



# Infections cutanées causées par des mycobactéries à croissance rapide

Les mycobactéries à croissance rapide (incluant notamment *M. abscessus* et *M. chelonae*) représentent une étiologie émergente d'infections avec des manifestations cliniques très variées. Chez les patients immunocompétents, ces mycobactéries peuvent causer une atteinte pulmonaire, des atteintes ostéoarticulaires et cutanées, des adénopathies, des infections postopératoires, et des bactériémies sur cathéter. Parmi les patients immunosupprimés, on observe également des infections disséminées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des mycobactéries par culture ou par PCR. La prise en charge est multidisciplinaire et nécessite souvent un débridement chirurgical, une antibiothérapie à long terme ciblée sur le type de mycobactérie et si possible une diminution de l'immunosuppression.

## INTRODUCTION

Les mycobactéries à croissance rapide (MCR) sont définies comme étant des espèces de mycobactéries non tuberculeuses qui poussent en moins de sept jours sur des milieux de culture. Il y a plus de 70 espèces actuellement reconnues de MCR dont un grand nombre ont été décrites tout dernièrement, et six groupes ou complexes ont été définis. Cependant, du point de vue clinique, trois espèces sont importantes: *M. abscessus*, *M. chelonae* et *M. fortuitum*. Au cours de ces dernières années, les infections dues à ce groupe de mycobactéries sont devenues de plus en plus fréquentes.<sup>1</sup>

Afin d'illustrer la variété de la présentation clinique de ces infections, nous présentons ici trois cas d'infection cutanée à *M. chelonae*, chez des patients immunocompétents et immunosupprimés.

Rev Med Suisse 2014; 10: 931-4

P. Gervais  
O. Manuel  
K. Jatón  
S. Giulieri

Drs Philippe Gervais, Oriol Manuel et Stefano Giulieri  
Service des maladies infectieuses  
Centre de transplantation d'organes (PG, OM)  
Dr Katia Jatón  
Institut de microbiologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
philippe.gervais@chuv.ch  
oriol.manuel@chuv.ch  
stefano.giulieri@chuv.ch  
katia.jaton-ogay@chuv.ch

## Cutaneous infections due to rapid-growing mycobacteria

Rapid-growing mycobacteria (e.g. *M. abscessus* and *M. chelonae*) are emerging pathogens with various clinical manifestations. Among immunocompetent individuals, rapid-growing mycobacteria may be responsible of pulmonary, cutaneous, osteoarticular and postoperative infections, as well as lymphadenitis and catheter-associated infections. Among immunocompromised patients, disseminated infections are also observed. Diagnosis relies on specific microbiological investigations to confirm etiology and guide antibiotic treatment. The treatment requires a multi-disciplinary approach that includes specific long-term antibiotic treatment, surgical debridement and reduction of immunosuppression whenever possible.

## CAS N° 1

Il s'agit d'un patient suisse âgé de 60 ans ayant reçu une transplantation rénale en 2011 pour une maladie de Berger. Il a comme antécédents un syndrome métabolique avec obésité, un diabète de type 2, une hypertension et une dyslipidémie ainsi qu'une colonisation à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). De plus, un diagnostic de cirrhose éthylique, stade Child A, a été porté en 2013. Le patient a comme médication immunosuppressive de la prednisonne, du mycophénolate et du tacrolimus. Il est hospitalisé pour une lésion érysipéloïde du flanc postéro-inférieur droit qui est apparue depuis deux semaines. Le patient est traité initialement par vancomycine et la lésion évolue rapidement vers la formation de deux nodules sous-cutanés (figure 1) dont un érode à la peau. L'examen direct de l'exsudat démontre la présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). L'antibiothérapie est alors modifiée pour de l'azithromycine et de l'imipénème afin de couvrir les MCR. Les lésions sont débridées chirurgicalement et les cultures deviennent positives en



**Figure 1.** Nodules sous-cutanés avec érosion à la peau dus à *M. chelonae* (cas n°1)

48 heures pour *M. chelonae*. Un bilan d'extension est effectué avec un PET-CT qui confirme l'atteinte localisée au niveau sous-cutané sans atteinte à distance. L'antibiogramme montre que la mycobactérie est résistante à tous les antibiotiques testés, à l'exception des macrolides, de la tigécycline et du linézolide. Le patient nécessitera quatre débridements chirurgicaux et une bithérapie prolongée par de l'azithromycine et de la tigécycline pour six semaines, suivie d'azithromycine et du linézolide pour plusieurs mois, avec une évolution favorable.

## CAS N° 2

Une patiente de 80 ans, connue pour une fibrillation auriculaire, présente une pneumopathie sur amiodarone nécessitant un traitement par corticostéroïdes (1 mg/kg, avec schéma dégressif) ainsi que l'ablation du nœud intraventriculaire avec pose d'un pacemaker pour contrôle de la fibrillation auriculaire. Six mois après le début de la corticothérapie, elle est hospitalisée pour une fracture de la hanche, traitée par prothèse totale. Deux semaines après l'opération, elle remarque des nodules cutanés douloureux, purulents, dans un premier temps sur la face interne du bras gauche, puis sur le bras droit et la cuisse droite, sans fièvre ou autres symptômes systémiques. A l'examen clinique, on retrouve sur les faces internes des deux bras des nodules sous-cutanés alignés, violacés, environ dix par bras, sensibles à la palpation (figure 2). Un nodule unique de la cuisse droite est également observé. L'histologie de la biopsie cutanée montre une inflammation chronique dermique et hypodermique avec foyers de nécrose. L'examen direct est négatif pour des BAAR, par contre une PCR pan-mycobactérienne, effectuée directement sur la biopsie, est positive pour une mycobactérie du groupe *chelonae/abcessus*.<sup>2,3</sup> Ce résultat est ensuite confirmé par une culture positive à *M. chelonae* sensible à la clarithromycine, l'amikacine, la ciprofloxacine, au linézolide et la tigécycline. Il n'y a pas d'argument pour une atteinte extracutanée (CT thoraco-abdominal, échocardiographie transthoracique et ultrason de la hanche). La patiente est traitée en ambulatoire par de l'amikacine trois fois par semaine, de la clarithro-

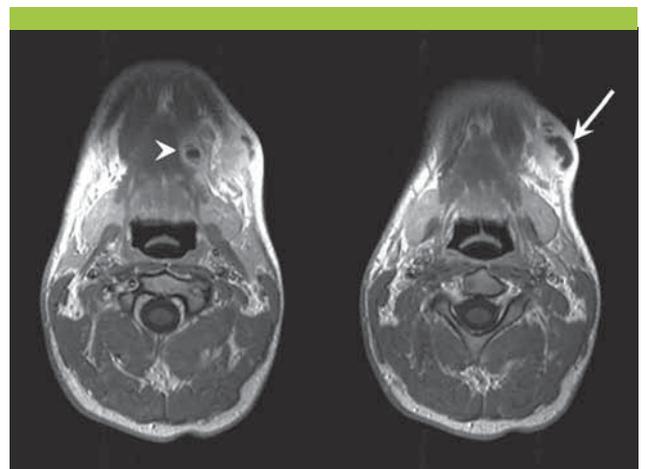


**Figure 2.** Infection disséminée à *M. chelonae* avec multiples nodules sous-cutanés (cas n°2)

mycine et de la moxifloxacine (par la suite relayée par de la ciprofloxacine au vu de l'antibiogramme). Un nodule de l'avant-bras gauche est incisé, sans qu'on puisse drainer du pus. L'évolution sur le plan cutané est partiellement favorable, mais la patiente décède trois semaines après le début du traitement antibiotique suite à un iléus sur bride avec nécrose étendue de l'intestin grêle.

## CAS N° 3

Un patient de 21 ans présente, quatre mois après extraction des dents de sagesse inférieures, une tuméfaction sous-mandibulaire gauche d'apparition subaiguë, sans fièvre et sans autre symptôme systémique. L'examen clinique révèle une unique lymphadénopathie sous-mandibulaire gauche d'environ 3 cm, non inflammatoire, indolore, non fluctuante. L'examen dentaire est normal. A l'imagerie (figure 3), on met en évidence un processus inflammatoire qui s'étend jusqu'au plancher buccal. Une ponction à l'aiguille fine permet de poser le



**Figure 3.** IRM de la région cervicale

IRM montrant une lymphadénite sous-mandibulaire à *M. chelonae*, d'aspect inhomogène (composante nécrotique) (flèche), avec extension de l'inflammation au plancher buccal (tête de flèche) (cas n°3).



diagnostic de lymphadénite granulomateuse à *M. chelonae*, sensible à la clarithromycine, la ciprofloxacine et l'amikacine (examen direct négatif, culture positive). La ponction se complique par une fistulisation à la peau et le patient est traité par une lymphadénectomie suivie d'un traitement de clarithromycine pendant six mois. Un an après l'arrêt de l'antibiotique, il remarque une nouvelle tuméfaction sous-mandibulaire gauche, qui devient progressivement érythémateuse et fluctuante. L'IRM montre à nouveau un processus inflammatoire avec extension jusqu'à la base de la langue. Cette nouvelle lymphadénite est réséquée chirurgicalement par *neck dissection*, avec un traitement postopératoire comprenant l'amikacine (pendant deux semaines), la clarithromycine et la ciprofloxacine pendant six mois. L'évolution du patient est favorable sous ce traitement, sans nouvelle récurrence de lymphadénite.

## DISCUSSION

### Epidémiologie

L'incidence des infections par MCR est en hausse depuis les deux dernières décennies, probablement due à une augmentation du nombre de patients immunosupprimés et à une amélioration des techniques de diagnostic microbiologique.<sup>1</sup> Ces mycobactéries sont présentes dans l'environnement<sup>4</sup> (eau, égouts, sol...) et peuvent croître dans des conditions difficiles avec peu de nutriments. De plus, elles peuvent former des biofilms qui leur confèrent une protection et leur permettent ainsi de résister à certains décontaminants usuels comme la chloration de l'eau. Il est important de savoir que, contrairement aux mycobactéries du complexe tuberculeux, les mycobactéries à croissance rapide ne se transmettent pas (ou très rarement) de personne à personne, mais surviennent le plus fréquemment suite à une exposition à de l'eau contaminée.<sup>1,5</sup> Il y a eu toutefois des flambées de cas dues à du matériel chirurgical, des tatouages, des désinfectants ou des médicaments contaminés.<sup>2,3,6</sup> Il y a eu également quelques cas de transmission de personne à personne décrite après transplantation pulmonaire ainsi que chez des patients atteints de mucoviscidose.<sup>4,7</sup> Dans notre série, les cas 2 et 3 sont survenus suite à une intervention médicale, une chirurgie orthopédique et une extraction dentaire respectivement.

### Manifestations cliniques

Les MCR sont associées à plusieurs syndromes cliniques,<sup>1,5,8</sup> soit les surinfections broncho-pulmonaires, les infections disséminées que ce soit chez des patients VIH ou non, des infections des tissus cutanés, ostéoarticulaires et des adénites principalement cervicales. La présence de nodules sous-cutanés est hautement suspecte et doit faire penser à une infection par des mycobactéries. Le clinicien doit alors demander des examens microbiologiques spécifiques.<sup>9,10</sup>

*M. chelonae* touche principalement les personnes immunocompromises et cause des infections disséminées et des infections cutanées.<sup>9,10</sup> Dans le premier cas décrit, un PET-CT a permis d'exclure une infection disséminée. *M. abscessus*

est la mycobactérie à croissance rapide causant le plus d'infections pulmonaires, particulièrement chez les patients souffrant de maladie pulmonaire chronique. Quant à *M. fortuitum*, il peut causer également des infections le plus souvent superficielles chez des patients immunocompétents,<sup>9,10</sup> mais est souvent considéré comme un contaminant.

### Diagnostic microbiologique

Les mycobactéries nécessitant des colorations et des cultures spécifiques, la suspicion clinique d'une infection à MCR est primordiale. Il faut donc y penser et dès lors des colorations spécifiques aux mycobactéries permettant la mise en évidence de BAAR (Ziehl-Neelsen et auramine) doivent être effectuées par le laboratoire.<sup>1,10</sup> Toutefois, la sensibilité de l'examen direct varie de 20 à 80% par rapport à la culture<sup>1,10</sup> qui demeure le *gold-standard*. La culture devient positive généralement quelques jours plus tard, ce qui permet alors d'effectuer les tests nécessaires pour l'identification de l'espèce et l'antibiogramme. L'identification de l'espèce se fait actuellement principalement par le séquençage du 16SrDNA ou par des méthodes d'hybridation moléculaire<sup>10</sup> et demeure primordiale, car les mécanismes de résistance et le profil de sensibilité aux divers antibiotiques sont différents entre les espèces. Par exemple, le gène *erm* (*erythromycin ribosome methylase*), qui confère une résistance inductible aux macrolides, est présent chez *M. abscessus*, mais est absent chez *M. chelonae*.<sup>5,11</sup> Il est clair que le diagnostic repose à la fois sur des critères cliniques et microbiologiques.<sup>8</sup> Les critères cliniques nécessitent la présence de manifestations compatibles avec une MCR telles que décrites précédemment ou une imagerie compatible. Finalement, les critères microbiologiques peuvent être une culture positive, la démonstration de BAAR dans les spécimens cliniques (biopsie ou prélèvement) ou une PCR pan-mycobactérienne positive dont la valeur ajoutée est la rapidité du diagnostic microbiologique. Il est à noter que pour des prélèvements non stériles, comme des prélèvements respiratoires, plusieurs isolements à partir de prélèvements successifs peuvent être nécessaires pour confirmer le diagnostic d'infection.<sup>8</sup>

### Traitement

Le traitement de ces infections nécessite le plus souvent une combinaison prolongée d'antibiotiques afin de prévenir l'émergence de souches résistantes.<sup>5,8,11</sup> Le choix de l'antibiotique dépendra du type de syndrome clinique (tableau 1) ainsi que de l'espèce (tableau 2) causant l'infection. Une chirurgie pourra être nécessaire, particulièrement lors d'infection pulmonaire localisée ou réfractaire, d'atteinte ostéo-articulaire, cutanée ou d'adénopathie. Une infection disséminée ou bronchopulmonaire nécessitera habituellement un traitement prolongé avec une phase initiale intensive intraveineuse, suivie d'une phase de consolidation de plusieurs mois par un traitement oral (tableau 2). Les atteintes ganglionnaires localisées peuvent être traitées par une résection chirurgicale sans antibiothérapie. Notre cas de récurrence de lymphadénite chez un patient immunocompétent (cas 3) illustre bien l'importance d'une chirurgie radicale pour l'éradication de l'infection. Les atteintes cutanées



**Tableau 1. Traitement selon les divers syndromes cliniques causés par les mycobactéries à croissance rapide (MCR)<sup>1,10</sup>**

Syndrome clinique	Traitement	Durée de l'antibiothérapie
Infection disséminée	2 agents minimum	6 mois minimum
Infection broncho-pulmonaire	2 agents minimum	12 mois de culture pulmonaire négative
Infection ganglionnaire	Réssection chirurgicale de l'adénite	Pas nécessaire si la résection est complète et que l'infection est localisée
Infection cutanée	2 agents minimum	Plusieurs mois (4 mois)
Infection ostéo-articulaire	2 agents minimum	Minimum 6 mois
Bactériémie sur cathéter	2 agents minimum	Retrait du cathéter et 6-12 semaines minimum

**Tableau 2. Antibiotiques de première ligne selon les principales espèces de mycobactéries à croissance rapide (MCR)<sup>1</sup>**

Espèces de MCR	Principaux antibiotiques
<i>M. abscessus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azithromycine**</li> <li>Céfoxitine/imipénème</li> <li>Amikacine</li> </ul>
<i>M. chelonae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Azithromycine</li> <li>Imipénème</li> <li>Quinolones (15%)</li> <li>Doxycycline (20%)*</li> </ul>
<i>M. fortuitum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amikacine</li> <li>Céfoxitine/imipénème</li> <li>Quinolones</li> <li>Sulfonamides (co-trimoxazole)</li> <li>Doxycycline</li> <li>Azithromycine/clarithromycine**</li> </ul>

\* Les pourcentages représentent la sensibilité rapportée dans la littérature.<sup>1</sup>  
 \*\* Possibilité d'induire une résistance aux macrolides en cours de traitement.<sup>1,3</sup>

et ostéoarticulaires peuvent bénéficier d'un débridement chirurgical en combinaison aux antibiotiques pour un minimum de quatre mois. Finalement, les agents thérapeuti-

ques utilisés seront déterminés selon l'espèce et l'antibiogramme.

## CONCLUSION

Les infections par les mycobactéries à croissance rapide sont en émergence au cours des dernières années et leurs manifestations cliniques sont variées. Il faut donc un haut indice de suspicion d'infection à MCR lorsqu'un patient se présente avec des symptômes compatibles, particulièrement lorsque la réponse aux antibiotiques de première ligne n'est pas optimale ou si le patient est immunosupprimé. Un prélèvement pour la recherche de mycobactéries permettra alors de prouver l'infection, de déterminer l'espèce en cause et d'effectuer un antibiogramme pour offrir un traitement adapté et optimal. ■

## Remerciements

Nous remercions le Dr Matthias Cavassini pour la relecture du manuscrit.

## Conflit d'intérêts

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Implications pratiques

- Une infection à mycobactéries à croissance rapide (MCR) doit être suspectée en cas d'infection cutanée ne répondant pas aux antibiotiques ou chez les patients immunosupprimés
- La suspicion clinique d'infection à MCR doit être communiquée au laboratoire de microbiologie, afin que des cultures spécifiques soient effectuées
- La mise en évidence de MCR dans les voies respiratoires peut représenter une colonisation et ne nécessite pas toujours un traitement
- La prise en charge des infections à MCR est multidisciplinaire et inclut souvent une antibiothérapie au long cours et un débridement chirurgical
- Les macrolides sont un pilier dans le traitement des MCR: ils doivent généralement être combinés avec d'autres agents afin de prévenir l'émergence de résistance

## Bibliographie

- \* Kothavade RJ, Dhurat RS, Mishra SN, Kothavade UR. Clinical and laboratory aspects of the diagnosis and management of cutaneous and subcutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:161-88.
  - \*\* Griffith E, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
  - Park S, Suh GY, Chung MP, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med* 2008;102:437-42.
  - Regnier S, Cambau E, Meningaud JP, et al. Clinical management of rapidly growing mycobacterial cutaneous infections in patients after mesotherapy. *Clin Infect Dis* 2009;49:1358-64.
  - Giulieri S, Morisod B, Edney T, et al. Outbreak of *Mycobacterium haemophilum* infections after permanent makeup of the eyebrows. *Clin Infect Dis* 2011;52:488-91.
  - Versalovic J, Carroll KC, Funke G, et al. Manual of clinical microbiology. 10 ed. Washington DC: ASM press, 2011:525-38.
  - Choi G, Shin SJ, Won CJ, et al. Macrolide treatment for *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:917-25.
  - Kennedy BS, Bedard B, Younge M, et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink. *N Engl J Med* 2012;367:1020-24.
  - \* Keating MR, Daly JS. Nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl. 4):77-82.
  - \*\* Barbara A, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms and therapy of infections with nontuberculous Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:545-82.
  - Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:231-2.
- \* à lire  
 \*\* à lire absolument