

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Infection pulmonaire à *Mycobacterium kansasii*

T. LEMINEUR (1), L. BOSQUÉE (2)

RÉSUMÉ : Les manifestations pulmonaires représentent entre 70 et 90 % des cas de mycobactérioses non tuberculeuses. Leur prévalence est en augmentation. L'errance diagnostique est fréquente. Le succès thérapeutique est obtenu dans un nombre non négligeable de cas grâce à l'instauration, par le clinicien averti, d'un traitement étiologique sur base de présomptions cliniques.

MOTS-CLÉS : *Mycobactéries atypiques - Infections pulmonaires*

MYCOBACTERIUM KANSASII LUNG INFECTION

SUMMARY : The incidence of non tuberculosis mycobacterial (NTM) pulmonary diseases is increasing. Patients with NTM disease usually suffer prolonged periods of clinical illness prior to diagnosis. An etiological treatment, initiated by a well informed clinician and based on presumptive evidence, can be successful in a significant proportion of cases.

KEYWORDS : *Pulmonary infection - Atypical mycobacteria*

INTRODUCTION

Les mycobactéries atypiques, dont fait partie le *Mycobacterium kansasii*, sont des bacilles acido-alcoolo-résistants autres que *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae* (1).

Microorganismes ubiquitaires, elles sont responsables d'un nombre croissant de pathologies pulmonaires et cutanées tant chez le patient immunodéprimé que chez le patient immunocompétent. Le peu de spécificité du tableau clinique et des données de l'imagerie ainsi que les difficultés d'isolement de ces germes compliquent la mise au point diagnostique. Le cas clinique rapporté illustre ces propos.

CAS CLINIQUE

Monsieur L.J., âgé de 58 ans, est hospitalisé le 30/07/2013 à la demande de son médecin traitant, pour mise au point d'une altération de l'état général avec perte de poids. De tonalité anxieuse, le patient, ancien maçon, ne travaille plus depuis plusieurs années suite à des lombalgies invalidantes. Il accuse une perte de poids d'environ 12 kg dans les 12 derniers mois. Par ailleurs, le patient signale une perte d'appétit, mais pas de phénomène fébrile. Il décrit également une fatigabilité anormale en majoration depuis plusieurs mois. Il ne s'inquiète guère d'une toux chronique qu'il relie à ses habitudes tabagiques. Il n'y a pas de modification des expectorations. Le patient ne signale aucune surconsommation de drogue ou d'alcool. L'examen clinique à l'admission est pauvre : 59 kg pour 181 cm (BMI à 18). Absence d'organomégalie, auscultation cardio-pulmonaire banale, bouche cependant négligée. Les aires ganglionnaires sont tout à fait libres. La biologie

montre une discrète anémie à tendance macrocytaire et une leucocytose normale; la CRP est élevée à 95 mg/l (vn = 0-5). Un déficit protéique franc et un déficit sévère en vitamine D sont relevés ainsi qu'un déficit en acide folique. Ultérieurement, un déficit en IgG sera également noté (5,83 g/l; vn = 7-16). La radiographie du poumon (30/07/2013) montre une vaste lésion inhomogène avec formations bulleuses infiltrant le sommet droit. Il n'y a pas de niveau hydro-aérique (fig. 1). La tomodynamométrie (30/07/2013) révèle une condensation du lobe supérieur droit présentant de multiples cavités à paroi épaissie (fig. 2).

Les recueils d'expectorations sont négatifs en culture standard et négatifs à l'examen direct (coloration de Ziehl) pour le BK. L'endoscopie bronchique (06/08/13) s'avère banale; les aspirations et lavages du lobe supérieur droit ramènent du *Pseudomonas aeruginosa* et de l'*Enterobacter cloacae*. Aucun germe acido-alcalo résistant n'est détecté. Au vu de l'aspect

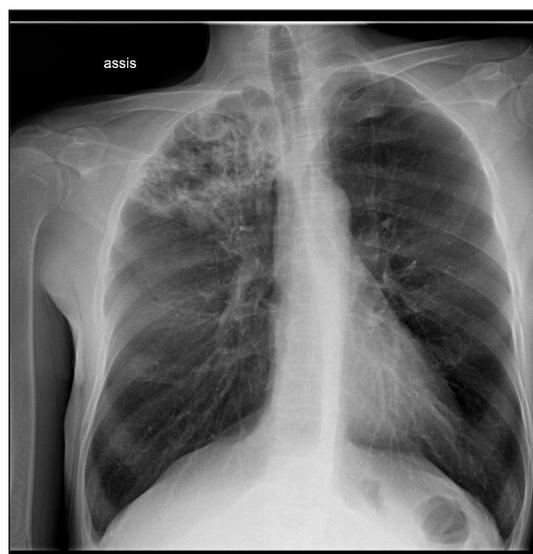


Fig. 1. Radiographie de face montrant les lésions du lobe supérieur droit (30/07/2013)

(1) Chef de Service, Service des Soins Intensifs, Clinique André Renard, 4040 Herstal.

(2) Chef de Service, Service d'Onco-Pneumologie, Clinique André Renard, 4040 Herstal.

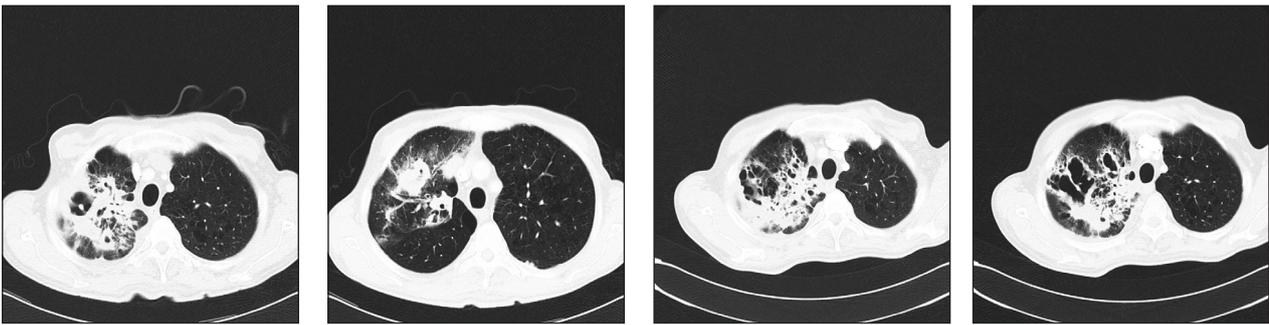


Fig. 2. TDM thoracique : épaisseurs des coupes : 5 mm (30/07/2014)

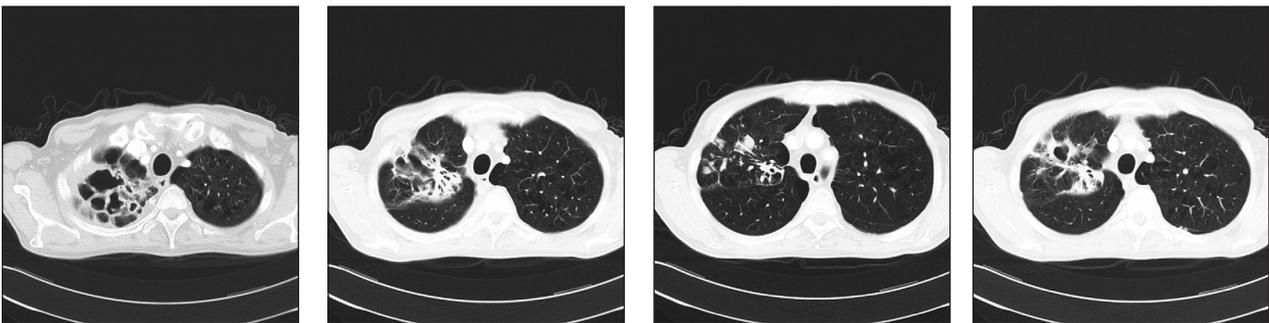


Fig. 3. Images au 18/01/2014

suggestif, le patient est placé dès le 08/08/2013 sous triple association antituberculeuse (rifadine + nicotibine + myambutol). Cependant, l'intra-dermoréaction à 2 U, contrôlée à deux reprises, reste négative. Un dosage de mitogène ESAT-6, CFP10, TB7.7 (QuantiFERON® -TB Gold In-Tube (IT)) est demandé. Le résultat en sera négatif, tout comme la sérologie aspergillaire en RAST et en précipitines. Devant l'absence d'évolution radiologique, des biopsies transbronchiques seront réalisées le 27/08/2013 d'autant qu'une lésion cancéreuse, particulièrement sous une forme broncho-alvéolaire, n'est pas du tout exclue. Les examens révèlent de petites lésions granulomateuses dans le chorion bronchique. Des images de nécrose, en dehors des granulomes, sont rapportées. La coloration de Ziehl met en évidence de rares bacilles acido-alcalo-

résistants (AAR). Une amplification par PCR (ISP) pour toutes les mycobactéries (162pb) ainsi que pour la 123pb spécifique du *Mycobacterium tuberculosis* sera cependant négative.

Entretemps, le patient tolérant fort bien son traitement antituberculeux, montre des signes d'évolution clinique favorable, avec reprise d'appétit et diminution de la fatigue.

Notons que, dès le départ, diverses pathologies correspondant à des pneumopathies excavées ont été évoquées : granulomatose de Wegener, maladie de Behçet, polyarthrite évolutive, aspergillose invasive, coccidioïdomycose, actinomycose et autres germes G- ou anaérobies. L'évolution permettra toutefois de les exclure successivement.

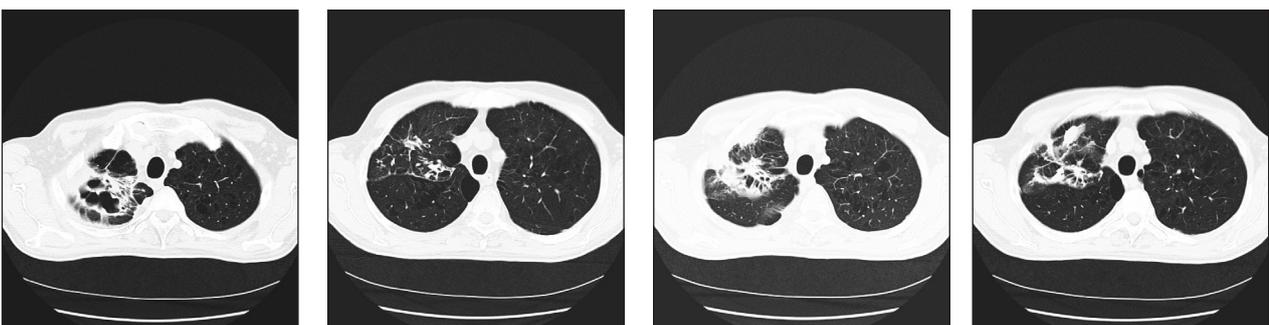


Fig. 4. Images au 03/10/2014

La réponse à nos questions nous est fournie le 13/09/2013, soit après 5 semaines, par la culture du premier lavage bronchique : une fine colonie pousse en milieu Bactec (BBL MGIT de Bekton Dickinson); une identification par PCR (réf. du labo CHU) montre un acide nucléique spécifique de *Mycobacterium kansasii*.

EVOLUTION

Après 6 mois de traitement anti-tuberculeux, on observe, au niveau du scanner, une diminution de volume de la lésion pulmonaire lobaire supérieure droite (fig. 3).

Revu en consultation en date du 22/10/2014, le patient avoue malheureusement une compliance relative à son traitement.

La stabilité des lésions scannographiques (fig. 4) de même que la persistance des *mycobacterium kansasii* au niveau des prélèvements témoignent de ce fait. Le traitement anti-infectieux sera majoré (ajout de clarithromycine) et le patient invité à suivre ces consignes thérapeutiques. En l'absence d'évolution favorable après un nouveau délai de trois mois, une sanction chirurgicale sera proposée.

DISCUSSION

Les mycobactéries atypiques ou mycobactéries non tuberculeuses sont des germes environnementaux ubiquitaires retrouvés dans la terre, l'eau et les plantes. Les contaminations humaines et animales se font soit par ingestion, soit par inhalation. La voie cutanée représente également une porte d'entrée possible lors de contact de plaies avec des eaux souillées ou lors d'inoculation directe (instruments chirurgicaux, aiguilles, ...)

Il n'existe actuellement aucun cas rapporté de transmission interhumaine ou de l'animal à l'homme.

Une première classification de ces mycobactéries les répartissant en quatre groupes sur base de caractéristiques de croissance, de morphologie et de pigmentation, fut proposée par E. Runyon en 1959 (tableau I).

Actuellement, les progrès des techniques moléculaires (reconnaissance du gène ADN 16 S ribosomal) ont permis d'identifier 169 espèces.

Le lecteur intéressé pourra trouver la liste complète de toutes les mycobactéries identifiées sur le site www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html. (2)

TABLEAU I. CLASSIFICATION DE RUNYON DES MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES (SEULES LES ESPÈCES LES PLUS FRÉQUENTES SONT CITÉES)

Groupe	Description	Type
Groupe 1 : Photochromogènes	Colonies blanchâtres dans les cultures faites dans l'obscurité, mais devenant pigmentées (jaune - orange) lorsqu'on les expose quelques heures à la lumière.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium kansasii</i> trouvé surtout dans le pus de lymphadénites, assez rarement dans des syndromes pulmonaires pseudotuberculeux. • <i>Mycobacterium marinum</i> responsable de granulomes cutanés chroniques, mais bénins. L'homme se contamine par de petites plaies en nettoyant des aquariums. La culture de cette mycobactérie doit se faire entre 25 et 33 °C.
Groupe 2 : Scotochromogènes	Colonies pigmentées d'office (orange), sans influence de la lumière.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium scrofulaceum</i> = <i>Mycobacterium marianum</i> rencontré surtout dans les adénites cervicales chez les enfants. • <i>Mycobacterium aquae</i> est un saprophyte (tartre des robinets). • <i>Mycobacterium xenopi</i> est un saprophyte assez répandu. Il donne des colonies jaunes, lisses.
Groupe 3 : Non chromogènes	Peu ou pas pigmentées. Ressemble le plus au <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium avium</i> est l'agent de la tuberculose aviaire. Il pousse mieux à 42 °C. • <i>Mycobacterium intracellulare</i> ou bacille de Battey a été isolé de syndromes pulmonaires pseudo-tuberculeux en Géorgie, (États-Unis) au sanatorium de Battey. <p>Ces deux espèces peuvent assez rarement causer des tuberculoses pulmonaires graves. Leur fréquence serait croissante du fait de la récession de la tuberculose et de l'augmentation consécutive du nombre de personnes très sensibles, pouvant être contaminées par ces germes peu virulents. L'augmentation des fumées et poussières peut contribuer (fréquence plus grande des mycobactéries atypiques chez les mineurs).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium ulcerans</i> trouvé dans des ulcères cutanés chroniques. Culture entre 25 et 30 °C.
Groupe 4 : Mycobactéries à croissance rapide	C'est-à-dire moins d'une semaine tout au moins lors des repiquages, la première culture pouvant prendre 2 à 3 semaines.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium smegmatis</i> est un commensal inoffensif pouvant induire des erreurs de diagnostic dans la tuberculose génito-urinaire. • <i>Mycobacterium fortuitum</i>. • <i>Mycobacterium abscessus</i>. <p>Les deux espèces se rencontrent parfois dans le pus d'abcès chroniques ou subaigus après des injections.</p>

Ces mycobactéries ne sont pas des pathogènes obligatoires : leur présence au sein des prélèvements peut traduire un portage asymptomatique, une contamination ou une situation pathologique. Cependant, depuis quelques années, l'incidence des maladies attribuables aux mycobactéries non tuberculeuses est en augmentation. C'est ainsi que, en pathologie humaine, ces mycobactéries sont responsables d'atteintes pulmonaires, de lymphadénites cervicales chez l'enfant, d'infections généralisées chez les patients immunodéprimés et d'atteintes cutanées et des tissus mous. Exceptionnellement, les mycobactérioses atypiques peuvent affecter des sujets sains. J. Guiot et coll. ont rapporté un cas d'infection par *Mycobacterium malmoense* chez un sujet immuno-compétent (3).

Le tableau suivant (tableau II) résume les germes les plus fréquemment incriminés en fonction des présentations cliniques.

Le cas présenté illustre la difficulté à laquelle le clinicien est confronté dans sa démarche diagnostique.

L'anamnèse peut révéler la présence de certains facteurs environnementaux favorisant tels que le contact avec des eaux souillées (*Mycobacterium marinum* et *Mycobacterium aquae*), l'exposition aux fumées et poussières (*Mycobacterium intracellulare*) ou de causes iatrogènes comme la mésothérapie (4).

Les signes cliniques sont peu spécifiques, il s'agit généralement de patients âgés de plus de 60 ans présentant le plus souvent une symptomatologie associant perte de poids, sudations nocturnes, fièvre, toux et expectorations hémoptoïques.

Ces mycobactéries se développent rarement sur poumon sain. Le plus souvent, on retrouve une pathologie pulmonaire sous-jacente telle que des pneumoconioses, des bronchiectasies, des séquelles de tuberculose, le statut de BPCO et le tabagisme (5).

Parmi les autres facteurs de risque, nous retrouvons également l'alcoolisme et l'immunodépression (6).

Sur le plan de l'imagerie, on distingue trois formes pulmonaires :

- La forme nodulaire fibreuse / cavitaires ne se distinguant pas de la tuberculose.
- La forme nodulaire bronchectasique prenant la forme de petits nodules périphériques (image d'arbre en bourgeons) ou de bronchectasies cylindriques focales prédominant au lobe moyen.
- La pneumopathie ressemblant à une pneumopathie d'hypersensibilité se présentant sous

TABLEAU II. MYCOBACTÉRIES LE PLUS SOUVENT IMPLIQUÉES EN FONCTION DU TABLEAU CLINIQUE

Atteinte pulmonaire	<i>M. avium</i> complex (MAC), <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
Lymphadénite	MAC, <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. malmoense</i>
Septicémie (patient immunodéprimé)	MAC, <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> et <i>M. chelonae</i>
Atteintes cutanées et tissus mous	<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i>

forme d'infiltrats nodulaires diffus et plages en verre dépoli de distribution centrolobulaire.

Sur le plan bactériologique, les mycobactéries sont des bacilles fins, quelquefois incurvés, ne se décolorant ni sous l'action des acides forts, ni sous l'action de l'alcool.

La propriété d'acido-alcool-résistance est liée à la structure même de la paroi cellulaire qui forme une véritable enveloppe cireuse et protectrice du fait de sa richesse exceptionnelle en acides gras et lipides.

Ces bactéries se colorent très mal par les techniques conventionnelles, la richesse en lipides de leur paroi rendant difficile la pénétration des colorants. La coloration classique de Gram ne présente pas d'intérêt pour leur recherche.

La technique de Ziehl-Neelsen reste la référence pour la mise en évidence du caractère acido-alcool-résistant.

Les mycobactéries atypiques pénètrent au sein des macrophages des individus infectés. Ces macrophages produisent de l'interleukine 12 qui active les cellules «natural killer» et les lymphocytes T qui se répliquent et produisent de l'interféron gamma.

Des gènes particuliers semblent essentiels au pouvoir pathogène chez l'homme; ce sont les gènes codant pour les protéines «ESAT-6, CFP-10 et TB7.7», sécrétées par la bactérie et déclenchant une forte production d'interféron-gamma. Ces protéines sont présentes dans les bactéries du complexe tuberculeux et dans trois souches de mycobactéries non tuberculeuses (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*).

Ces propriétés sont exploitées lors de la réalisation d'un test paraclinique basé sur le principe de la réponse immunitaire médiée par les cellules impliquant la génération et la sécrétion d'interféron gamma (test au QuantiFERON® -TB Gold In-Tube (IT)) (7). Cependant, ces réponses immunitaires peuvent être atténuées par des traitements médicaux ou par des maladies intercurrentes portant atteinte aux fonctions immunitaires.

Chez notre patient, le test s'est révélé négatif. Ce résultat s'explique vraisemblablement par une manipulation inadéquate des tubes de prélèvements sanguins : laps de temps entre le prélèvement de l'échantillon sanguin et le début de l'incubation à 37°C supérieur à 16h ou stockage du sang à une mauvaise température (température recommandée : 22°C +/- 5°C). Les analyses par PCR à partir de biopsies sont difficiles à effectuer. Dès lors, le gold standard pour l'identification de mycobactéries atypiques reste l'obtention de culture. Sur base de ces éléments, la décision de débiter une antibiothérapie n'est évidemment pas aisée et se basera le plus souvent sur des présomptions guidées par l'histoire clinique du patient (8).

Le traitement des infections à mycobactéries reste, de surcroît, grevé d'un taux d'échecs non négligeable. La fréquence croissante des tuberculoses multirésistantes au sein des pays industrialisés et des pays en voie de développement explique largement ce constat (9). De même, des facteurs socio-économiques comme le dysfonctionnement des systèmes de santé incapables de mener jusqu'à son terme le traitement des malades, le nonaccès aux structures de soins, l'irrégularité de la prise des antibiotiques par incompréhension ou par effets secondaires du traitement, participent à cette réalité.

Concernant les mycobactéries atypiques, il n'existe pas de traitement standard et l'on observe un fort taux de récurrences à l'arrêt. Dès lors, dans les formes pulmonaires, l'antibiothérapie la plus fréquemment proposée repose sur la triple association clarithromycine (1.000 mg PO) + rifampicine (600 mg PO) + éthambutol (15 à 25 mg/kg PO) en thérapie intermittente (3x/semaine) pour les formes nodulaires et quotidienne pour les autres formes (10). La durée du traitement est d'un an après la négativation des tests (11).

Cette triple association est recommandée pour les infections pulmonaires à MAC et à *Mycobacterium kansasii*. En cas d'infection à *Mycobacterium abscessus*, le traitement proposé repose sur la triple association macrolide-amikacine-impénem.

Les infections pulmonaires à *Mycobacterium xenopi* sont de mauvais pronostic (survie médiane de 10 mois chez les patients non traités versus 32 mois chez les patients traités) et leur traitement reste mal défini.

Le traitement de la pneumonie d'hypersensibilité combine l'éviction du facteur déclenchant et l'administration de corticoïdes.

L'avis d'un infectiologue est nécessaire en cas de mauvaise réponse thérapeutique et lors d'infection à mycobactéries atypiques rares.

CONCLUSION

L'évolution clinique sous traitement antituberculeux représente une pièce majeure du diagnostic dans cette observation; nous aurions été plus à l'aise si les biopsies transbronchiques avaient été réalisées d'emblée, plaidant fortement pour une infection de type mycobactérienne.

L'éventail des diagnostics différentiels implique l'attention soutenue du clinicien approchant les pathologies pulmonaires.

Enfin, la sanction chirurgicale reste encore recommandable dans certains cas difficiles où une résection permettra le diagnostic, la thérapeutique et la prévention de développement de surinfection aspergillaire ou de «scar-cancer».

BIBLIOGRAPHIE

- Grosset J, Truffot-Pernot, Boisvert H, et al.— les mycobactéries atypiques et leur pathologie. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1991, **21**, 7-15.
- bacterio.net-http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html-consultation du 25 novembre 2014.
- Guiot J, Ramaut M, Massart B, et al.— Infection par mycobacterium malmoense chez un sujet immunocompétent. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 390-393.
- Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le cas Clinique du mois : mycobactéries atypiques et mésothérapie. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 7-10.
- Glassroth J.— Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*, 2008, **133**, 243-251.
- Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, et al.— Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients : epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J*, 2004, **23**, 741-748.
- QuantiFERON® -TB Gold In-Tube (IT) : notice d'emploi.
- Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society.— Management of opportunistic mycobacterial infections : joint tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax*, 2000, **55**, 210-218.
- Loiez-Durocher C, Vachée A, Lemaitre N.— La résistance de Mycobacterium tuberculosis aux antituberculeux : méthodes diagnostiques. *Ann Biol Clin*, 2000, **58**, 291-297.
- Research Committee of the British Thoracic Society.— First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by M avium intracellulare, M malmoense, and M xenopi in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax*, 2001, **56**, 167-172.
- Research Committee of the British Thoracic Society.— Pulmonary disease caused by M. malmoense in HIV negative patients : 5-yr follow-up of patients receiving standardised treatment. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 478-482.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr T. Lemineur, Service de Soins Intensifs, Clinique André Renard, 4040 Herstal, Belgique. Email : thierry.lemineur@arenard.be