

# Enquête sur les infections à *Mycobacterium marinum* en France de 1996 à 1998

Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et leur résistance aux antituberculeux,  
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris  
Groupe AZAY-mycobactéries et Groupe pour l'étude et le traitement des infections à mycobactéries

## INTRODUCTION

*Mycobacterium marinum* est une mycobactérie atypique responsable d'infections chez les animaux aquatiques [1] et d'infections cutanées chez l'homme après contact avec l'eau ou les animaux infectés. Il n'y a pas de contamination interhumaine. Ces infections survenaient autrefois après des bains en eau douce ou de mer (« granulome des piscines »), parfois en cas groupés. Ce mode de contamination est contrôlé par une chloration adéquate des eaux de piscine [2] et *M. marinum* est rarement isolé de ces eaux. Ces infections sont maintenant liées surtout à l'aquariophilie [1, 2] (« granulome des aquariums »). *M. marinum* est responsable de la moitié des mycobactérioses cutanées, mais de moins de 5 % de l'ensemble des mycobactérioses. L'incidence annuelle des infections à *M. marinum* a fait l'objet de très rares estimations : 0,05/100 000 dans les années 1980 aux USA [3] et 0,27/100 000 en 1985-92 en Californie du Nord [1]. Les infections surviennent sur une peau préalablement lésée ou à la suite d'un traumatisme mineur [1] après une incubation de quelques jours à quelques semaines. La lésion initiale est un papulo-nodule indolore qui peut s'ulcérer. Dans la moitié des cas, des lésions sporotrichoïdes se développent sur le trajet du drainage lymphatique du membre atteint. L'infection peut s'étendre aux tendons, gaines synoviales, articulations, plus rarement aux os [1, 4]. Il n'y a pas de signes généraux [1]. Les infections atteignent aussi bien les patients immunocompétents que les immunodéprimés [2]. Le traitement des infections à *M. marinum* n'est pas standardisé [1]. L'appréciation de l'efficacité des traitements administrés est rendue difficile par la tendance à la guérison spontanée de l'infection [1]. La place de la chirurgie dans le traitement est controversée.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

Dans l'objectif de recueillir des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques sur les infections à *M. marinum* en France, une enquête nationale a été menée entre 1996 et 1998. Des fiches de recueil de données anonymes ont été adressées par le Centre national de référence (CNR) de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux à tous les services de dermatologie, de maladies infectieuses et de bactériologie des Centres hospitaliers universitaires (CHU). Un cas a été défini comme un malade avec une infection à *M. marinum* bactériologiquement documentée. Les informations recueillies concernaient : sexe et âge du malade, statut immunitaire, contact avec aquarium ou poissons, bains en piscine, histoire de l'infection, site et aspect de la lésion, extension de l'infection aux tissus sous-jacents (articulation, tendon, os), traitement médical de plus de 15 jours (antibiotique, posologie, durée d'administration) et chirurgical, évolution. Les fiches ont été remplies par le microbiologiste et le clinicien en charge du patient. Le malade était considéré comme guéri si aucun signe d'infection n'a été observé à la fin du traitement ou de la prise en charge, ou comme en échec thérapeutique si aucune amélioration des lésions, des séquelles ou une rechute étaient observées. Toutes les souches isolées ont été adressées au CNR pour un test de sensibilité aux antibiotiques : mesure des concentrations minimales inhibitrices par dilution en milieu gélosé [5]. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info. Les tests statistiques utilisés étaient le test de  $\chi^2$  pour les données qualitatives et le test de Student *t* test pour les données quantitatives. Une estimation de l'incidence des infections à *M. marinum* a été faite sur la base des données des 25 laboratoires universitaires appartenant au groupe AZAY-mycobactéries ayant participé à l'enquête. Nous avons estimé que les nombres de cas d'infections à culture positive à *M. marinum* et de tuberculose à culture positive diagnostiquées dans ces laboratoires représentent la même proportion du nombre total de ces infections en France. Le nombre de cas de tuberculose bactériologiquement documentés est déterminé chaque année par le CNR.

## RÉSULTATS

### Nombre de cas

Soixante-six cas ont été inclus dans l'enquête de 1996 à 1998. Trois cas pour lesquels peu de renseignements ont pu être réunis ont été exclus. L'analyse a donc porté sur 63 cas (10 cas en 1996, 28 en 1997 et 25 en 1998).

### Description des cas

#### Âge et sexe

Les données recueillies concernaient 37 hommes et 26 femmes. La distribution selon l'âge était la suivante : moyenne = 45 ans, extrêmes 4-77 ans.

#### Facteurs de risque d'exposition

Pour 58 des 63 cas (92 %), une exposition aux poissons ou assimilés était retrouvée : aquariophilie (53 cas (84 %)), blessure avec un poisson ou des huîtres (5 cas dont 3 cas professionnels), fréquentation d'une piscine (1 cas). Aucun facteur d'exposition n'était noté pour les 4 cas restants. Quatre patients étaient séropositifs pour le VIH, 2 au stade sida, et tous étaient aquariophiles.

#### Estimation de l'incidence en France

Les 25 laboratoires universitaires du groupe AZAY-mycobactéries ayant participé à l'enquête ont assuré en trois ans le diagnostic bactériologique de 41 des 63 cas d'infections à *M. marinum*, soit 14 cas/an en moyenne. Ces mêmes laboratoires ayant signalé, en 1998, 1 407 cas de tuberculose à culture positive au CNR dans le cadre de la surveillance annuelle de la résistance de *M. tuberculosis* (soit 24,5 % du total des 5 742 cas), on estime que le nombre annuel d'infections à *M. marinum* bactériologiquement documentés serait d'environ 56, ce qui correspond à une incidence de 0,09 cas pour 100 000 habitants.

#### Caractéristiques cliniques (tableau 1)

La durée d'incubation médiane était de 16 jours (information obtenue pour 27 cas). La lésion cutanée principale était localisée dans 60 cas au membre supérieur et dans 3 cas au membre inférieur. Les lésions cutanées étaient multiples dans 67 % des cas pour lesquels l'information était disponible (n = 48). L'aspect précis des lésions, disponible dans 61 cas, était en majorité nodulaire (n = 41) avec un aspect sporotrichoïde dans 16 cas. Plus rarement, la lésion était ulcérée (n = 10), abcédée (n = 9) ou pustuleuse (n = 1). Des adénopathies étaient observées dans 10 cas. La localisation des lésions (information obtenue pour 63 cas) était strictement cutanée dans 45 cas ou associée à des atteintes extra-cutanées dans 18 cas. Les atteintes extra-cutanées étaient des ténosynovites (n = 15), des arthrites (n = 7), et des ostéites (n = 3), un même patient pouvant présenter plusieurs de ces atteintes. Les atteintes extra-cutanées étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (11/26 vs 7/37, p = 0,04).

Tableau 1

### Caractéristiques cliniques et évolution des 63 cas d'infections à *Mycobacterium marinum*

Caractéristiques	Nbre de malades	Nbre de guérisons	Nbre d'échecs
<b>Localisation de la lésion</b>			
Membre supérieur (dont main)	60 (48)	53 (42)	7 (6)
Membre inférieur	3	2	1
<b>Aspect de la lésion cutanée</b>			
Nodule	25	24	1
Sporotrichoïde	16	15	1
Ulcère	10	6	4
Abcès	9	8	1
Pustule	1	0	1
Inconnu	2	2	0
<b>Atteinte extra-cutanée</b>			
Oui	18	13	5
Non <sup>a</sup> (adénopathies)	45 (10)	42 (9)	3 (1)
<b>Traitement chirurgical</b>			
Oui	30	25	5
Non	33	30	3
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>55</b>	<b>8</b>

<sup>a</sup> Les adénopathies satellites des lésions cutanées n'ont pas été considérées comme une atteinte extra-cutanée.

## Traitement

La durée médiane du traitement antibiotique a été de 3,5 mois (extrêmes = 1-25 mois). La durée de traitement était plus longue chez les patients ayant une atteinte extra-cutanée (médiane : 7,5 mois vs 4 mois,  $p = 0.004$ ). Les 2/3 des patients ont reçu les mêmes antibiotiques durant tout leur traitement, et 1/3 ont reçu 2 régimes (15 patients) ou 3 régimes (7 patients) successifs. Un total de 132 antibiotiques ont été administrés aux 63 malades (soit 2,1 antibiotiques par malade). Les antibiotiques les plus souvent administrés étaient la clarithromycine ( $n = 39$ ), les tétracyclines (minocycline = 24 et doxycycline = 11), la rifampicine ( $n = 21$ ) et l'éthambutol ( $n = 13$ ). Tous les patients ont reçu au moins l'un de ces quatre antibiotiques (tableau 2). Un tiers des patients ont reçu une monothérapie, leurs lésions étaient fréquemment limitées aux tissus cutanés (20/45 vs 3/18,  $p = 0,04$ ). Seules les tétracyclines (minocycline = 14, doxycycline = 5) et la clarithromycine ( $n = 4$ ) étaient administrés en monothérapie. Les associations les plus souvent administrées étaient clarithromycine + rifampicine ( $n = 20$ ), clarithromycine + tétracyclines ( $n = 11$ , 7 minocycline et 4 doxycycline), rifampicine + éthambutol ( $n = 8$ ), et cyclines + rifampicine ( $n = 3$ ). Il n'y a pas de lien évident entre échec et schéma thérapeutique.

Un traitement chirurgical a été appliqué chez la moitié des patients ( $n = 30$ ). Le recours à la chirurgie était plus fréquent en cas d'atteinte extra-cutanée (13/18 vs 17/45,  $p = 0.01$ ). La proportion des échecs n'était pas différente selon le recours ou non à la chirurgie (tableau 1).

Tableau 2

Traitements reçus par les 63 malades ayant une infection à <i>Mycobacterium marinum</i> , évolution en fonction de l'extension de l'infection					
Antibiothérapie <sup>a</sup>	Total	ICS <sup>b</sup> (n=45)		AEC <sup>c</sup> (n=18)	
		Total	Echec	Total	Echec
<b>Antibiotiques (monothérapie ou association)</b>					
Clarithromycine	39	24	2	15	5
Minocycline	24	20	2	4	0
Doxycycline	11	11	0	0	0
Rifampicine	21	11	1	10	4
Rifabutine	4	3	1	1	1
Ethambutol	13	5	1	8	2
Fluoroquinolones	10	5	2	5	3
Autres <sup>d</sup>	10	4	1	6	3
<b>Associations les plus fréquentes</b>					
Clarithromycine + rifampicine	20	10	4	10	0
Clarithromycine + minocycline	7	6	1	1	0
Clarithromycine + doxycycline	4	4	0	0	0
Rifampicine + éthambutol	8	3	1	5	3
<b>Monothérapies</b>					
Minocycline	14	11	0	3	0
Doxycycline	5	5	0	0	0
Clarithromycine	4	4	0	0	0
<b>Antibiothérapie seule</b>					
Antibiothérapie + chirurgie	33	28	1	5	2
	30	17	2	13	3

<sup>a</sup> un traitement antibiotique a été pris en compte quand il est administré pendant au moins 15 jours - <sup>b</sup> ICS, infection cutanée simple - <sup>c</sup> AEC, atteinte extra-cutanée - <sup>d</sup> isoniazide : 3, pyrazinamide : 2, amikacine : 1, pristinamycine : 1, amoxicilline + acide clavulanique : 1, cotrimoxazole : 1.

## Évolution

Cinquante-cinq des soixante-trois cas ont été considérés comme guéris (87 %). La proportion d'échecs était significativement plus élevée pour les atteintes extra-cutanées que cutanées (5/18 vs 3/45,  $p = 0,03$ ) et lorsque la lésion était ulcérée (4/10 vs 4/53,  $p = 0,01$ ). Aucun des 8 patients en échec n'avait reçu de monothérapie ce qui rend peu probable un échec par sélection de mutant résistant et tous ont reçu au moins un des trois antibiotiques considéré comme ayant une bonne activité sur *M. marinum* (clarithromycine, rifampicine ou cyclines).

## DISCUSSION

Les caractéristiques principales des 63 cas d'infections à *M. marinum* recensés en France entre 1996 et 1998 sont : atteinte du membre supérieur (95 %) dont la main (80 %), lésion nodu-

laire (67 %) souvent accompagnée d'une présentation sporotrichoïde (39 %) avec extension extra-cutanée (en dehors des adénopathies satellites) dans 29 % des cas. Le facteur de risque principal était l'aquariophilie. Le nombre de cas d'infections bactériologiquement documentés est estimé à une soixantaine par an en France ce qui correspondrait à une incidence de 0,09/100 000 qui est au milieu de la fourchette constituée par les deux seules estimations disponibles dans la littérature : 0,05 et 0,27/100 000 aux USA dans les années 1980.

Toutes les souches avaient un profil de sensibilité aux antibiotiques de type « sauvage », caractérisé par l'activité d'un nombre restreint d'antibiotiques (rifampicine, cyclines, clarithromycine) [5]. Aucune souche n'avait de résistance anormale, ce qui incite à ne pas tester la sensibilité des souches de *M. marinum* en routine, sauf bien sûr en cas d'échec thérapeutique.

Tous les patients ont reçu une antibiothérapie et la moitié a été opérée. Les traitements antibiotiques étaient très variés en terme de molécule, d'association, de posologie, de durée, ce qui illustre bien l'absence de standardisation thérapeutique dans ces infections. Les antibiotiques les plus prescrits (minocycline, clarithromycine, rifampicine) sont clairement actifs *in vitro* [5] mais leur activité *in vivo* n'a pas été évaluée. L'analyse des échecs, peu nombreux, et le fait que la majorité des patients ont guéri, ne permet pas de mettre en évidence de supériorité d'un traitement, de définir une durée optimale de traitement ou de juger du bénéfice apporté par la chirurgie.

## PERSPECTIVES

Il paraît important d'évaluer par des études (chimiothérapie expérimentale, essais cliniques...) l'efficacité de traitements basés sur les rares antibiotiques actifs *in vitro* (clarithromycine, rifampicine, cyclines) afin de standardiser le traitement antibiotique et chirurgical. En raison de la vogue de l'aquariophilie et du rôle de ce facteur dans la survenue des infections à *M. marinum*, il faut diffuser des recommandations simples aux aquariophiles (port de gants lors de la manipulation des aquariums et des poissons, antiseptie en cas de lésions ou blessures) et aux professionnels des produits de la mer.

## CONTRIBUTIONS

Conception de l'étude : Vincent Jarlier et Jacques Grosset, Emmanuelle Cambau, Centre national de référence pour la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance publique - Hôpitaux de Paris, France), Olivier Chosidow (Service de médecine interne, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière), Eric Caumes (Service de maladies infectieuses, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière), Groupe AZAY-Mycobactéries et Groupe pour l'étude et le traitement des infections à mycobactéries (GETIM).

Collection et gestion des données : Alexandra Aubry.

Analyse des données : Alexandra Aubry, Emmanuelle Cambau, Eric Caumes, Olivier Chosidow, Vincent Jarlier et Jérôme Robert.

Rédaction du manuscrit : Alexandra Aubry, Emmanuelle Cambau, Vincent Jarlier.

## RÉFÉRENCES

- [1] Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. *Arch Intern Med* 1994; 154:1359-1364.
- [2] Bonafé J, Grigorieff-Larrue N, Bauriaud R. Les mycobactérioses cutanées atypiques. Résultats d'une enquête nationale. *Ann Dermatol Venerol* 1992; 119:463-470.
- [3] O'Brien R. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 1989; 10:407-418.
- [4] Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, Treatment, and Antibiotic Susceptibility of Causative Isolates. *Arch Intern Med* 2002; 162(15):1746-52.
- [5] Aubry A, Jarlier V, Escolano S, Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic susceptibility pattern of *Mycobacterium marinum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(11):3133-6.
- [6] Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:1-12.

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS  
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, f.rossollin@invs.sante.fr  
Présidente du comité de lecture : Pr Elisabeth Bouvet, Hôpital Bichat, CCLIN Paris-Nord - Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, InVS ; Dr Rosemary Ancelle-Park, InVS ; Dr Pierre Arvidson, Inpes ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Danièle Fontaine, Fnors ; Eugénia Gomes do Espírito Santo, InVS ; Dr Catherine Ha, InVS ; Dr Magid Herida, InVS ; Dr Loïc Jossier, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Agnès Lepoutre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 -ISSN 0245-7466  
Institut de veille sanitaire - Site internet : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex  
Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : [abobeh@invs.sante.fr](mailto:abobeh@invs.sante.fr)  
Tarifs 2002 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC  
Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT  
Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)