

3 Mycobactérioses atypiques

B. Dautzenberg - Service de pneumologie

Groupe hôpital universitaire de la Pitié Salpêtrière Charles Foix et upme - Paris

Les infections à mycobactéries non tuberculeuses étaient rares et peu étudiées il y a encore 25 ans et aucun essai randomisé n'avait été conduit jusqu'à l'épidémie de SIDA qui a provoqué un regain d'intérêt pour ces infections. Les infections étaient en effet très fréquentes chez les sujets porteurs du VIH qui avaient un taux de CD4 très bas. Cette incidence s'est effondrée avec le rétablissement des défenses immunitaires par la trithérapie anti VIH. Mais les progrès se sont poursuivis pour les rares cas touchant les patients non infectés par le VIH.

Les infections à mycobactéries non tuberculeuses répondent toujours à la définition des maladies rares* et le très grand nombre d'espèces en causes rend leur étude encore plus complexe.

Les espèces de mycobactéries sont très nombreuses, certaines ne sont pas pathogènes, d'autres ne sont que très exceptionnellement isolées. Ces faits expliquent que la prise en charge des infections à mycobactéries repose presque toujours sur des recommandations du grade le plus faible, voire qu'il n'existe aucune recommandation, les décisions étant pour de nombreux cas prises en fonction des données individuelles, à l'opposé de la médecine fondée sur les preuves.

L'ATS dans ses recommandations 2007 émet 48 recommandations et 57 gradations des recommandations. Aucune recommandation ne repose sur des études concordantes de bon niveau, 29 ont été cependant classées A reposant en fait sur des études de niveau II. Parmi ces recommandations de 2007, 7 sont en 2012 très contestables ou dépassées, témoignant ainsi de la faiblesse du niveau de preuve des recommandations (1) et que les grades A de recommandation avaient été données par excès.

Les éléments pour comprendre

1. Germes responsables

Les mycobactéries non tuberculeuses et non lépreuses sont des germes peu pathogènes (1). Il convient de différencier les mycobactéries à croissance lente étudiées depuis une trentaine d'année des bactéries à croissance rapide dont le démembrement a été bouleversé par les nouvelles classifications basées sur le séquençage des gènes (16s RNA (Ribosome), RpoB, hsp65...). La biologie moléculaire a en effet rendu caduque la classification de Ruyon qui n'a pas plus à être utilisée.

Parmi les mycobactéries non tuberculeuses, seul *M. kansasii* est responsable chez le sujet sain d'une infection proche de la tuberculose (2) et a fait l'objet d'essais randomisés avec des traitements complets [niveau de preuve 2].

* Moins de 1/2000 selon l'Invs soit 30 000 cas en France.

M. avium sp avium peut infecter le sujet sain, en particulier les femmes de plus de 45 ans (3) [niveau de preuve 2], mais cette infection se développe le plus souvent soit sur un poumon préalablement malade (4) [niveau de preuve 2], soit chez un sujet immunodéprimé (5) [niveau de preuve 2], soit à la suite d'un geste iatrogène.

M. genavense est responsable d'infections disséminées chez les patients atteints du SIDA, mais aussi d'infection pulmonaire (6).

M. ulcerans est responsable de l'ulcère de Buruli.

M. marinum est responsables d'atteintes cutanées, bénignes.

Le *M. chelonae-M fortuitum complexe* de mycobactérie à croissance rapide a été totalement démembré entre des espèces qui ont une signification clinique et une sensibilité aux antibiotiques différentes [niveau de preuve 2] : *M fortuitum*, *M abscessus* (vrai), *M massiliense*, et *M bolletti* (7-8).

2. Facteurs favorisant les infections

Les infections à mycobactéries surviennent dans les circonstances suivantes :

- rarement chez des sujets sains, si ce n'est pour les infections à *M. kansasii* ;
- après un geste iatrogène (9) [niveau de preuve 1] ;
- plus souvent quand il existe une baisse acquise des défenses immunitaires du fait d'une corticothérapie au long cours, d'un traitement anti rejet, d'un traitement par le TNF alpha, d'un SIDA, ou d'autres causes d'immunodépression, qu'elles soient liées à des maladies hématologiques, en particulier la leucémie à tricholeucocytes, à des maladies systémiques (10) [niveau de preuve 3] ;
- les déficits immunitaires congénitaux : sept maladies génétiques rendent compte d'environ la moitié des cas cliniques : défaut complet récessif de la première chaîne du récepteur de l'interféron gamma, défaut partiel récessif ou dominant de l'interféron gamma R1 ou R2, défaut complet récessif de la sous-unité p40 de l'interleukine 12 (IL12) ou du récepteur $\beta 1$ de l'IL12 [niveau de preuve 3] ;
- les anomalies pulmonaires préexistantes : une pneumoconiose, des séquelles de tuberculose, de pneumopathie lipidique, de dilatation des bronches sont fréquemment retrouvées quand il n'existe pas d'immunodépression (4) [niveau de preuve 3] ;
- les mycobactéries à croissance rapide sont particulièrement retrouvées chez les sujets porteurs de maladies bronchiques graves telles la mucoviscidose et les bronchectasies.

3. Les tests de sensibilité des mycobactéries aux antituberculeux ne sont pas universellement validés (11)

Mais des données nouvelles permettent de valider [niveau de preuve 2 ou 3] la pertinence de certaines études de sensibilité, voire d'étude de mutations spécifiques, pour le choix du traitement. L'étude de la résistance à la rifampicine est validée dans les infections à *M kansasii* [niveau de preuve 2], de même que la CMI de clarithromycine dans les infections à *M avium* (1) [niveau de preuve 2]. L'antibiogramme dans les infections à mycobactéries à croissance rapide permet également de guider le traitement

[niveau de preuve 3].

La résistance aux traitements antibiotiques est dans la pratique liée aux espèces [niveau de preuve 2], mais il existe dans les espèces la possibilité d'apparition de résistance par la sélection de mutants résistants sous pression antibiotique, comme c'est le cas des résistances aux *Mycobacterium tuberculosis*, mais aussi pour certaines espèces il existe aussi une possibilité d'induction de résistance (erm) [niveau de preuve 2].

Ampleur du problème

1. Épidémiologie

Les infections à mycobactéries sont rares, bien que les germes soient fréquents dans l'environnement. L'isolement de souches de mycobactéries responsables d'infections est 10 fois moins fréquent que celui de *M. tuberculosis* en France.

Les atteintes pulmonaires sont retrouvées selon une étude multicentrique avec une incidence de 0,72/100 000 en 2003 (12) [niveau de preuve 2]. L'incidence est cependant très élevée dans certaines populations comme cela a été montré au cours de la mucoviscidose (11 %) (13) [niveau de preuve 2]. L'incertitude sur l'épidémiologie reste importante. Le nombre d'infections à mycobactéries en France se situe entre 500 et 2 500 cas par an actuellement [niveau de preuve 3]. La maladie est devenue plus rare chez les patients VIH positifs [niveau de preuve 3].

2. Pronostic

M. kansasii est responsable d'une infection proche de la tuberculose (14), qui peut être guérie comme la tuberculose si elle est bien traitée (14) [niveau de preuve 2]. Le pronostic vital des autres affections à mycobactéries dépend principalement de la maladie sous-jacente à la mycobactériose, mais la mycobactérie elle-même joue un rôle important. Au cours du SIDA, les infections à *M. avium* sont associées à une mortalité significativement plus élevée que chez des patients ayant le même taux de CD4 mais qui ne sont pas infectés par *M. avium* (5, 15) [niveau de preuve 2]. Le traitement antibiotique des infections disséminées à *M. avium* améliore la survie (5, 15) [niveau de preuve 2]. La remontée de l'immunité sous trithérapie antivirale s'accompagne le plus souvent d'une guérison de l'infection disséminée à mycobactéries, parfois aux dépens d'un syndrome de restauration immunitaire avec maladie localisée transitoire (16) [niveau de preuve 2]. Les infections localisées peuvent être guéries sous traitement, mais le taux de guérison n'est pas connu. Les infections à *M. xenopi* (17) ont une évolution globalement moins favorable, mais qui n'est pas décrite dans la littérature. L'évolution de la mortalité en ce qui concerne les autres mycobactéries n'est pas suffisamment décrite dans la littérature.

3. Répercussions en santé publique

En dehors de la phase terminale du SIDA, maintenant bien maîtrisée dans les pays développés grâce à la trithérapie antivirale, les infections à mycobactéries restent rares. Elles posent des problèmes de décontamination de l'eau car certaines, comme *M. xenopi*,

M. avium ou *M. chelonae*, peuvent vivre dans des réserves d'eau chaude, même les fontaines stériles des blocs opératoire justifiant de suivre les recommandations de l'ATS de ne jamais utiliser cette eau au contact des plaies. *M. xenopi* a été à l'origine d'épidémie de mal de Pott iatrogène après nucléolyse des disques lombaires du fait d'erreurs dans les procédures d'hygiène (9) [niveau de preuve 1]. La stérilisation des endoscopes est rendue plus difficile par la nécessité d'éliminer les mycobactéries tuberculeuses ou non tuberculeuses, qui peuvent en effet être résistantes à des procédures de désinfection insuffisantes (17) [niveau de preuve 2]. *M. marinum* touche non seulement les aquariophiles, mais aussi toutes les personnes en contact avec les poissons et elle peut avoir un caractère professionnel (18) [niveau de preuve 3]. *M. ulcerans* est le germe responsable de l'ulcère de Buruli. Cette maladie pose de graves problèmes en Afrique, du fait de la gravité des lésions au niveau des parties molles (19) [niveau de preuve 2].

Éléments cliniques discriminants et examens à pratiquer

1. Signes et symptômes

Les infections à mycobactéries peuvent toucher tous les organes, mais les deux localisations les plus fréquentes, chez les sujets immunocompétents, sont pulmonaires et ganglionnaires (1) [niveau de preuve 3].

Les infections pulmonaires associent une toux, le plus souvent sèche, à une discrète dyspnée parfois et à une expectoration. Les signes généraux sont présents bien que parfois discrets. Il existe un décalage thermique, des sueurs nocturnes, souvent un amaigrissement (4) [niveau de preuve 3].

Les infections ganglionnaires se caractérisent par une ou des adénopathies qui persistent plusieurs semaines ou mois ; elles sont parfois légèrement douloureuses et associées à des signes généraux discrets (20) [niveau de preuve 3].

Les formes généralisées sont le fait des patients fortement immunodéprimés. Elles sont, dans la grande majorité des cas, liées à *M. avium*. La fièvre au long cours, les sueurs et la perte de poids sont des éléments observés presque constamment (21) [niveau de preuve 2].

Les autres localisations des mycobactérioses peuvent être cutanées, sous-cutanées ou articulaires, souvent à la suite de blessures ou de manoeuvres iatrogènes, digestives à type de diarrhée, en particulier chez les immunodéprimés, hépatiques, spléniques. Dans les séries autopsiques de patients atteints du SIDA, *M. avium* était trouvé, dans plus de la moitié des cas, dans plusieurs viscères avant l'ère de la clarithromycine et des antirétroviraux mais la trithérapie a bouleversé cette évolution [niveau de preuve 2] (22).

2. Identification de la maladie

La nature de la mycobactériose est identifiée par l'isolement de la mycobactérie sur la culture provenant d'un foyer fermé ou de trois prélèvements issus de foyers ouverts (1) [niveau de preuve 3]. Le diagnostic est parfois suspecté sur des lésions histologiques évocatrices ou quand l'isolement de bacilles acido-alcolorésistants (BAAR) n'hybride pas pour les souches de *M. tuberculosis*. L'identification est largement facilitée par la disponibilité de sondes hybridant pour les différentes mycobactéries [niveau de preuve 3], mais

de nouvelles espèces sont très régulièrement isolées.

3. Particularités selon le germe

Il existe des particularités de la maladie selon le germe responsable.

- *M. kansasii* est responsable d'infections pulmonaires proches de la tuberculose avec, sur le cliché thoracique, l'existence de cavités dans 80 % des cas (13) [niveau de preuve 2].

Il existe une possibilité d'acquérir une résistance à la rifampicine sous traitement, aussi bien chez les sujets VIH négatifs que chez ceux qui sont positifs (23) [niveau de preuve 3].

Contrairement aux autres mycobactéries, l'antibiogramme effectué pour tester *M. kansasii* est validé et il permet de guider le traitement si l'on prend soin d'utiliser de la rifampicine et non de la rifamycine pour effectuer l'antibiogramme [niveau de preuve 3].

- *M. avium* est souvent responsable d'adénopathies chez l'enfant et plus fréquemment dans les populations d'enfants non vaccinés par le BCG (24), évoquant une protection possible du BCG contre les infections liées à ce germe [niveau de preuve 3]. *M. avium* est responsable en France de plus de la moitié des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses et de la grande majorité des infections disséminées au cours du SIDA.

- *M. xenopi* est la mycobactérie potentiellement pathogène qui a le temps de croissance le plus lent. Le temps de culture atteint le plus souvent 2 mois [niveau de preuve 2].

- *M. chelonae* est un germe fréquent de l'environnement. Son isolement est plus souvent le fait d'une souillure que d'une réelle infection (6) [niveau de preuve 3]. Son isolement chez les sujets atteints de mucoviscidose ou d'autres maladies chroniques bronchiques n'est pas exceptionnel, mais la signification d'un tel isolement reste incertaine (25).

Le groupe *M. abscessus* a été scindé avec la biologie moléculaire en différentes espèces *M. massiliense*, *M. abscessus*, *M. bolletti* et *M. abscessus* vrai.

M. abscessus est fréquemment isolé au cours des mucoviscidoses. Il a 2 sero variants le 228 est habituellement sensible à la clarithromycine, alors que le T28 est habituellement résistant à la clarithromycine (26).

M. massiliense est aussi fréquemment isolé au cours des mucoviscidoses et est sensible à la clarithromycine

M. Bolletti est plus rarement isolé, mais est résistant à la clarithromycine.

- *M. scrofulaceum* est responsable d'adénopathies chez l'enfant. L'affection guérit souvent, même sans traitement médicamenteux.

- *M. marinum* est responsable de la maladie des aquariophiles. Il est lié une fois sur deux à la manipulation de l'eau d'un aquarium. Le délai entre l'infection et le diagnostic est court, en moyenne de 21 jours (18).

- *M. genavense* pousse très mal. Ce germe a été identifié initialement par la génétique. Son évolution est voisine de l'infection à *M. avium* chez les sujets atteints du SIDA (26) [niveau de preuve 3].

Traitement

1. Mesure d'hygiène

Une contamination interhumaine a été recherchée pour expliquer la forte incidence de

M. avium à la phase terminale du SIDA. Sans conclure de façon définitive, ces études ont mis principalement en accusation l'alimentation en eau (27) [niveau de preuve 2] et elles ont exclu une contamination interhumaine. La contamination interhumaine n'a pas été décrite pour les infections à mycobactéries alors qu'elle l'est abondamment en ce qui concerne la tuberculose [niveau de preuve 3]. Un malade atteint de mycobactérioses, même s'il a des BAAR dans l'expectoration, ne nécessite pas de mesure d'isolement (1) [niveau de preuve 3]. La contamination iatrogène par les bactéries *M. avium*, *M. chelonae*, *M. xenopi* a été décrite. Elle traduit l'insuffisance des procédures faisant intervenir, en un point de la procédure, de l'eau non réellement stérile contenant des mycobactéries (9).

2. Traitement curatif médical

- *M. kansasii*. Le traitement des infections à *M. kansasii* n'est pas universellement codifié. Chez les patients non immunodéprimés, Ahn (28) rapporte 100 % de négativation et aucune rechute chez 115 patients infectés par *M. kansasii* avec un régime comportant 3 mois de la triple association rifampicine, isoniazide (> 5 mg/kg) et éthambutol, suivis de 9 mois de l'association rifampicine-isoniazide. Dans un essai anglais ouvert, la nécessité d'associer l'isoniazide à la rifampicine et à l'éthambutol est contestée (13). Le traitement recommandé par l'*American Thoracic Society* (ATS) est celui comportant isoniazide, rifampicine pour 9 mois associés les 3 premiers mois à l'éthambutol (1) [niveau de preuve 3]. En cas de résistance à la rifampicine, les quinolones et l'éthionamide sont actifs sur les souches sauvages, mais aucun essai clinique ne permet de recommander un traitement plus qu'un autre (29) [niveau de preuve 3].
- *M. avium*. Le traitement des infections à *M. avium* n'est pas connu à ce jour. Cependant, c'est de très loin celui qui a été le plus étudié ces dernières années et il a fait l'objet de plusieurs dizaines d'essais randomisés, ce qui permet d'apporter des connaissances sur les traitements. Six médicaments sont actifs, au moins in vitro ou sur certains modèles animaux, sur les infections à *M. avium*. D'autres médicaments ont été étudiés mais sans résultats probants (quinolones, isoniazide, etc.).
- *Clarithromycine*. C'est la drogue la plus active [niveau de preuve 1]. Avec une dose de 2 000 mg/j, on a observé une décroissance du nombre de bactéries dans le sang de 2,65 log en 6 semaines dans un essai randomisé, alors que le nombre de bactéries augmentait sous placebo (30). Cette décroissance est associée à une défervescence thermique, à des sueurs et à une amélioration des indices de qualité de vie. La dose optimale de clarithromycine à utiliser en traitement curatif a été évaluée. La tolérance de 2 000 mg deux fois par jour est très mauvaise (31). En revanche, il n'existe pas de différence significative concernant l'efficacité clinique ou bactériologique entre 1 000 mg ou 2 000 mg/j. Une dose de 1 000 mg/j est suffisante, en particulier quand le médicament est utilisé en association (32). L'efficacité de ce macrolide est confirmée par l'émergence de souches résistantes dans près d'un quart des cas, quand la drogue est poursuivie en monothérapie au long cours (33).
- *Azithromycine*. Elle a été moins étudiée que la clarithromycine, mais elle se révèle légèrement moins efficace que la clarithromycine dans les essais de traitements curatifs (34) [niveau de preuve 2]. La résistance est croisée.
- *Éthambutol*. Il a été étudié dans un travail prospectif à la dose de 15 mg/kg. Le taux moyen de décroissance du nombre de colonies de *M. avium* dans le sang, chez 13 patients VIH

positifs, a été de 0,6 log après 4 semaines de traitement (7). L'éthambutol semble donc actif.

- *Rifabutine*. Elle a fait l'objet de très nombreuses études ouvertes et elle a été étudiée au sein d'une association dans 2 études randomisées. Dans un petit essai (8), 20 patients recevaient pour 16 semaines clofazimine (100 mg/j) et éthambutol (15 mg/kg/j) et, selon la randomisation, placebo (11 patients) ou rifabutine (600 mg/j) pour 9 patients. La réponse bactériologique est significativement meilleure dans le groupe sous rifabutine, avec 4 négativations sur 7 des hémocultures, que dans l'autre groupe (0/6 négativation). Un autre essai randomisé sur 12 semaines a également étudié l'apport de la rifabutine (450 ou 600 mg/j) associée à l'éthambutol, clofazimine et isoniazide dans le traitement des infections généralisées chez les patients atteints du SIDA (9). Sur 200 patients éligibles, le groupe traité avec la rifabutine avait un bien meilleur taux de négativation bactériologique que le groupe placebo (odds ratio : 1,99 ; intervalle de confiance [IC] : 1,11-3,55). Il n'a jamais été observé de changement de sensibilité à la rifabutine sous traitement. La rifabutine diminue le risque de résistance à l'association clarithromycine + éthambutol (35) [niveau de preuve 3].

- *Amikacine*. Elle a une activité voisine de celle de la clarithromycine sur certains modèles *in vitro* et animaux. Elle n'a jamais été bien étudiée chez l'homme dans cette indication, ni par voie parentérale ni en nébulisation. *Clofazimine* malgré des résultats *in vitro* et sur des modèles animaux difficiles à interpréter les études cliniques ne montrent pas de bénéfice (36) [niveau de preuve 2].

- *Moxifloxacin*. Elle est la plus active des quinolones disponibles sur la famille mycobactérie. Elle est très active contre *M. tuberculosis* et *M. kansasii* a une CMI compatible avec une activité contre *M. xenopi*, moindre sur *M. avium*.

- *Linézolide*. Il est actif *in vitro* contre de nombreuses mycobactéries, mais aucun essai clinique n'est disponible.

- *Associations*. Il existe une interaction importante entre la rifabutine et la clarithromycine avec une augmentation des taux sériques des deux molécules, quand elles sont utilisées en concomitance, et une augmentation des risques d'effets secondaires, en particulier du risque d'uvéite. Par ailleurs, l'association permet de diminuer les doses individuelles d'antibiotiques dans le cas présent. Ainsi, en l'absence de régime validé, le régime le plus utilisé pour le traitement des infections à *M. avium* est l'association de clarithromycine (1 000 mg/j), d'amikacine (900 mg, 6 jours par semaine pendant 6 semaines), d'éthambutol (1 250 mg/j) pendant 3 mois et de rifabutine (150 mg/j) pendant un an après négativation pour un patient de 60 kg [niveau de preuve 3]. Le traitement doit être surveillé sur le plan de la tolérance et de l'efficacité. Le traitement sera arrêté un an après négativation des prélèvements à visée bactériologique. Le taux de succès d'un tel régime, s'il est supporté et appliqué, est supérieur à 90 % [niveau de preuve 4].

- *M. xenopi*. Le traitement des infections à *M. xenopi* n'est pas validé. Des résultats ont été obtenus avec l'association rifabutine, isoniazide, éthambutol et ofloxacin. En l'absence de régime établi, le traitement le plus pratiqué en France pour un patient de 60 kg est l'association initiale de clarithromycine (1 000 mg), de moxifloxacin (400 mg/j), de rifabutine (150 mg/j) et d'éthambutol (1 250 mg/j) [niveau de preuve 3].

- *M. genavense*. Le traitement utilisé pour les infections disséminées à *M. avium* est effi-

cace au cours des infections à *M. genavense* (37) [niveau de preuve 3].

- *M. marinum*. Il n'y a pas de traitement établi des infections à *M. marinum*. Des guérisons sont obtenues avec de nombreux traitements : minocycline, rifampicine, clarithromycine, éthambutol (19).

- *M. ulcerans*. Le traitement qui était, il y a peu, uniquement chirurgical repose maintenant en première intention sur l'association clarithromycine, rifampicine (19) [niveau de preuve 3].

Pour les mycobactéries à croissance rapide, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. bolletti* et *M. abscessus vrai*, bien que les antibiogrammes ne soient pas validés, les résultats de ceux-ci peuvent participer au choix thérapeutique [niveau de preuve 3].

- *M. abscessus* a 2 sero variants le C28 est habituellement sensible à la clarithromycine, alors que le T28 est présente une résistance inductible à la clarithromycine (26).

- *M. massiliense* est sensible à la clarithromycine.

- *M. Bolletti* est résistant à la clarithromycine.

Les antibiotiques classiques pénem, céphalosporine, linézolide doivent être testés.

3. Traitements chirurgicaux et expérimentaux

La chirurgie est proposée dans de rares cas en présence de cavités pulmonaires (37), mais elle n'a pas fait l'objet d'une évaluation suffisante. Les cytokines comme l'IL2, l'interféron gamma, l'IL12 et le granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) sont en cours d'étude, mais aucune cytokine n'a fait actuellement la preuve de son efficacité clinique dans cette indication.

Prévention

La prévention des infections à mycobactéries peut en théorie reposer sur la prévention des facteurs favorisants : l'hygiène envers les sources de contamination, indirectement la vaccination par le BCG et le traitement prophylactique des patients fortement immunodéprimés.

1. Lutter contre les facteurs favorisants

Dans les affections pulmonaires, il est proposé de réaliser des exérèses limitées, thoracoplastie ou plombage acrylique (38), chez les patients porteurs de cavités séquellaires de tuberculose ou d'autres affections, mais aucune preuve de l'efficacité de cette technique n'existe. Lutter contre une immunodépression prolongée est efficace pour prévenir les infections à mycobactéries, mais également pour les traiter [niveau de preuve 3]. Avec la remontée de l'immunité, les malades atteints du SIDA guérissent sans antibiotique des infections disséminées à *M. avium* (15). A noter que quelques malades ont cependant présenté des infections localisées sévères lors de la remontée brutale de l'immunité, la dissémination générale du germe s'étant focalisée dans quelques foyers (15) [niveau de preuve 2].

2. Prévention de la contamination iatrogène

Le respect des procédures de stérilisation et d'utilisation du matériel à usage unique permet de prévenir les infections iatrogènes à mycobactéries [niveau de preuve 3]. Ces accidents iatrogènes au cours de l'acupuncture, de la mésothérapie, d'infiltrations médicales ou d'actes de petite chirurgie sont toujours liés au maniement de dispositifs médicaux pollués par des mycobactéries provenant d'une eau non réellement stérile [niveau de preuve 3]. Il s'agit le plus souvent d'aiguilles utilisées en mésothérapie, d'aiguilles d'infiltration articulaire, d'outils de nucléolyse ou d'endoscopes [niveau de preuve 3]. Un respect des normes et des procédures s'impose.

3. Vaccination par le BCG

Elle diminue l'incidence des infections ganglionnaires à mycobactéries atypiques de l'enfant (24) [niveau de preuve 3], mais il ne s'agit que d'un effet latéral de la vaccination. Avec la suppression de la vaccination, une augmentation des infections ganglionnaires à mycobactéries chez l'enfant dans les années à venir reste possible.

4. Chimio prophylaxie

Chez les patients séropositifs pour le VIH ayant moins de 75 CD4/mm³, les antibiotiques ont montré leur capacité à diminuer significativement l'incidence des infections à *M. avium* dans des essais randomisés bien conduits. Clarithromycine, rifabutine et azithromycine sont toutes les trois plus actives que le placebo. Deux essais jumeaux comparant 300 mg de rifabutine à un placebo (35) ont montré que la rifabutine réduisait de 50 % le taux d'incidence d'infections généralisées à *M. avium*, sans qu'il y ait plus d'effets indésirables que sous placebo. Un essai comparant 1 000 mg/j de clarithromycine au placebo chez des patients VIH positifs ayant moins de 100 CD4/mm³ montre que la clarithromycine est également efficace (39). Dans cet essai, 6 (40 %) des 15 souches isolées dans le groupe sous clarithromycine étaient d'emblée résistantes à la clarithromycine, alors que les 41 souches isolées sous placebo étaient sensibles. La clarithromycine est donc plus active que la rifabutine. Son utilisation en prophylaxie est associée à un allongement de la survie, mais elle sélectionne des mutants résistants. L'association de l'azithromycine et de la rifabutine est plus efficace qu'un médicament isolé, mais elle moins bien tolérée (40). L'azithromycine est significativement mieux tolérée que la clarithromycine à 1 000 mg/j. La trithérapie antirétrovirale bien conduite permet, d'éviter de rester longtemps en immunodépression grave, mais le coût élevé des traitements de prophylaxie des infections à mycobactéries la rend tout à fait inaccessible dans les pays qui n'ont pas les moyens de disposer de traitements antiviraux [niveau de preuve 2].

Les grandes questions non résolues

1. Le réservoir naturel des mycobactéries non tuberculeuses est très insuffisamment connu, ce qui nuit à la prévention.
2. Il n'existe pas de critère absolu pour différencier une simple colonisation d'une infection nécessitant un traitement, en particulier pour les mycobactéries à croissance rapide.

3. La détermination in vitro de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries chez l'homme n'est clairement validée que pour les infections à *M. kansasii* et pour l'étude de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la clarithromycine pour les infections à *M. avium* et partiellement validé pour les mycobactéries à croissance rapide.
4. Si de nouveaux médicaments ont fait leur apparition et si la monothérapie, en particulier par clarithromycine a montré qu'elle conduisait à la sélection de germes résistants au cours des infections à *M. avium*, *M. xenopi*, ou *M. massiliense*, confirmant l'efficacité de cet antibiotique, les médicaments à associer et la durée du traitement ne sont établis pour aucune de ces infections.

Bibliographie

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee ; American Thoracic Society ; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 15 ; 175 : 367-416.
2. Runyon EH. Identification of mycobacterial pathogens utilizing colony characteristics. Am J Clin Pathol 1970 ; 54 : 578-86.
3. Evans SA, Colville A, Evans AJ, et al. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection : comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. Thorax 1996 ; 51 : 1248-52.
3. Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, et al. *Mycobacterium avium-intracellulare* pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. Lung 1998 ; 176 : 381-91.
4. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, et al. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS by the Clarithromycin Study Group of France. Chest 1995 ; 107 : 1035-40.
5. Chin DP, Reingold AL, Stone EN, et al. The impact of *Mycobacterium avium* complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients : a prospective study. J Infect Dis 1994 ; 170 : 578-84.
6. Hoefsloot W, van Ingen J, Peters EJ, M, et al. *Mycobacterium genavense* in the Netherlands: an opportunistic pathogen in HIV and non-HIV immunocompromised patients. An observational study in 14 cases. Clin Microbiol Infect. 2012 Feb 22.
7. Kim HY, Kook Y, Yun YJ, et al. Proportions of *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bollettii* strains among Korean *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* group isolates. J Clin Microbiol. 2008 ; 46 : 3384-90.
8. Leao SC, Tortoli E, Euzéby Jp, et al. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bollettii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bollettii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *Mycobacterium abscessus*. Int J Syst Evol Microbiol. 2011 Sep ; 61(Pt 9) : 2311-3.
7. CDC Non Tuberculous Mycobacteria. Reported to the Public Health Laboratory Information System by State Public Health Laboratories United States, 1993-1996, Atlanta, GA 30333. Reported NTM in the United States, July 1999.
8. Goulding JN, Stanley J, Saunders N, et al. Genome-sequence-based fluorescent amplified-fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 1121-6.
9. Decludt B, Trystram D, Vincent V, et al. Infections à *Mycobacterium xenopi* en France. BEH 2000 ; 17 : 71-2.
10. Dautzenberg B, Grosset J, Fechner J, et al. The management of thirty immunocompromised patients with tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1984 ; 129 : 494-6.
11. Van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. Drug Resist Updat. 2012 Apr 21.

12. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, *et al.* French Mycobacteria Study Group. Respiratory infections associated with non tuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J.* 2006 ; 28 : 1211-5.
13. Esther CR Jr, Esserman DA, Gilligan P, *et al.* Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010 ; 9 : 117-23.
14. British Thoracic Society Research Committee. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection : a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994 ; 49 : 442-5.
15. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS* 1998 ; 12 : 29-33.
15. Desimone JA Jr, Babinchak TJ, Kaulback KR, *et al.* Treatment of *Mycobacterium avium* complex immune reconstitution disease in HIV-1-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS.* 2003 ; 17 : 617-22.
16. Falkingham JO. Epidemiology of infection by non tuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 177-215.
17. Minimal Access Therapy Decontamination Working Group. Decontamination of minimally invasive surgical endoscopes and accessories. *J Hosp Infect* 2000 ; 45 : 263-77.
18. Jernigan JA, Farr BM. Incubation period and sources of exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum*. *Infection : case report and review of the literature.* *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 439-43.
19. Chauty A, Ardant MF, Marsollier L, Pluschke G, *et al.* Oral Treatment for *Mycobacterium ulcerans* Infection : Results From a Pilot Study in Benin. *Clinical Infectious Diseases* 2011 ; 52 (1) : 94-6.
20. Hazra R, Robson CD, Perez-Atayde AR, *et al.* Lymphadenitis due to non tuberculous mycobacteria in children : presentation and response to therapy. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 123-9.
21. Havlik JA Jr, Horsburgh CR Jr, Metchock B, *et al.* Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection : clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 577-80.
22. Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, *et al.* Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients : epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J.* 2004 ; 23 : 741-6.
23. Dautzenberg B, Antoun F, Truffot C. Résistance acquise à la rifampicine au cours d'une infection à *M. kansasii* chez un patient atteint du SIDA. *Rev Mal Respir* 1992 ; 9 : 464-6.
24. Romanus V, Hallander HO, Wahlen P, *et al.* Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis* 1995 ; 76 : 300-10.
25. Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, *et al.* *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 1587-91.
26. Bastian S, Veziris N, Roux AL, *et al.* Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the *Mycobacterium abscessus* group by erm(41) and rrl sequencing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; 55 : 775-81.
26. Thomsen VO, Dragsted UB, Bauer J, *et al.* Disseminated infection with *Mycobacterium genavense* : a challenge to physicians and mycobacteriologists. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 3901-5.
27. Carbonnel A, Lemaitre N, Bochet M, *et al.* *Mycobacterium avium* complex common-source or cross-infection in AIDS patients attending the same day-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998 ; 19 : 784-6.
28. Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC, *et al.* Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 10-6.
29. Wallace RJ Jr, Dunbar D, Brown BA, *et al.* Rifampicin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 736-43.
30. Dautzenberg B, Truffot C, Legris S. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144 : 564-9.
31. Dautzenberg B, Saint Marc TH, Meyohas MC, *et al.* Clarithromycin and other antimycobacterial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 368-73.
32. Dautzenberg B, Truffot-Pernot C, Hazebroucq J, *et al.* A randomized comparison of two clarithromycin doses for treatment of *Mycobacterium avium* complex infections. *Infection* 1997 ; 25 : 16-21.

33. Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007 ; 20 :198-203.
 34. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, *et al*. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. Veterans Affairs HIV Research Consortium. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 1278-85.
 35. Gordin FM, Sullam PM, Shafran SD, *et al*. A randomized, placebo-controlled study of rifabutin added to a regimen of clarithromycin and ethambutol for treatment of disseminated infection with *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1080-5.
 36. Fournier S, Burguiere AM, Flahault A, *et al*. Effect of adding clofazimine to combined clarithromycin-ethambutol therapy for *Mycobacterium avium* complex septicemia in AIDS patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 ; 18 : 16-22.
 37. Pechère M, Opravil M, Wald A, *et al*. Clinical and epidemiologic features of infection with *Mycobacterium genavense* : a Swiss HIV Cohort study. *Arch Intern Med* 1995 ; 27, 155 : 400-4.
 38. Jouveshomme S, Dautzenberg B, Bakhdach H, *et al*. Preliminary results of collapse therapy with plom-bage for pulmonary disease caused by multidrug-resistant mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1609-15.
 39. Pierce M, Crampton S, Henry D, *et al*. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 384-91.
 40. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, *et al*. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1289-97.
-