

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7^{ième} édition

Chapitre 11 : Les mycobactéries non tuberculeuses



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition

Également disponible en anglais sous le titre :
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel : ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

PDF Cat.: HP40-18/2014F-PDF
 ISBN: 978-0-660-21721-5
 Pub.: 140229

TABLE DES MATIÈRES

Les Mycobactéries Non Tuberculeuses	2
Messages/points clés	2
Introduction.....	3
Méthodes de laboratoire	6
Épidémiologie.....	7
Syndromes cliniques	9
Maladies pulmonaires	9
Conclusion	16
Références	18

CHAPITRE 11

LES MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES

Marcel Behr, MD, MSc, FRCPC
Julie Jarand, MD, FRCPC
Theodore K. Marras, MD, MSc, FRCPC

MESSAGES/POINTS CLÉS

- La transmission de mycobactéries non tuberculeuses (MNT) d'une personne à l'autre serait extrêmement rare. C'est pourquoi il n'est pas obligatoire de déclarer les maladies causées par les MNT; la prise en charge des cas par les services de santé publique n'est pas requise actuellement; et le traitement n'est pas obligatoire, la décision étant plutôt prise au cas par cas.
- Il existe de nombreuses espèces de MNT. Certaines sont associées à des maladies cliniques ainsi qu'à une gamme de tableaux cliniques, alors que d'autres ne sont que rarement, voire jamais, associées à une maladie.
- L'isolement de MNT dans des sites non stériles, tels que les expectorations, n'indique pas nécessairement la présence d'une maladie. Il est recommandé de ne diagnostiquer une maladie pulmonaire causée par une MNT qu'en présence de symptômes cliniques évocateurs ne pouvant s'expliquer autrement et de signes radiographiques évocateurs; le diagnostic devrait être confirmé par l'isolement d'une MNT, idéalement dans plusieurs échantillons.
- Les avantages du traitement par rapport à ses risques sont généralement moindres que dans le cas de la tuberculose (TB). Par conséquent, même si on estime qu'une MNT est probablement importante sur le plan clinique, il est recommandé, avant de mettre en route un traitement, d'évaluer soigneusement son but ainsi que ses risques et avantages pour le patient.
- Il est recommandé de n'employer que quelques antibiotiques pour l'antibiogramme du complexe *M. avium-intracellulare* (CMA) (macrolides seulement) et de *M. kansasii* (rifampicine [RMP] seulement). Dans le cas des mycobactéries à croissance rapide et d'autres MNT, les résultats de l'antibiogramme peuvent être utilisés, mais ils devraient être interprétés avec prudence, car il n'existe pas de données qui établissent une corrélation entre ces résultats et les résultats cliniques.
- Le traitement est habituellement adapté à l'espèce identifiée et comporte l'administration de plusieurs antibiotiques pendant une longue période.

- Les résultats cliniques dans le cas des maladies pulmonaires sont relativement peu satisfaisants : les rechutes sont fréquentes et exigent la reprise du traitement ou le recours à un traitement continu.
- Les résultats cliniques dans le cas des maladies extrapulmonaires sont relativement satisfaisants.

Modifications majeures apportées aux recommandations : aucune.

INTRODUCTION

Les maladies pulmonaires causées par les MNT sont prises en considération dans le contexte de la TB pour deux raisons principales. Tout d'abord, elles se caractérisent souvent par de la toux, des expectorations, une hémoptysie, une émaciation, la présence de cavités à l'imagerie pulmonaire et la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) sur le frottis d'expectorations. Elles peuvent donc être confondues au départ avec une TB. Ensuite, les cliniques de traitement de la TB sont souvent priées d'évaluer des patients atteints d'une maladie causée par une MNT parce que les cliniciens spécialistes de la TB ont l'habitude de prescrire des antituberculeux et de surveiller leurs effets, et que nombre de ces médicaments servent à traiter les maladies causées par les MNT. De plus, les praticiens ne savent pas toujours que les provinces et les territoires n'exigent pas la déclaration des maladies dues aux MNT, que la prise en charge des cas par les services de santé publique n'est pas requise, que le traitement n'est pas obligatoire (la décision est plutôt prise au cas par cas) et que, sauf dans de très rares cas¹, les maladies dues aux MNT ne sont pas contagieuses. Le présent chapitre présente au lecteur des renseignements généraux concernant les caractéristiques microbiologiques et épidémiologiques des MNT et se termine par un bilan et par des recommandations cliniques au sujet des maladies causées par les MNT.

Dans le passé, le laboratoire de mycobactériologie isolait et identifiait à l'espèce les bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Cette capacité à isoler des mycobactéries pathogènes s'est graduellement transformée en une capacité à isoler d'autres mycobactéries, moins pathogènes ou de pathogénicité inconnue². Ces bactéries ont été regroupées d'après ce qu'elles ne sont pas et sont maintenant le plus souvent désignées par le terme MNT, qui englobe toutes les espèces de mycobactéries à l'exception des espèces du complexe *M. tuberculosis* et de *M. leprae*. Il existe présentement plus de 150 espèces reconnues de mycobactéries (<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>), dont la majorité a peu d'importance en clinique. Le présent chapitre traitera du petit nombre de MNT qui sont bien associées à des syndromes cliniques définis.

Devant un isolat de MNT, le clinicien doit faire davantage appel à son jugement que devant *M. tuberculosis*, le traitement de ce dernier étant obligatoire. Certaines MNT, telles que *M. gordonae*, sont rarement associées à une maladie clinique. Il est généralement admis que lorsque *M. gordonae* est isolé dans un échantillon, le traitement n'est pas recommandé³. Par contre, *M. kansasii* est habituellement associé à un véritable syndrome clinique⁴. La gravité des symptômes qui ne peuvent s'expliquer autrement et les anomalies évocatrices à l'imagerie pulmonaire sont les critères sur lesquels s'appuie habituellement le clinicien pour déterminer l'importance d'un isolat de MNT. Chez certains patients qui ne présentent ni symptômes évocateurs ni anomalies à l'imagerie pulmonaire, la présence de MNT peut être considérée comme une colonisation. Chez d'autres patients, les observations peuvent aller de symptômes bénins et non évolutifs à une atteinte pulmonaire plus étendue entraînant des anomalies à l'imagerie pulmonaire.

Cependant, même en présence d'une toux productive et d'anomalies à la radiographie, il peut être difficile de déterminer si la MNT contribue à ces signes, par exemple dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou d'une bronchiectasie préexistante. Les critères suggérés pour le diagnostic des maladies pulmonaires dues aux MNT sont présentés au tableau 1. La Société canadienne de thoracologie (SCT) recommande d'envisager très fortement une maladie dans les cas où une MNT a été isolée dans un site normalement stérile (sang, liquide pleural, pièce de biopsie d'organe), et ce, même en présence d'une seule culture positive.

Tableau 1. Critères recommandés pour le diagnostic des maladies pulmonaires causées par les MNT³

<p>1. Clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Symptômes : pulmonaires (toux, expectorations, hémoptysie, douleurs thoraciques, dyspnée, etc.) et/ou généraux (fatigue, perte de poids, fièvre, etc.). b) Les autres causes possibles des symptômes devraient être exclues. c) Les symptômes évolutifs augmentent la probabilité qu'il s'agisse d'une maladie causée par une MNT, de sorte qu'une antibiothérapie pourrait être nécessaire. <p>2. Imagerie</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Radiographie pulmonaire : opacités nodulaires ou cavitaires; ou b) Tomodensitométrie pulmonaire : bronchiectasie avec plusieurs petits nodules ou cavités pulmonaires, ou, dans certains cas, atteinte alvéolaire (condensation ou opacités en verre dépoli). <p>3. Microbiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Culture positive d'au moins deux échantillons distincts d'expectorations; ou b) Culture positive d'au moins un échantillon de liquide de lavage bronchique ou broncho-alvéolaire*; ou c) Pièce de biopsie transbronchique ou d'une autre biopsie pulmonaire montrant des signes histopathologiques de maladie causée par une mycobactérie (inflammation granulomateuse ou BAAR) et isolement en culture d'une MNT ou pièce de biopsie montrant des signes histopathologiques de maladie causée par une mycobactérie (inflammation granulomateuse ou BAAR) et isolement en culture d'une MNT dans un ou plusieurs échantillons d'expectorations ou d'échantillon obtenu par bronchoscopie.

* L'induction de l'expectoration devrait être tentée avant la bronchoscopie. Une seule culture positive d'échantillon obtenu par bronchoscopie est acceptable pour le diagnostic d'une maladie pulmonaire causée par une MNT lorsqu'on ne peut obtenir d'expectorations (spontanées ou induites). L'isolement d'une MNT dans un échantillon obtenu par bronchoscopie devrait être corroboré par les résultats de la culture d'expectorations si les deux types d'échantillons sont disponibles. Il y a lieu d'interpréter avec prudence l'isolement d'une MNT dans un échantillon obtenu par bronchoscopie si l'on obtient de façon répétée des résultats négatifs à la culture des expectorations.

L'une des principales raisons qui incite le clinicien à déterminer s'il est en présence d'une colonisation ou d'une maladie est que, dans le premier cas, le patient ne tirera probablement aucun bienfait du traitement, alors que, dans le deuxième cas, il pourrait tirer des bienfaits d'un traitement ciblé. Il importe de souligner que le traitement d'une maladie causée par une MNT, s'il est indiqué, ne bénéficiera qu'au patient, alors que, dans le cas de la TB, le traitement contribue aussi à la santé publique. Par ailleurs, il n'est pas urgent de décider s'il faut traiter ou non une maladie causée par une MNT, car son évolution clinique est plus lente que celle de la TB et le traitement est plus complexe (plus long et plus toxique). Si le clinicien hésite, il devrait obtenir d'autres échantillons et envisager d'autres examens avant de formuler un plan de traitement et de définir le ou les buts du traitement. Les recommandations du présent chapitre

sont axées en grande partie sur le traitement, et elles sont résumées et cotées au tableau 2³. Les autres recommandations, et leur cote, sont présentées dans l'encadré.

Tableau 2. Traitement recommandé des maladies causées par des mycobactéries non tuberculeuses^{3*}

Microorganisme	Médicaments	Durée
Maladie pulmonaire causée par le complexe <i>M. avium</i> (CMA) (sensible aux macrolides)	Chaque jour Clarithromycine, 500 mg bid, ou azithromycine, 250 mg Éthambutol (EMB), 15 mg/kg (usage possible de 25 mg/kg pendant les 2 premiers mois) Rifampicine (RMP) (450-600 mg) ou rifabutine (RBT) (150-300 mg) ± aminoglycosides (streptomycine [SM] ou amikacine) par intermittence (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée) Trois fois par semaine [†] (peut être envisagé dans la forme nodulaire-bronchiectasique non avancée) Clarithromycine, 500 mg bid, ou azithromycine, 500 mg EMB, 25 mg/kg RMP, 600 mg (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée) La clofazimine et les fluoroquinolones (FQN) peuvent être utiles. (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)	12 mois après négativation de la culture (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)
Adénopathie causée par le CMA (sensible aux macrolides)	Si une antibiothérapie est envisagée (voir le texte) : clarithromycine ou azithromycine + EMB ± RMP chaque jour ou trois fois par semaine (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)	3-9 mois (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
Maladie pulmonaire causée par <i>M. xenopi</i>	Azithromycine ou clarithromycine + RMP + EMB Envisager en plus : moxifloxacine (ou une autre FQN), isoniazide (INH), streptomycine (SM), amikacine (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)	12 mois après négativation de la culture (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
Maladie pulmonaire causée par le complexe <i>M. abscessus</i>	Clarithromycine ou azithromycine + amikacine, céfoxitine ou imipénem (± tigécycline, linézolide, clofazimine) (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)	2-6 mois de traitement IV et oral combiné (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
Maladie pulmonaire causée par <i>M. kansasii</i>	RMP, EMB, INH chaque jour Envisager clarithromycine ou azithromycine, moxifloxacine, sulfaméthoxazole et aminoglycosides (Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)	12 mois après négativation de la culture (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
Maladie pulmonaire causée par <i>M. fortuitum</i>	D'après l'antibiogramme : azithromycine ou clarithromycine + RMP ou EMB (± doxycycline, amikacine, imipénem, FQN, sulfamidés, céfoxitine) (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)	12 mois après négativation de la culture (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
Infection de la peau ou des tissus mous causée par <i>M. fortuitum</i>	D'après l'antibiogramme : azithromycine ou clarithromycine + RMP ou EMB (± doxycycline, amikacine, imipénem, FQN, sulfamidés, céfoxitine) (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)	4 mois (6 mois en cas de maladie grave) (Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

Tableau 2. Suite

Microorganisme	Médicaments	Durée
Infection de la peau ou des tissus mous causée par <i>M. marinum</i>	Clarithromycine, EMB ± RMP <i>(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)</i>	3-6 mois (envisager un traitement plus long si les structures profondes sont atteintes) <i>(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)</i>
Traitement de l'infection disséminée par le CMA chez les patients infectés par le VIH	[†] Clarithromycine, 500 mg per os par jour + EMB, 15 mg/kg per os par jour ± RBT, 300 mg per os par jour <i>(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité très élevée)</i>	Toute la vie ou jusqu'à ce que la virémie du VIH soit maîtrisée (numération des lymphocytes CD4 > 100 x 10 ⁶ /L pendant au moins 6 mois) et 12 mois après négativation de la culture <i>(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)</i>
Prophylaxie de l'infection disséminée par le CMA chez les patients infectés par le VIH Numération des lymphocytes CD4 < 50 x 10 ⁶ /L	Azithromycine, 1200 mg par semaine ou RBT, 300 mg par jour ou clarithromycine, 500 mg bid <i>(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité très élevée)</i>	Toute la vie ou jusqu'à ce que la virémie du VIH soit maîtrisée (numération des lymphocytes CD4 > 100 x 10 ⁶ /L pendant au moins 6 mois) et 12 mois après négativation de la culture <i>(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)</i>

Les schémas suggérés pour le traitement initial des maladies causées par les MNT devraient être modifiés au besoin selon le contexte clinique, par exemple une intolérance aux médicaments, une souche du CMA résistante aux macrolides ou un manque d'efficacité.

* Le lecteur trouvera auprès d'autres sources des recommandations et des guides thérapeutiques plus détaillés concernant d'autres espèces de MNT³.

[†] Bien que la thérapie sous observation directe (TOD) soit recommandée dans le traitement intermittent de la TB, il n'en va pas de même avec les maladies causées par les MNT, car la santé publique n'est pas menacée par une contagion. Un traitement intermittent des maladies pulmonaires causées par les MNT a été proposé pour réduire les effets toxiques et, parfois, les coûts du traitement, et s'est révélé efficace dans bien des cas.

[‡] Les doses pourraient devoir être ajustées s'il y a interaction avec les antirétroviraux administrés en concomitance.

MÉTHODES DE LABORATOIRE

Les laboratoires de mycobactériologie habituels détectent les MNT à l'aide de protocoles et de milieux optimisés pour l'isolement de *M. tuberculosis* dans les expectorations. Si le tableau clinique évoque une maladie causée par une MNT, le clinicien devrait communiquer avec le laboratoire de façon que celui-ci puisse modifier le protocole en fonction de l'échantillon fourni et du microorganisme soupçonné.

Le lecteur trouvera dans les trois documents suivants de l'information détaillée au sujet de la manipulation en laboratoire des MNT (et d'autres renseignements qui s'appliquent à la présente section) :

- <http://estore.asm.org/viewItemDetails.asp?ItemID=908>;
- <http://mcm10.asmpress.org/>;
- <http://estore.asm.org/viewItemDetails.asp?ItemID=1033>.

En théorie, lorsqu'une MNT a été isolée, elle ne représente plus une menace pour la biosécurité, car la plupart des MNT sont sans danger pour l'humain et ne présentent qu'un risque négligeable pour les travailleurs de laboratoire. En pratique, cependant, le travail clinique sur les MNT s'effectue dans un laboratoire de niveau de confinement 3 pour deux raisons. Tout d'abord, on ne peut savoir si on est en présence d'une MNT qu'après avoir procédé à des tests génétiques ou phénotypiques. Ensuite, il arrive que des expectorations renferment à la fois *M. tuberculosis* et une MNT; par conséquent, l'isolement d'une MNT ne garantit pas l'absence de *M. tuberculosis*. Après le repiquage de colonies pures d'une culture identifiée à l'espèce, tous les autres travaux sur les MNT peuvent se faire en toute sécurité sans confinement.

La caractérisation d'un isolat de MNT débute par l'identification à l'espèce, qui, en notre ère d'analyses moléculaires, comprend souvent une analyse phénotypique (vitesse de croissance, morphologie, etc.) couplée à des tests moléculaires (sondes spécifiques de certaines espèces et/ou analyse des séquences d'ARNr 16S). L'une des conséquences de l'usage de cette technique très discriminante est l'identification de « nouvelles » espèces non reconnues auparavant qu'on croyait correspondre à une espèce ou à un groupe connu (p. ex. *M. chimerae*, variant du complexe *M. avium-intracellulare* [CMA]⁵). Le clinicien peut être dérouté en présence d'un nouveau nom pour lequel les données cliniques se limitent à des rapports de cas ou à de petites séries de cas, de sorte que l'importance clinique du nouveau nom n'est peut-être pas immédiatement apparente.

Dans le cas de l'antibiogramme, il est relativement simple de cultiver des bactéries en présence de divers antibiotiques et de mesurer la concentration minimale inhibitrice; cependant, la mesure dans laquelle ces résultats sont utiles pour orienter les décisions thérapeutiques est très peu connue. Dans le cas des mycobactéries à croissance rapide, l'antibiogramme s'effectue de façon comparable à celui des bactéries courantes au laboratoire de microbiologie (p. ex. *Staphylococcus aureus*). Dans le cas des mycobactéries à croissance lente, il peut être difficile pour le laboratoire de normaliser les résultats (les antibiotiques peuvent se dégrader pendant le temps nécessaire pour obtenir le résultat) et pour le clinicien de les interpréter (des antibiotiques inefficaces au laboratoire se seraient révélés bénéfiques en clinique). Bien qu'on puisse demander au laboratoire de déterminer la sensibilité d'un isolat de MNT donné à de nombreux antimycobactériens, les seules corrélations établies entre l'antibiogramme et la réponse clinique au traitement sont la résistance aux macrolides du CMA et la résistance à la RMP de *M. kansasii*.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les MNT le plus étroitement liées à des maladies humaines prolifèrent dans les milieux humides, qu'ils soient naturels ou artificiels⁶. Des MNT ont été isolées de tous les types d'eau et de sol naturels dans de nombreuses régions du monde^{7,8}. Un pourcentage relativement élevé des MNT ont été isolées dans les eaux des habitations et dans les biofilms adhérant aux appareils de plomberie; cependant, comme les MNT sont fréquentes et causent rarement des maladies, il est difficile de déterminer si l'exposition environnementale à domicile est différente chez les personnes atteintes d'une maladie causée par une MNT et celles qui ne le sont pas^{9,10}. La transmission d'une MNT d'un patient à l'autre est extrêmement rare et ne se produit probablement que lorsqu'un cas index hébergeant un grand nombre de bacilles entre en contact avec une personne particulièrement susceptible à l'infection par cette MNT¹. Le mode de transmission, si tant est que la bactérie se transmette, est inconnu.

Pour cette raison, la SCT estime que la grande majorité des patients atteints d'une maladie causée par une MNT ne posent aucune menace pour la santé publique.

Il semble que la diminution des défenses pulmonaires soit le facteur de risque le plus fréquent des maladies pulmonaires causées par les MNT. Les anomalies pulmonaires structurales, en particulier la MPOC et la bronchiectasie, sont d'importants facteurs de risque de maladie pulmonaire due aux MNT (30 % des cas sont associés à une MPOC)¹¹. Cependant, la majorité des patients n'ont pas d'anomalie pulmonaire structurale préexistante³. Dans une série de cas, environ 30 % des patients atteints d'une maladie pulmonaire apparemment idiopathique due au CMA se sont révélés porteurs d'au moins une mutation du gène régulateur de la conductance transmembranaire dans la fibrose kystique (gène CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) sans que la fibrose kystique (ou mucoviscidose) n'ait été diagnostiquée chez eux¹². Une anomalie des cryptes associée à une production de mucus pulmonaire anormal qui ne s'élimine pas pourrait représenter un facteur de risque majeur de maladie pulmonaire causée par les MNT. Des MNT sont souvent isolées dans les cultures d'expectorations des enfants et des adultes atteints de mucoviscidose, le pourcentage atteignant 3,7 % à 13 %¹³⁻¹⁵. Les déficits immunitaires généraux seraient relativement rares dans les maladies pulmonaires dues aux MNT, et la prise d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha a été associée de façon inconstante à des taux élevés de maladies dues aux MNT^{11,16}. Le vieillissement est un facteur de risque important des maladies pulmonaires causées par les MNT : la prévalence des maladies pulmonaires diagnostiquées causées par le CMA en Ontario était de 1 pour 100 000 chez les moins de 50 ans et de 48 pour 100 000 chez les 80 ans et plus¹¹.

L'épidémiologie des maladies causées par les MNT était mal comprise dans le passé pour deux raisons principales. Premièrement, contrairement à la TB, les provinces et territoires n'obligent pas les cliniciens à déclarer les maladies causées par les MNT aux autorités de santé publique, de sorte qu'il n'y a pas eu de collecte systématique des données à ce sujet. Deuxièmement, pour qu'on puisse déterminer qu'une personne est atteinte d'une maladie pulmonaire causée par une MNT et n'a pas simplement une culture d'expectorations positive, il faut recueillir des données cliniques, microbiologiques et radiologiques. Ainsi, en 2008, la prévalence du CMA isolé en Ontario dans des échantillons respiratoires était de 12,6 pour 100 000, alors que la prévalence de la maladie était estimée à 6,8 pour 100 000¹¹. De même, dans une étude menée en Colombie-Britannique, l'incidence annuelle de l'isolement de MNT dans des échantillons respiratoires a été estimée à 6,7 pour 100 000 et le taux de maladie, à 1,6 pour 100 000¹⁷. L'isolement de MNT au Canada est plus fréquent que celui de *M. tuberculosis*, mais la variabilité régionale est plus grande. Dans des rapports récents, le ratio MNT/*M. tuberculosis* dans des échantillons respiratoires était de 5,3 en Ontario¹¹, de 2,7 en Alberta (communication personnelle : G. Tyrrell, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, 2011) et de 1,4 en Colombie-Britannique¹⁷.

Dans la plupart des études portant sur les tendances temporelles des maladies pulmonaires causées par les MNT, des hausses ont été observées. En Ontario, le taux de prévalence des maladies pulmonaires causées par le CMA est passé de 4,3 à 6,8 pour 100 000 entre 2003 et 2008, globalement, et de 11,9 à 18,6 pour 100 000 chez les 50 ans et plus¹¹. Des hausses similaires ont aussi été observées aux États-Unis^{18,19}. De nombreux facteurs ont été avancés pour expliquer ces hausses, notamment une meilleure détection en laboratoire et des modifications réelles du profil épidémiologique. L'amélioration des méthodes de prélèvement et l'utilisation de milieux de culture liquides, qui permettent mieux de détecter les MNT que les milieux solides classiques employés au laboratoire de mycobactériologie, ne semblent pas expliquer totalement la hausse²⁰. De même, l'augmentation des populations à risque (personnes âgées ou immunodéprimées, pneumopathie chronique) n'apparaît pas non plus assez importante

pour expliquer le profil épidémiologique changeant des infections causées par les MNT¹¹. Certains ont formulé l'idée que « l'immunité croisée » entre *M. tuberculosis* et les MNT pourrait contribuer à cette hausse des infections causées par les MNT, une telle hausse s'observant habituellement en même temps qu'une baisse des taux de TB²¹. Enfin, l'exposition accrue à des aérosols produits par l'eau, possiblement à cause des douches, pourrait aussi être un facteur contributif²¹.

Ce ne sont pas seulement les taux de maladies qui affichent des variations régionales, mais aussi la fréquence relative des différentes espèces de MNT qui causent des maladies²². Par exemple, *M. xenopi* est fréquent en Ontario et dans certaines régions d'Europe, mais est relativement rare ailleurs; *M. kansasii* est commun dans le sud et le centre des États-Unis, en Asie et en Europe de l'Est, mais est rare dans la plupart des régions du Canada. Le profil épidémiologique des infections à MNT dépend grandement de la région géographique et correspond probablement aux MNT qui sont présentes dans l'environnement local des patients.

SYNDROMES CLINIQUES

MALADIES PULMONAIRES

Considérations diagnostiques

Chez les adultes, les MNT touchent généralement les poumons; de 2000 à 2007 en Ontario, 95 % des isolats de MNT étaient d'origine pulmonaire. Le CMA est le groupe d'espèces le plus souvent associé à une maladie pulmonaire causée par les MNT et est suivi, selon la région, de *M. xenopi* (deuxième en Ontario), des MNT à croissance rapide du complexe *M. fortuitum-chelonae-abscessus* (deuxième en Colombie-Britannique et en Alberta) et de *M. kansasii*²². Comme l'indique le tableau 1, au moins deux cultures d'expectorations positives sont recommandées pour qu'un diagnostic de maladie pulmonaire due aux MNT puisse être posé ou, lorsqu'on ne peut obtenir d'expectorations (spontanées ou induites), une seule culture positive d'échantillon obtenu par bronchoscopie ou de pièce de biopsie peut suffire. L'isolement du bacille devrait s'accompagner de symptômes inexplicables autrement et de changements à l'imagerie pulmonaire compatibles avec une infection par une MNT³. Dans le cas de *M. kansasii*, un seul isolat suffit généralement à poser le diagnostic si le contexte est adéquat³.

Deux profils d'imagerie sont décrits dans les infections pulmonaires causées par les MNT, mais les chevauchements sont courants. Le type le plus courant, la forme « nodulaire-bronchiectasique », associe des nodules, souvent de type « arbre en bourgeons », à une bronchiectasie, avec ou sans condensation. Ce profil s'observe le plus souvent chez des patients sans pneumopathie sous-jacente manifeste et touche généralement le lobe moyen droit et la lingula des femmes d'un âge moyen à avancé (syndrome de Lady Windermere)²³. Ces patients partagent souvent un même phénotype caractérisé par une taille grande et élancée, une scoliose, un thorax en entonnoir et un prolapsus valvulaire mitral, et, dans une étude, 36,5 % d'entre eux étaient porteurs d'une mutation d'au moins un allèle du gène CFTR (vs 15,6 % chez les témoins)¹². Dans le deuxième profil, décrit comme « fibrocavitaire », on observe une cavitation prédominante, souvent dans les lobes supérieurs, en présence d'une bronchiectasie préexistante ou d'un emphysème.

L'histoire naturelle et la réponse au traitement dans la forme nodulaire-bronchiectasique semblent différer de celles observées dans la forme fibrocavitaire, l'issue du traitement étant plus défavorable dans le dernier groupe²⁴⁻²⁶.

Dans les cas de mucoviscidose, il est recommandé d'effectuer un dépistage de MNT dans les expectorations (spontanées ou induites) au moins une fois par année et pendant les périodes de déclin clinique. Le laboratoire devrait être informé que le patient souffre de mucoviscidose, de façon qu'il puisse utiliser des protocoles adaptés de décontamination des expectorations. Si un traitement continu par un macrolide est envisagé, des cultures d'expectorations pour une recherche de MNT devraient être effectuées avant le début du traitement et régulièrement par la suite pour éviter le risque associé à la monothérapie par ce type d'agent (voir la section Traitement ci-dessous). Dans le cas des patients atteints de mucoviscidose chez qui des MNT sont isolées à répétition, il est recommandé de ne pas recourir à une monothérapie par un macrolide sans que les risques associés à son usage ou à son omission n'aient d'abord été soupesés avec soin. D'une part, la monothérapie par un macrolide est associée à l'apparition de souches de MNT résistantes à ces agents, dont le traitement est extrêmement difficile²⁷. D'autre part, le traitement par l'azithromycine procure des bienfaits cliniques aux patients atteints de mucoviscidose²⁸. En général, il est recommandé d'éviter la monothérapie par un macrolide pour les cas de mucoviscidose chez lesquels des MNT pouvant avoir une importance clinique sont isolées à répétition. Ces recommandations valent aussi pour les patients atteints de bronchiectasie et d'une MPOC, mais pas de mucoviscidose, pour qui on envisage un traitement continu par un macrolide.

Traitement (voir le tableau 2)³

Même si les critères diagnostiques d'une maladie pulmonaire associée aux MNT sont remplis, un traitement n'est pas nécessairement requis. La décision d'amorcer ou non le traitement devrait être prise après mûre réflexion et tenir compte des caractéristiques du patient³, des facteurs de risque de toxicité du traitement et des taux décevants de guérison auxquels s'ajoutent les forts taux de récurrence une fois le traitement terminé²⁹. Bien qu'aucune donnée ne vienne étayer l'approche proposée ci-après, l'expérience pratique laisse croire à l'utilité d'un traitement séquentiel comportant l'ajout d'un médicament tous les 7 à 14 jours jusqu'à ce qu'on en arrive à une polythérapie tolérable et acceptable. Cette mise en route par étapes pourrait aider à mieux tolérer un schéma difficile et ne semble pas accroître le risque de pharmacorésistance. Les cliniciens pourraient aussi avoir recours à un autre médicament appartenant à la même classe (p. ex. azithromycine vs clarithromycine), changer de classe de médicaments, modifier la fréquence d'administration (trois fois par semaine vs chaque jour) et modifier les doses de façon à obtenir un schéma thérapeutique tolérable et efficace. Le schéma initial doit généralement être modifié à cause des effets toxiques du traitement³⁰ ou de son inefficacité, et la durée du traitement peut varier énormément d'un patient à l'autre. Les patients traités contre une maladie pulmonaire causée par une MNT devraient faire l'objet d'un suivi approfondi en clinique et de cultures d'expectorations régulières pour des recherches de mycobactéries. La fréquence du suivi clinique peut varier selon la nécessité de modifier les médicaments ou les doses ou en présence d'effets toxiques des médicaments. La fréquence des cultures d'expectorations peut dépendre du fait que les résultats entraîneront ou non une modification de la prise en charge. En pratique, des cultures d'expectorations tous les 1 à 3 mois sont souvent utiles. La consultation de médecins qui possèdent une expertise dans la prise en charge des maladies pulmonaires causées par les MNT devrait être envisagée au besoin. Les schémas médicamenteux spécifiques et les détails concernant les recommandations sont présentés au tableau 2.

Il arrive à l'occasion que l'on décèle de façon fortuite chez des patients un ou quelques nodules pulmonaires attribuables à une MNT. Le diagnostic est habituellement posé lorsqu'on procède à la biopsie ou à l'excision des nodules à des fins diagnostiques, habituellement pour exclure un cancer. Les patients sont souvent asymptomatiques, et il n'existe pas de données robustes pour guider les soins cliniques dans un tel contexte. Il semble que, dans la plupart des cas, un traitement médical ne soit pas indiqué³ à moins qu'on n'observe une progression radiographique importante et l'apparition de symptômes. Un calendrier de suivi radiographique peut souvent être établi pour évaluer, du moins en partie, la présence possible de tumeurs malignes lorsque des nodules résiduels n'ont pas été biopsiés. À l'occasion, chez les patients qui présentent des facteurs de risque de cancer du poumon et qui sont porteurs de un ou plusieurs nodules pulmonaires qu'on sait être causés par une MNT, de nouveaux nodules ou des nodules qui grossissent peuvent laisser craindre la présence d'un cancer. Dans de tels cas, au lieu de répéter la biopsie des nouveaux nodules, l'essai d'un traitement antimycobactérien pourrait être utile pour démontrer une réduction de la taille ou du nombre de nodules.

Maladies pulmonaires causées par le CMA

Le traitement des maladies pulmonaires causées par le CMA s'effectue à l'aide de plusieurs antibiotiques, dont, parmi les plus importants, un macrolide (clarithromycine ou azithromycine) et d'autres médicaments tels que l'EMB, la RMP et, généralement, des agents de deuxième intention tels que la clofazimine et une FNQ³. Dans des études non comparatives, les schémas comportant un macrolide se sont révélés beaucoup plus efficaces que ceux sans macrolide²⁹. Il n'existe toutefois que très peu de données comparant directement les schémas avec macrolide aux schémas sans macrolide.

Dans un vaste essai contrôlé comparant la clarithromycine à la ciprofloxacine (chacune associée à l'EMB et à la RMP), peu de différences ont été constatées entre les deux schémas³¹. L'étude était complexe, comptant des patients infectés par le CMA, *M. malmoense* ou *M. xenopi*, et elle évaluait aussi un traitement immunomodulateur contre *M. vaccae*. Les patients n'étaient pas naïfs de tout traitement (il n'existait aucune donnée concernant la résistance aux macrolides), les sous-groupes classés par espèce étaient petits, et, parmi les patients infectés par le CMA, la plupart présentaient une maladie cavitaires. La mortalité était forte (43 %-44 % globalement), et les chercheurs n'ont pu conclure à la supériorité d'un schéma par rapport à l'autre.

D'autres lignes directrices ont recommandé l'association d'un macrolide, d'EMB et de rifamycine administrés chaque jour ou trois fois par semaine. La prise quotidienne est recommandée dans le cas d'une maladie avancée ou récidivante, y compris la maladie fibrocavitaire, alors que la prise trois fois par semaine peut convenir aux patients naïfs de tout traitement dont la maladie est peu sévère³. L'adjonction d'un aminoglycoside injectable (habituellement l'amikacine ou la SM), avec un suivi adéquat, devrait être envisagée dans les cas avancés ou lorsqu'une résection chirurgicale pourrait être pratiquée³². Plusieurs antibiotiques supplémentaires ou de remplacement peuvent aussi être considérés, comme il est indiqué plus haut. L'antibiogramme est utile pour les macrolides, car la résistance à ces agents est indicatrice d'une faible réponse au traitement^{33,34}. Il existe peu de données concernant l'utilité d'évaluer la sensibilité du CMA à d'autres antimycobactériens, bien qu'une corrélation ait été établie entre une issue clinique favorable et le nombre utilisé de médicaments auxquels l'isolat est sensible³⁵. Dans une étude rétrospective, des cas de maladie pulmonaire causée par une souche du CMA résistante aux macrolides ont connu une issue favorable²⁷.

On a interrompu le macrolide, puis on a administré de l'EMB à raison de 25 mg/kg par jour, de la RBT à raison de 300 à 450 mg par jour et soit de la SM, soit de l'amikacine. L'agent injectable a été administré aussi longtemps que les patients ont pu le tolérer, et une résection chirurgicale à visée curative ou à des fins de réduction du volume infecté a été envisagée dans tous les cas. Une négativation de la culture des expectorations est survenue chez 11 des 14 patients (79 %) soumis à un traitement médicamenteux et chirurgical agressif (y compris un agent injectable), comparativement à 2 patients sur 37 (5 %) traités moins agressivement²⁷. À la lumière de ces données, il est recommandé de consulter un expert pour le traitement d'une maladie pulmonaire causée par une souche du CMA résistante aux macrolides.

Lorsque le but du traitement d'une maladie pulmonaire causée par le CMA est la guérison, il est recommandé de poursuivre le traitement au moins 12 mois après la négativation des cultures d'expectorations³. Dans une telle situation, le taux de succès attendu est de 56 %, si l'on en croit une revue systématique²⁹. Cependant, pour bien des patients, il sera impossible d'obtenir une négativation continue des cultures et une « guérison » parce que leur maladie est avancée ou qu'ils tolèrent mal leur complexe schéma médicamenteux³⁰. Dans de telles situations, il est recommandé d'adapter le schéma (qui est souvent continu) de façon à prévenir la progression de la maladie et à réduire au minimum les effets indésirables du traitement. Un suivi à long terme est recommandé parce que les taux de récurrence étaient d'environ 40 % dans les études dont le suivi dépassait 3 ans et que de nombreux patients ont besoin d'un traitement continu ou répété³. Les recommandations concernant le traitement sont résumées au tableau 2.

Maladies pulmonaires causées par *M. kansasii*

M. kansasii est la MNT la plus pathogène qui infecte les poumons et est associée de façon caractéristique à des lésions pulmonaires similaires à celles observées dans la TB, notamment l'atteinte des lobes supérieurs et la présence de cavités^{4,37}. Les données sur lesquelles reposent les schémas thérapeutiques contre *M. kansasii* sont issues d'études d'observation. Un traitement de 9 mois par la RMP et l'EMB a été évalué lors d'une étude prospective menée en Grande-Bretagne et s'est révélé efficace chez 88 % des 155 sujets³⁷. En Amérique du Nord, les schémas thérapeutiques comprennent habituellement des doses standard d'INH (malgré la fréquente résistance *in vitro* à de faibles concentrations de cet agent), en plus de RMP et d'EMB. Le traitement se poursuit généralement pendant 12 mois après la négativation des cultures d'expectorations³. La sensibilité à la RMP devrait être évaluée systématiquement, car la résistance à cet agent rend le traitement moins efficace. Dans l'éventualité d'une résistance ou d'une intolérance à la RMP, la détermination de la sensibilité à d'autres agents pourrait aider au choix de trois antibiotiques pour une trithérapie : clarithromycine ou azithromycine, moxifloxacine, EMB, sulfaméthoxazole ou SM³. Un autre schéma comportant de fortes doses d'INH (900 mg/jour), d'EMB (25 mg/kg par jour) et de sulfaméthoxazole (1,0 g trois fois par jour) en plus de SM ou d'amikacine a été employé contre des souches de *M. kansasii* résistantes à la RMP³. La clarithromycine a été donnée en association avec la RMP et l'EMB dans un schéma administré trois fois par semaine³⁸. Les recommandations concernant le traitement sont résumées au tableau 2.

Maladies pulmonaires causées par *M. xenopi*

Les maladies pulmonaires causées par *M. xenopi* peuvent se manifester à l'imagerie sous forme de cavités, de nodules ou encore d'infiltrats ou de condensation^{39,40}. La prise en charge de la maladie pulmonaire causée par *M. xenopi* est controversée, et les preuves disponibles à son sujet sont de faible qualité. Dans des études menées en Grande-Bretagne et en France, la RMP et l'EMB semblaient bénéfiques^{40,41}, mais une revue systématique (réalisée avant que toutes les données françaises n'aient été publiées) n'a pas permis de relever un avantage d'une classe pharmacologique particulière par rapport à une autre³⁹. Les guides de pratique nord-américains recommandent initialement l'azithromycine ou la clarithromycine, en plus de la RMP et de l'EMB, et considèrent aussi l'emploi d'autres agents, dont la moxifloxacine, l'INH et l'amikacine ou la SM³. Les maladies pulmonaires causées par *M. xenopi* sont probablement plus difficiles à traiter que celles causées par le CMA, mais on n'a pas encore réussi à déterminer si cette difficulté était attribuable à des différences entre les espèces ou entre les patients (un plus grand nombre de patients infectés par *M. xenopi* présentent des lésions architecturales du poumon)³. Les recommandations concernant le traitement sont résumées au tableau 2.

Maladies pulmonaires causées par des mycobactéries à croissance rapide

Le tableau clinique et le diagnostic des maladies pulmonaires causées par des mycobactéries à croissance rapide sont similaires à ceux des autres MNT. Il est important d'identifier les mycobactéries à l'espèce pour déterminer le traitement et le pronostic⁴². La plupart des antituberculeux majeurs sont inefficaces contre les mycobactéries à croissance rapide. *M. fortuitum* est généralement sensible aux macrolides de dernière génération, aux FQN, à l'amikacine, à la doxycycline et aux sulfamidés³. Les résultats de l'antibiogramme peuvent être utilisés, mais ils devraient être interprétés avec prudence, car il n'existe pas de données publiées qui établissent une corrélation entre ces résultats et les résultats cliniques.

Maladies pulmonaires causées par *M. abscessus*

Les mycobactéries du complexe *M. abscessus* sont les mycobactéries à croissance rapide qui causent le plus souvent une maladie pulmonaire⁶. Les analyses moléculaires ont permis de déterminer que *M. abscessus* est en fait un complexe de trois sous-espèces étroitement apparentées (*M. abscessus*, *M. massiliense* et *M. bolletii*). Une étude coréenne a montré que les taux de réponse au traitement étaient beaucoup plus élevés parmi les patients infectés par *M. abscessus* subsp. *massiliense* que parmi ceux infectés par *M. abscessus*⁴³. Le complexe *M. abscessus* est naturellement résistant à la RMP, à l'EMB et à l'INH, ce qui rend le traitement très difficile. Les isolats sont généralement sensibles *in vitro* aux agents administrés par voie parentérale (amikacine, imipénem, céfoxitine) et aux macrolides³. Le traitement comporte habituellement l'utilisation pendant 2 à 6 mois d'un ou plusieurs antibiotiques intraveineux et d'un macrolide administré par voie orale. Les macrolides étaient considérés comme les seuls agents oraux actifs, mais la présence d'un gène inductible de résistance aux macrolides (*erm*) réduit probablement leur activité *in vivo*⁴⁴. Le choix des antibiotiques est limité par leurs effets toxiques et par les difficultés logistiques à les administrer³. Deux études rétrospectives visant à évaluer, dans un cas, un traitement par un schéma antimicrobien normalisé et, dans un autre cas, un traitement au moyen de schémas individualisés (antibiotiques choisis selon les résultats de l'antibiogramme et/ou la tolérance du patient), ont montré que les patients présentaient souvent une réponse clinique au traitement, mais que son ampleur et sa durée étaient variables. Les résultats des analyses microbiologiques étaient similaires dans les deux études.

Globalement, les résultats sont décevants, et, même dans les programmes cliniques dirigés par des experts, environ 25 % des cultures d'expectorations ne deviennent jamais négatives; la réponse soutenue et la guérison sont rares. La résection chirurgicale localisée peut ajouter aux bienfaits de l'antibiothérapie chez certains patients^{45,46}.

M. fortuitum

Cette MNT est assez rarement isolée et est rarement associée à une maladie pulmonaire. On l'observe le plus souvent chez des patients atteints d'une pneumopathie sous-jacente ou qui présentent à répétition une pneumonie d'aspiration ou un reflux gastro-œsophagien. Une étude coréenne (26 patients) laisse croire que les signes cliniques et radiologiques pourraient ne pas évoluer, et ce, même sans traitement (suivi médian de 12,5 mois)⁴⁷.

Adénopathie

L'adénopathie granulomateuse due aux MNT se manifeste le plus souvent chez les enfants de 6 mois à 5 ans⁴⁸. Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition d'un ganglion lymphatique cervical unilatéral persistant qui peut être mobile et au-dessus duquel on note une inflammation cutanée qui peut s'accompagner d'une lésion suppurative. Au Canada, le nombre d'adénopathies granulomateuses causées par les MNT dépasse le nombre attribuable à *M. tuberculosis* chez l'enfant⁴⁹. Cependant, la TB devrait être considérée comme une possibilité chez les enfants canadiens qui vivent dans une communauté des Premières Nations ou une communauté inuite (voir le chapitre 14, La prévention de la tuberculose et les soins aux tuberculeux chez les membres des Premières Nations, les Inuits et les Métis) ou dont les parents sont nés dans un pays à forte incidence de TB. Comme la TB est moins probable qu'une infection par une MNT chez les enfants canadiens qui ne présentent pas les facteurs de risque qui précèdent, à moins que les antécédents ne laissent croire à un contact possible avec un cas de TB, il peut être raisonnable de retarder la mise en route du traitement antituberculeux jusqu'à ce que les résultats de l'analyse microbiologique du tissu ganglionnaire excisé ne soient connus. La majorité des cas sont attribuables au CMA, suivi de façon variable d'autres espèces⁴⁹⁻⁵¹.

L'exérèse chirurgicale a toujours été considérée comme curative sans qu'une antibiothérapie ne soit nécessaire, du moins dans la plupart des cas. Des études récentes menées au Canada et aux États-Unis ont révélé que la majorité des cas sont traités par la chirurgie, suivie généralement d'une antibiothérapie d'appoint^{49,52}. Dans certains cas où la chirurgie était difficile parce que le ganglion était proche du nerf facial, la maladie a été traitée avec succès au moyen d'antimycobactériens (souvent la clarithromycine et l'EMB). Lorsqu'on a recours à des antimycobactériens, on devrait tenir compte de l'espèce de MNT en cause et s'appuyer sur les résultats de l'antibiogramme. Il n'existe pas assez de données pour recommander sans équivoque l'emploi d'antibiotiques ou de la chirurgie chez tous les patients. Dans le cas d'une maladie « avancée », définie par un changement de couleur de la peau sus-jacente, un essai randomisé comparant l'absence de traitement à une antibiothérapie seule (clarithromycine et RBT) a montré que la durée médiane de résolution (40 semaines sans traitement vs 36 semaines avec les antibiotiques) ne différait pas de façon significative entre les deux groupes⁵⁰. Ces données laissent croire qu'un traitement spécifique n'est peut-être pas nécessaire dans certains cas et que d'autres essais randomisés comportant un groupe témoin « sans traitement » sont peut-être requis pour qu'on puisse définir la démarche thérapeutique optimale.

Actuellement, les données sont insuffisantes pour qu'on puisse recommander 1) la résection, 2) l'antibiothérapie ou 3) la simple observation, car ces trois options ont donné des résultats satisfaisants dans divers contextes. Si le diagnostic a été posé au moyen d'une biopsie excisionnelle de tout le tissu ganglionnaire touché, l'observation sans antibiothérapie sera probablement suffisante dans bien des cas. Cependant, si le diagnostic a été posé au moyen d'une ponction à l'aiguille, le clinicien pourrait envisager l'antibiothérapie par un macrolide et l'EMB, la simple observation ou la chirurgie, selon le contexte. Néanmoins, les données disponibles sont insuffisantes pour fournir une orientation claire dans les cas d'adénopathie.

Infections de la peau et des tissus mous (avec extension aux os et aux articulations)

Les infections de la peau et des tissus mous attribuables à des MNT surviennent habituellement après un traumatisme, une chirurgie ou d'autres interventions⁵³. Les infections de l'os et des articulations découlent généralement d'une inoculation directe à partir d'une source environnementale ou d'une infection contiguë. Les mains et les poignets sont les sièges les plus fréquents de ténosynovite à MNT. Il existe une longue liste de MNT qui causent des infections de la peau ou des tissus mous, mais les plus fréquentes sont *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* et *M. chelonae*⁵⁴. Il est recommandé de confirmer le diagnostic au moyen d'une recherche de l'agent pathogène par culture du liquide de drainage ou du tissu biopsié. Comme les mycobactéries sont exigeantes en culture et que le laboratoire pourrait devoir effectuer des tâches additionnelles pour pouvoir les isoler, une bonne communication entre le clinicien et le personnel de laboratoire est importante pour que le diagnostic puisse être posé rapidement⁵³. Les manifestations cliniques et la gravité de la maladie dépendent du microorganisme isolé et de l'état immunitaire de l'hôte.

M. marinum préfère une température de 30 °C et cause donc des lésions ulcéraives périphériques superficielles après un traumatisme léger, telle une abrasion, et une exposition à des poissons ou à d'autres animaux aquatiques. La clarithromycine combinée à l'EMB ou à la RMP peut constituer le meilleur traitement contre ces infections qu'on appelle généralement des granulomes dus à l'eau des aquariums ou des piscines^{3,55}. La clarithromycine associée à la doxycycline, à la minocycline ou au cotrimoxazole s'est également avérée efficace. Il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 2 mois après la résolution clinique (durée habituelle de 3 à 4 mois), ou plus longtemps si la gravité de l'infection le justifie. Le débridement chirurgical de la main peut être nécessaire dans les cas graves ou ne répondant pas au traitement^{3,55}.

M. fortuitum et le complexe *M. abscessus* sont les pathogènes cutanés les plus fréquents⁵⁶. Environ la moitié des infections cutanées surviennent après une chirurgie ou un traumatisme et peuvent être associées à la présence d'un corps étranger⁵⁷. Il existe une étroite association entre *M. fortuitum* et la présence de prothèses, tels les implants mammaires, ou de cathéters de dialyse péritonéale. Les patients infectés par *M. chelonae* ou par le complexe *M. abscessus* sont plus nombreux que les patients infectés par *M. fortuitum* à prendre des immunodépresseurs⁵⁷. Le traitement des infections cutanées causées par des MNT à croissance rapide peut comporter une exérèse chirurgicale ou un débridement en plus de l'antibiothérapie (au moins deux antibiotiques auxquels le microorganisme est sensible). La chirurgie est particulièrement utile contre les infections cutanées associées aux prothèses³. En général, un traitement par deux agents actifs est recommandé pendant environ 4 à 6 mois, selon la gravité de la maladie (recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)⁵⁸.

Infection disséminée

Chez les patients immunodéprimés, la dissémination d'une infection due à une MNT est possible⁵⁹. La dissémination du CMA était fréquente chez les patients atteints du sida avant l'arrivée du traitement antirétroviral d'association en 1994. Depuis, le taux d'infection disséminée causée par le CMA chez les patients atteints du sida a connu une baisse spectaculaire aux États-Unis⁶⁰, probablement grâce au traitement antirétroviral, qui a réduit le nombre de personnes fortement immunodéprimées, et à la prophylaxie contre le CMA^{61,62}. On peut consulter le tableau 2 pour en savoir plus concernant le traitement et la prophylaxie chez les personnes infectées par le VIH dont la numération des lymphocytes CD4 est $< 50 \times 10^6/L$ ⁶³.

Il est recommandé de traiter les personnes infectées par le VIH qui sont aux prises avec une infection disséminée causée par le CMA en leur administrant en concomitance un anti-CMA et un traitement antirétroviral; il est donc préférable d'opter pour un schéma qui entraîne le moins d'interactions médicamenteuses possible. Il est aussi recommandé de consulter des spécialistes de l'infection à VIH et des infections par les MNT en plus de pharmaciens. Les patients atteints d'une infection disséminée causée par le CMA risquent de souffrir d'un syndrome de reconstitution immunitaire, analogue à celui associé à la TB, lorsqu'ils entreprennent le traitement antirétroviral⁶⁴.

L'infection disséminée causée par une MNT est rare chez les personnes non infectées par le VIH, mais des cas ont été signalés chez des patients qui avaient subi une greffe d'organe plein ou de moelle osseuse, qui suivaient une corticothérapie au long cours, avec ou sans autres agents immunosuppresseurs (p. ex. des patients atteints de sarcoïdose ou d'une maladie rhumatismale), qui étaient atteints d'une hémopathie maligne ou qui présentaient des anomalies du récepteur de l'interféron gamma ou de l'interleukine 12⁶⁵. Outre le CMA, diverses autres MNT peuvent causer une infection disséminée, dont le complexe *M. fortuitum*, le complexe *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. goodii*, *M. simiae*, *M. haemophilum*, *M. szulgai*, *M. genovense* et *M. smegmatis*³.

CONCLUSION

Les provinces et les territoires n'ont pas l'obligation de déclarer aux autorités de santé publique locales les maladies causées par des MNT, et celles-ci ne sont généralement pas considérées comme contagieuses. Le traitement n'est pas obligatoire, la décision étant plutôt prise au cas par cas. Les maladies causées par les MNT sont mal comprises, les connaissances étant peu nombreuses au sujet de la source des microorganismes infectants, de l'histoire naturelle, des signes de la maladie et du traitement optimal. Le diagnostic des maladies pulmonaires causées par les MNT est complexe, reposant sur des données microbiologiques, cliniques et radiologiques, et ne constitue qu'une étape dans la décision d'entreprendre ou non un traitement. Cette décision devrait tenir compte des risques et bienfaits relatifs du traitement par rapport à l'observation seule. Le traitement des maladies pulmonaires comporte habituellement plusieurs médicaments administrés pendant une longue période, il est souvent difficile à tolérer, et ses résultats ne sont pas optimaux.

Par contre, les maladies extrapulmonaires dues aux MNT peuvent être plus faciles à traiter, et l'issue du traitement est généralement plus favorable. Les lignes directrices les plus récentes publiées par l'American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America³ offrent des renseignements exhaustifs et détaillés au sujet de la prise en charge des maladies causées par les MNT. Il est suggéré aux cliniciens de consulter un expert lorsqu'ils traitent une maladie causée par une MNT.

RÉSUMÉ DE DIVERSES RECOMMANDATIONS*

Recommandations concernant les patients atteints de mucoviscidose (et de bronchiectasie pour une autre raison) :

- Un dépistage des MNT dans les expectorations (spontanées ou induites) est recommandé au moins une fois par année et pendant les périodes de déclin clinique.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
- Si un traitement continu par un macrolide est envisagé, des cultures d'expectorations pour une recherche de MNT devraient être effectuées avant le début du traitement et régulièrement par la suite pour éviter le risque associé à la monothérapie par ce type d'agent.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
- Les patients chez lesquels des MNT sont isolées à répétition ne devraient pas être soumis à une monothérapie par un macrolide.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)

Patients souffrant de MPOC pour lesquels on envisage un traitement continu par un macrolide :

- Des cultures d'expectorations pour une recherche de MNT devraient être effectuées avant le début du traitement et régulièrement par la suite pour éviter le risque associé à la monothérapie en présence d'une maladie non reconnue causée par une MNT.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)
- Les patients chez lesquels des MNT sont isolées à répétition ne devraient pas être soumis à une monothérapie par un macrolide.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)

Patients asymptomatiques :

- Les patients asymptomatiques porteurs de un ou de quelques nodules pulmonaires découverts de façon fortuite qui sont dus à des MNT et qui sont distribués de façon aléatoire ne devraient généralement pas être traités à moins qu'on n'observe une progression radiographique importante et l'apparition de symptômes.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de très faible qualité)

*Les autres recommandations relatives au traitement sont résumées au tableau 2.

RÉFÉRENCES

1. 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;185:231-32.
2. Behr MA. Mycobacterium du jour: What's on tomorrow's menu? *Microbes Infect* 2008;10:968-72.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
4. Bodle EE, Cunningham JA, Ia-Latta P, Schluger NW, Saiman L. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg Infect Dis* 2008;14(3):390-96.
5. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 4):1277-85.
6. Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci* 2001;321(1):49-55.
7. Falkinham JOI. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol* 2009;107:356-67.
8. Gruft H, Loder A, Osterhout A, Parker BD, Falkinham JOI. Postulated sources of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum* infection: isolation of mycobacteria from estuaries and ocean waters. *Am Rev Respir Dis* 1979;120(6):1385-88.
9. Falkinham JOI. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. *Emerg Infect Dis* 2011;17(3):419-24.
10. Feazel LM, Baumgartner LK, Peterson KL, Frank DN, Harris JK, Pace NR. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(38):16393-99.
11. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, Chedore P, May K, Marras TK. Aging, COPD and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex in Ontario. *Chest* 2012;141(1):190-97.
12. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1066-74.
13. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:828-34.
14. Radhakrishnan DK, Yau Y, Corey M, et al. Non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis: isolation, prevalence, and predictors. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1100-106.
15. Roux A-L, Catherinot E, Ripoll F, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol* 2009;47(12):4124-28.

16. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013;72:37-42.
17. Hernandez-Garduno E, Rodrigues M, Elwood RK. The incidence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in British Columbia, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(9):1086-93.
18. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:977-82.
19. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:970-76.
20. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997-2003. *Thorax* 2007;62:661-66.
21. Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:306-13.
22. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23:553-67.
23. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere Syndrome. *Chest* 1992;101(6):1605-609.
24. Ahn CH, McLarty JW, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:388-91.
25. British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* in HIV-negative patients: five-year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(7):628-34.
26. Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR, et al. Factors related to response to intermittent treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1283-89.
27. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:928-34.
28. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749-56.
29. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004;126:566-81.
30. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999;115(4):1033-40.
31. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP. Clarithromycin versus ciprofloxacin as adjuncts to rifampin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008;63:627-34.

32. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 2007;101:130-38.
33. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):866-72.
34. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex: the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1766-72.
35. Horsburgh CR Jr, Mason UG, Heifets LBI, Southwick K, Labrecque J, Iseman MD. Response to therapy of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection correlates with results of in vitro susceptibility testing. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:418-21.
36. Davies BS, Roberts CH, Kaul S, Klein JL, Milburn HJ. Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London. *Scand J Infect Dis* 2012;14(3):390-96.
37. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. Research Committee, British Thoracic Society. *Thorax* 1994;49:442-45.
38. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 2003;37:1178-82.
39. Varadi RG, Marras TK. Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(10):1210-18.
40. Andrejak C, Lescure F-X, Pukenyte E, et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax* 2009;64:291-96.
41. Jenkins PA, Campbell IA, Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIVnegative patients: five year follow-up of patients receiving standardized treatment. *Respir Med* 2003;97:439-44.
42. Daley CL, Griffith DE . Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):665-71.
43. Koh W-J, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:405-10.
44. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(4):1367-76.
45. Jeon K, Kwon O, Lee NY, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:896-903.
46. Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):565-71.

47. Park S, Sug GY, Chung MP, et al. Clinical significance of *Mycobacterium fortuitum* isolated from respiratory specimens. *Respir Med* 2008;102:437-42.
48. Schaad UB, Votteler TP, McCracken Jr GH, Nelson JD. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: a review based on 380 cases. *J Pediatr* 1979;95:356-60.
49. Pham-Huy A, Robinson JL, Tapiero B, et al. Current trends in nontuberculous mycobacteria infections in Canadian children: a Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *Paediatr Child Health* 2010;15(5):276-82.
50. Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis* 2011;52:180-84.
51. Claesson G, Bennet R, Eriksson M, Petrini B. Nerve dysfunction following surgical treatment of cervical non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Acta Paediatrica* 2011;100(2):299-302.
52. Pilkington EF, MacArthur CJ, Beekmann SE, Polgreen PM, Winthrop KL. Treatment patterns of pediatric nontuberculous mycobacterial (NTM) cervical lymphadenitis as reported by nationwide surveys of pediatric otolaryngology and infectious disease societies. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2010;74(4):343-46.
53. Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg Infect Dis* 2009;15(9):1351-58.
54. Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:177-215.
55. Aubry A, Chosidow O, Caumes E, Robert J, Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1746-52.
56. De Groote MA, Huitt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2006;42:1756-63.
57. Uslan DZ, Kowalski TJ, Wengenack NL, Virk A, Wilson JW. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria. *Arch Dermatol* 2006;142:1287-92.
58. Jogi R, Tyring SK. Therapy of nontuberculous mycobacterial infections. *Dermatol Ther* 2004;17:491-98.
59. Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37:1234-43.
60. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS* 2010;24:1549-59.
61. Horsburgh CR Jr. *Mycobacterium avium* complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1332-38.
62. Gordin F, Masur H. Prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994;18(Suppl 3):S223-S226.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1993;42:14-20.

64. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003;5(2):67-79.
65. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW Jr, Corey GR. Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16:463-71.