

5.3. L'examen microscopique direct repose sur la mise en évidence des BAAR par une coloration fluorescente à l'auramine (les bacilles apparaissent comme des petits bâtonnets jaune vert brillant sur fond sombre), confirmée par la coloration de Ziehl-Neelsen qui colore en rouge les BAAR, sous forme de petits bâtonnets, isolés ou en amas sur fond bleu, ce qui affirme le diagnostic de mycobactériose, mais sans en préciser l'étiologie.

5.4. Les cultures se font en milieux solides (type Löweinsten-Jensen ou Colestos) ou en milieux liquides (Bactec) qui permettent des délais de culture plus rapides. La température optimum de croissance des MTN est de 30 °C, mais, dans le cadre d'un diagnostic microbiologique, les milieux de culture solides et liquides sont incubés entre 35 et 37 °C.

5.5. L'identification est faite par des techniques moléculaires, techniques de référence. Des kits commerciaux permettent d'identifier un grand nombre de MTN impliqués en pathologie humaine. L'identification précise de l'espèce est importante pour l'adéquation du traitement qui diffère selon l'espèce en cause.

5.6. L'antibiogramme est réalisé par des méthodes de microdilution en milieu liquide et solide. Les méthodes de microdilution en milieu liquide peuvent être réalisées par des kits commerciaux.

6. Traitement

6.1. Les règles de base du traitement sont au moins trois antibiotiques associés, une molécule clé, associée à deux molécules « compagnons » pour limiter le risque d'émergence ou de résistance ; une durée minimale de 12 mois après négativation des prélèvements ; une surveillance clinique, radiologique et bactériologique.

6.2. Dans les infections à *M. avium* et à *M. intracellulare*, le traitement est une trithérapie associant un macrolide (clarithromycine 1000 mg/j en 2 prises) + éthambutol 15 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j). Ce traitement peut être proposé pour d'autres infections à MCL : *M. xenopi*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*, mais le traitement de ces MNT n'est pas encore parfaitement établi.

6.3. Le traitement de *M. kansasii* est l'association rifampicine + éthambutol + isoniazide, comme pour *M. tuberculosis*, dont *M. kansasii* est la MTN la plus proche.

6.4. Dans les infections à MCR, les traitements diffèrent, la sensibilité aux antibiotiques étant variable d'une espèce à l'autre. En pratique :

- dans les infections à *M. abscessus* et à *M. fortuitum*, le traitement associe clarithromycine + amikacine + une fluoroquinolone (cefoxitine ou ciprofloxacine) ou imipénème, mais aucun traitement ne permet une négativation prolongée des prélèvements ;
- dans les infections à *M. chelonae*, le traitement associe clarithromycine + tobramycine + imipénème.

6.5. Dans les infections chez les patients VIH positif, le traitement associe clarithromycine + éthambutol + rifabutine (300 mg/j), à la place de la rifampicine (il existe de nombreuses interférences médicamenteuses entre les antiviraux prescrits chez les VIH et la rifampicine).

6.6. Dans les infections disséminées, le traitement est quadruple associant macrolide + éthambutol + rifampicine + un aminoside (par exemple, amikacine 10 mg/kg pendant 2 mois).

Dans tous les cas, le traitement doit être basé sur l'antibiogramme. Un macrolide, la clarithromycine, apparaît dans toutes les études comme la « molécule clé » du traitement. Sa toxicité est essentiellement gastro-intestinale. Un autre macrolide, l'azithromycine, est mieux tolérée, mais serait moins efficace. Des résistances à la clarithromycine apparaissent pour *M. avium* et *M. abscessus*.

Une intervention chirurgicale peut être nécessaire afin de réséquer les tissus infectés. Dans la maladie pulmonaire localisée, une résection peut être proposée en cas de mauvaise réponse au traitement médical, infection à MAC résistante aux macrolides, présence d'une complication sévère comme une hémoptysie.

7. Prévention

Il est difficile de formuler des recommandations pour la prévention des infections à MNT. Chez les sujets VIH +, la prévention des MNT à MAC est le traitement antirétroviral. La prévention des infections à *M. marinum* nécessite un système de désinfection efficace de l'eau, et le port de gants pour les personnes exposées. Les gestes invasifs esthétiques, en cause dans les infections à *M. chelonae*, doivent être soumis aux mêmes règles d'antisepsie et d'asepsie que les gestes curatifs.

Références

- Prendki V, Germaud P, Bemmer P, Masseur A, Hamidou M. Les infections à mycobactérie non tuberculeuses. Revue de médecine interne 2008 ; 29 : 370-379.

- Marsollier L, Aubry A, Carbonnelle E, Canaan S, Cambau E, Hermann J-L. Mycobactérioses cutanées, dues à *Mycobacterium ulcerans*, *M. marinum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* et les autres mycobactéries non tuberculeuses. EMC – Maladies infectieuses, 8-038-F15, 2011.

- Andréjak C, Lescure F-X, Schmit J-L, Jounieaux V. Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. Revue des Maladies Respiratoires 2011 ; 28 : 1293-1309.

- Mougari F, Guglielmetti L, Lopes A, Raskine L, Cambau D. Mycobactérioses non tuberculeuses hors mycobactérioses cutanées. EMC – Maladies infectieuses, 2015 ; 12 (2) : 1-17 [Article 8-038-C-10].
- Panteix G, Banuls AL, Godreuil S. Les mycobactéries non tuberculeuses. In Bactériologie clinique, Editions ESKA 2019, n° 54, pp. 840-852.
- Cambau E. Emergence des infections nosocomiales à bactéries non tuberculeuses. 38^e Réunion de Chimiothérapie Interdisciplinaire Anti-infectieuse/RICAI (Paris) : 17-18 décembre 2018.