

INFECTION PAR *MYCOBACTERIUM MALMOENSE* CHEZ UN SUJET IMMUNOCOMPÉTENT

J. GUIOT (1), M. RAMAUT (2), B. MASSART (3), R. LOUIS (4)

RÉSUMÉ : Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 57 ans chez qui une infection pulmonaire à *Mycobacterium malmoense* a été diagnostiquée. Ce patient ne présentait pas d'immuno-déficience et a assez rapidement répondu à l'antibiothérapie anti-tuberculeuse. Il a été traité durant 6 mois par levofloxacine, myambutol ainsi que par nicotibine, suivi par 3 mois de clarithromycine, levofloxacine et myambutol. Le patient s'est extrêmement bien amélioré cliniquement, la lésion pulmonaire étudiée par CT-scan a partiellement régressé. Le patient est encore à ce jour traité par clarithromycine et ciproxine.

MOTS-CLÉS : *Mycobacterium malmoense* - *Mycobactérie non tuberculeuse* - Infection pulmonaire

PRÉSENTATION INITIALE

Nous rapportons le cas d'un patient de 57 ans connu pour une bronchite chronique post-tabagique (GOLD I) qui est hospitalisé pour altération de l'état général. A l'examen clinique le patient est apyrétique, avec une tendance hypotensive (pression artérielle à 100/60 mmHg), un pouls régulier à 78/min et de bon volume. L'auscultation pulmonaire met en évidence un encombrement bronchique qui se traduit par des ronchis ainsi que des sibilances. Aucune adénopathie sus-claviculaire n'est palpée.

A la biologie, l'examen hématologique met en évidence une hémoglobine à 10,6 g/dl avec une macrocytose (à mettre en relation avec une consommation régulière d'alcool). La formule hémoleucocytaire montre 43% de polynucléaires neutrophiles, 8% d'éosinophiles.

Un syndrome inflammatoire est présent avec une CRP à 63 mg/l et un fibrinogène à 5,49 g/l.

Les D-Dimères sont également majorés à 1,90 mg/l. La fonction rénale ainsi que l'ionogramme sont normaux.

La radiographie du thorax montre un infiltrat du LSG dans la région sus-claviculaire gauche, s'accompagnant d'une ascension homolatérale du hile (Fig. 1).

Une antibiothérapie à base d'amoxicilline et d'acide clavulanique est instaurée de manière empirique dans le cadre d'une infection broncho-pulmonaire chez un patient présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive.

MYCOBACTERIUM MALMOENSE INFECTION IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT

SUMMARY : We report the case of a 57 year old patient in whom we found a pulmonary infection due to *Mycobacterium malmoense*. This patient had no immunodeficiency and responded quite rapidly to anti-tuberculous therapy. He was treated for 6 months by levofloxacin, myambutol, and nicotibine, followed by 3 months of clarithromycin, levofloxacin and myambutol. The patient improved clinically to become asymptomatic and the cavitory lesion shown at the CT-scan slightly decreased. The patient is still currently treated by clarithromycin and ciprofloxacin.

KEYWORDS : *Mycobacterium malmoense* - *Nontuberculous mycobacteria* - *Pulmonary infection*

Le lendemain, la biologie a montré une majoration de l'éosinophilie dans la formule hémoleucocytaire (11,3 % pour une valeur normale de 0-5 %), ainsi qu'une légère régression de la CRP à 44 mg/l avec un fibrinogène persistant à 5,17 g/l.

L'analyse biochimique et microbiologique de l'urine est normale.

Le scanner thoracique montre une masse excavée de 40 mm de diamètre à contour irrégulier au niveau du segment apical du lobe supérieur gauche. La masse s'accompagne d'un infiltrat en verre dépoli périlésionnel. On note également un emphysème centro-lobulaire diffus ainsi que des calcifications coronariennes (Fig. 2 et 3).

INTRADERMORÉACTION

Réaction positive de 23 mm

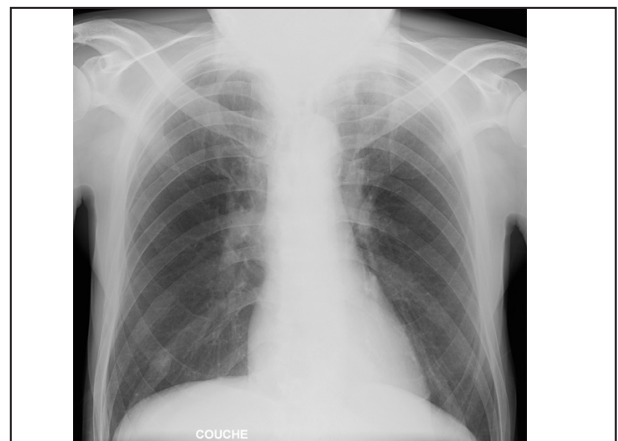


Figure 1. Radiographie du thorax à l'admission du patient.

(1) Etudiant, Université de Liège.

(2) Pneumologue, (3) Anatomopathologiste, CHR de Liège.

(4) Professeur, Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

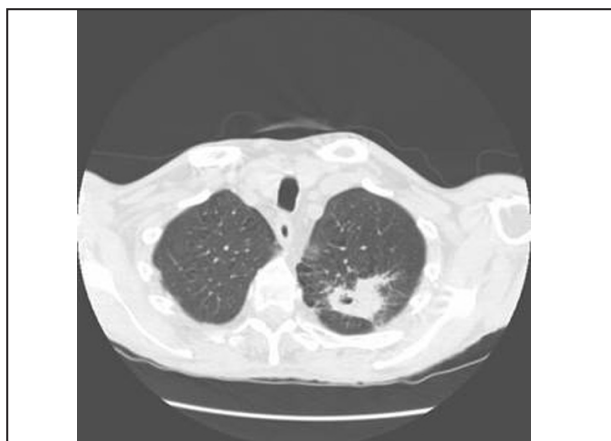


Figure 2. Scanner thoracique à l'admission du patient. Coupe transversale.



Figure 3. Scanner thoracique à l'admission du patient. Coupe coronale.

LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE

Celle-ci ne montre aucune lésion proliférative endobronchique. L'analyse des biopsies réalisées dans le lobe supérieur gauche montre un œdème modéré de la muqueuse bronchique. A l'aspiration bronchique, il y a quelques levures, quelques *candida albicans* et l'examen direct est négatif pour les mycobactéries. La culture permet d'identifier quelques bacilles acido-alcoolo-résistants 29 jours après la décontamination. La PCR est négative pour le *M. tuberculosis* et positive pour le *M. malmoense*.

LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES RESPIRATOIRES

Elles mettent en évidence un syndrome obstructif Gold II avec une capacité vitale à 82% des valeurs normales, un volume expiré maximum en 1 sec à 69% des valeurs normales avec un rapport de Tiffeneau de 64% (valeurs post-bronchodilatation). On note une légère majoration du volume résiduel (143%) et une profonde altération de la diffusion (calculée par méthode de

dilution au CO) abaissée à 34% des valeurs prédites avec un coefficient de transfert de 30%.

LES MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux circulants, CEA, NSE, PSA, sont dans les limites de la normale.

LE BILAN IMMUNOLOGIQUE

Un bilan immunologique complet est réalisé et ne met pas en évidence un déficit avéré (électrophorèse et sous-classes d'immunoglobulines, tests d'activation du complément, sous-types lymphocytaires).

EVOLUTION

Sous antibiothérapie, aérosolthérapie de bronchodilatateur ainsi que kinésithérapie respiratoire intensive, l'état général du patient va s'améliorer.

Comme cela est recommandé en cas d'infection à mycobactéries, le patient a reçu une polyantibiothérapie. Pendant les 6 premiers mois, le patient a été traité par de la lévofloxacine 500 mg 2x/j, réduit à une 1x/j après 10 jours, de l'isoniazide 300 mg 1x/j et du myambutol 800 mg/j le matin à jeun. Pendant les 3 mois suivants, la clarithromycine 2x500 mg/j a remplacé l'isoniazide. Pour les 9 mois suivants, le patient a été placé sous ciproxine 500 mg 2x/j et clarithromycine 500 mg 1x/j pour une durée totale de traitement de 18 mois.

Aujourd'hui, le patient ne présente plus aucune symptomatologie et a retrouvé ses valeurs fonctionnelles respiratoires, de départ le classant en GOLD stade 1 (VEMS > 80% des valeurs prédites) (Fig. 4, 5).

DISCUSSION

L'incidence des infections pulmonaires par mycobactéries autres que le bacille tuberculeux est en augmentation en Angleterre, en Europe continentale ainsi qu'aux Etats-Unis (1), ces pathologies accroissant de manière significative la morbidité générale de la population. Auparavant, les infections pulmonaires par *M. malmoense* étaient localisées dans le nord de l'Europe (2) de manière presque exclusive. Même si de manière générale, les infections par mycobactéries se produisent chez des patients immunodéprimés, plusieurs cas d'infections par *M. malmoense* ont été rapportés chez des patients sains (2). Le cas que nous rapportons ici est celui d'une infection survenant chez un patient présentant une BPCO débutante. Il démontre que



Figure 4. Scanner thoracique de contrôle après 4,5 mois de traitement par antibiothérapie. Coupe frontale.

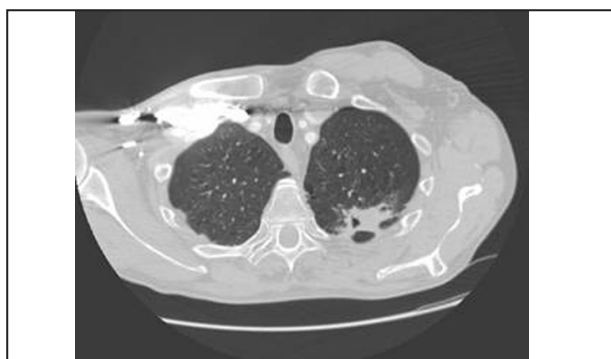


Figure 5. Scanner thoracique (en coupe transversale) de contrôle après 4,5 mois de traitement par antibiothérapie.

même lorsque la BPCO est peu prononcée, les patients sont sans doute plus à risque de développer des infections par mycobactérie atypique que des sujets parfaitement sains.

Le *M. malmoense* est mis en évidence en culture après une longue incubation (6-8 semaines). Plusieurs chémotypes de *M. malmoense* ont pu être identifiés grâce à leurs glycolipides de membrane. Cinq grands profils glycolipidiques ont été mis en évidence. Les deux constituants spécifiques de cette mycobactérie sont le 2-méthyleicosanoate ainsi que le 2,4,6-triméthyltétracosanoate. Ces deux constituants sont retrouvés dans tous les types de *M. malmoense* (3). L'identification en culture repose sur l'utilisation d'un milieu classique type Lowenstein – Jensen (2-8 semaines) étant donné que le *M. malmoense* est une mycobactérie à croissance lente (2 semaines en milieu liquide) (4).

M. malmoense donne des atteintes pulmonaires ainsi que des adénopathies. Rarement elles se disséminent de manière systémique (4). Un cas fut rapporté notamment chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique (5). D'autres présentations rares ont déjà été décrites comme

une infection cutanée ou l'infection d'une bourse séreuse.

Le *M. malmoense* est toujours pathogène contrairement à certaines mycobactéries qui sont plutôt opportunistes (*M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*) ou, d'autres, plutôt saprophytes non pathogènes (*M. gordonae*, *M. phlei*, *M. smegmatis*), pouvant néanmoins affecter les patients atteints d'une immunodéficience, mais ne provoquant qu'une colonisation (pas d'atteinte tissulaire) chez les patients immunocompétents (4).

Un cas d'infection a été décrit chez un patient traité par immunosuppresseurs dans le cadre d'une arthrite rhumatoïde chez qui une investigation immunologique a permis de mettre en évidence un déficit principalement de l'immunité TH16. L'atteinte principale est une pneumopathie destructive. Deux cas de lymphadénite chez des enfants immunocompétents ont été décrits (7).

Les *M. malmoense* présentent une résistance élevée aux antibiotiques incluant les médicaments antituberculeux spécifiques comme l'isoniazide, l'acide p-aminosalicylique, la pyrazinamide et l'éthambutol (8).

La majorité des types de *M. malmoense* sont résistants (strictement ou avec une réduction de la sensibilité) à la plupart des antibactériens lorsque ceux-ci sont utilisés séparément. La seule exception à cette règle semble être la clarithromycine. De meilleurs résultats sont néanmoins obtenus grâce à la combinaison avec de l'éthambutol, de la ciprofloxacine, de l'amikacine et de la rifabutine. Il est bon de signaler que la sensibilité de l'agent infectieux à l'antibiotique *in vitro* ne permet pas de prédire l'efficacité du traitement en clinique, ni le risque de rechute en cas de réponse primitive (9).

L'expérience avec cet agent infectieux est relativement limitée et il n'est pas exclu que d'autres schémas thérapeutiques se dégagent dans l'avenir. Une mauvaise compliance thérapeutique, notamment à la prise d'éthambutol, serait un des critères prédisant de la rechute de l'infection (8).

Le traitement chirurgical de l'infection par *M. malmoense* est parfois à considérer (10), notamment dans le cas des patients intolérants à l'antibiothérapie instaurée ou chez les patients présentant des lésions pulmonaires étendues et délabrantes qui hypothèquent toute guérison complète. Cette résection est souvent suivie d'un traitement antibiotique au long cours, à adapter selon le cas, afin d'accélérer la vitesse de rémission clinique. Il va de soi que cette démarche

thérapeutique doit être envisagée en deuxième intention après avoir tenté un traitement médicamenteux optimal.

Il existe des circonstances dans lesquelles il est difficile de venir à bout de l'infection par *M. malmoense*, notamment, lors d'une infection conjointe avec certains champignons, chez les patients insuffisants respiratoires sévères. Trois cas d'infections conjointes à *M. malmoense* et *aspergillus* ont été décrits chez des personnes souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), menant malheureusement rapidement au décès, suite à la présence de lésions extensives du parenchyme pulmonaire (11).

CONCLUSION

L'infection par *Mycobacterium malmoense* reste une infection rare, mais à grande morbi-mortalité, *a fortiori* chez des patients présentant déjà un état général altéré ou une immunité déficiente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rushton SP, Goodfellow M, O'donnell AG, et al.— The epidemiology of atypical mycobacterial disease in the northern England: a space-time clustering and Generalized Linear Modelling approach. *Epidemiol Infect*, 2007, **135**, 765-774.
2. Enzensberger R, Hunfeld KP, Krause M, et al.— Mycobacterium Malmoense infection in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1999, **18**, 579-581.
3. Katila ML, Brander E, Jantzen E, et al.— Chemotypes of Mycobacterium Malmoense based on glycolipid profiles. *J Clin Microbiol*, 1991, **29**, 355-358.
4. Adie-Biassette H, Huerre M, Breton G, et al.— Les mycobactéries non tuberculeuses. *Ann pathol*, 2003, **23**, 216-235.
5. Sahrbacher U, Naumann L, Reischl U, et al.— Reduced TH-1 cytokine release in an Adult patient with chronic relapsing Mycobacterium Malmoense infection. *Infection*, 2007, **35**, 282-286.
6. Engervall P, Björkholm M, Petrini B, et al.— Disseminated Mycobacterium Malmoense infection in a patient with chronic granulocytic leukaemia. *J Intern Med*, 1993, **234**, 231-233.
7. López-Calleja AI, Lezcano MA, Samper S, et al.— Mycobacterium Malmoense lymphadenitis in Spain : first two cases in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004, **23**, 567-569.
8. Hoffner SE, Hjelm U, Källenius G.— Susceptibility of Mycobacterium Malmoense to antibacterial Drugs and Drugs Combinations.-*Ant Ag Chem*, 1993, **37**, 1285-1288.
9. The Research Committee of the BTS. Pulmonary disease caused by M. Malmoense in HIV negative patients : 5 years follow-up of patients receiving standardised treatment. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 478-482
10. Job V, Lacaze O, Carricajo A, et al.— Medical-surgical treatment of pulmonary infection with Mycobacterial Malmoense. *Rev Mal Respir*, 2004, **21**, 993-996.
11. Böllert FG, Sime PJ, MacNee W, et al.— Pulmonary Mycobacterium Malmoense and aspergillus infection : a fatal combination? *Thorax*, 1994, **49**, 521-522.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.