collection InSight en Pneumologie

MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES

Guide diagnostique et clinique en 10 questions

Réalisé en collaboration avec le GREPI*, groupe de travail de la SPLF

** Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumologie-Infectiologie*

Information réservée au Corps Médical

Editée par Help Medical Pragmatique, didactique, et adaptée à une lecture rapide, la collection InSight Medical est destinée à s'imposer comme un outil d'aide à la décision, s'appuyant sur l'expérience des praticiens et des experts du domaine.
Avis au lecteur : Les textes de cet ouvrage sont sous la seule responsabilité de son auteur qui est garant de leur objectivité. Les informations contenues ne pourraient en aucun cas impliquer la responsabilité des sociétés dont les médicaments ou les dispositifs médicaux sont évoqués à titre informatif (cf recommandation de l'Afssaps du 9 janvier 2001). Le contenu de l'ouvrage est le reflet des connaissances scientifiques des auteurs en l'état actuel de la science. En outre, l'attention du lecteur sera attirée sur le fait que ce contenu ne saurait se substituer aux informations figurant dans les dictionnaires et les publications scientifiques, en particulier en ce qui concerne les informations relatives aux conditions d'utilisation des médicaments cités, auxquelles le lecteur devra exclusivement se référer afin de déterminer la sécurité à laquelle il peut légitimement s'attendre du fait des médicaments, méthodes ou traitements évoqués dans les pages à suivre.

Help Medical : • Editions Médicales • 31 rue de l'Alma, 92400 Courbevoie – France • Tél. : (33)1 41 92 12 00 • Fax : (33)1 41 92 12 05
• E-mail : contact@helpmedical.com • Web : www.editionshelpmedical.com • InSight Medical est une marque déposée Help Medical • ISSN 2100-3807.
Directeur de publication : Olivier Plique. Coordination scientifique et éditoriale : Olivier Lortholary. Maquette : Christophe Alinot.
Ce numéro a été édité avec le soutien éducationnel de Insmed.
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays (art L.122-4, L.122-5 et L.335-2 du Code de la propriété intellectuelle)
• Copyright 2017 • *Imprimé en UE • ISBN : 978-2-915485-46-2 • EAN : 9782915485462 • Dépôt légal 2017.*

MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES
Guide diagnostique et clinique en 10 questions

SOMMAIRE

■ **PREFACE** par le Pr Anne BERGERON-LAFAURIE
Service de Pneumologie Hôpital Saint Louis, Paris

■ **INTRODUCTION** par le Pr Claire ANDREJAK
Pôle Pneumologie et Réanimation respiratoire, CHU Amiens

■ **MNT EN 10 QUESTIONS,**
Rédaction collégiale par :

- le Dr Emilie CATHERINOT
Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes

- le Pr Olivier LORTHOLARY
Centre d'Infectiologie Necker Pasteur, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

- le Dr Nicolas VEZIRIS
Service de Pneumologie, CNR-MyRMA, CHU Pitié-Salpétrière, Paris

Déclaration de liens d'intérêts

Les experts ont perçu une indemnité rédactionnelle des éditions Help Medical pour leur contribution à cette publication.
- Pr Claire ANDREJAK : Investigateur coordonnateur en France pour les études INS 212 et INS 312 du laboratoire Insmed sur l'amikacine liposomale par voie inhalée.
- Pr Anne BERGERON-LAFAURIE: Pas de liens d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article
- Dr Emilie CATHERINOT : Pas de liens d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article
- Pr Olivier LORTHOLARY : Pas de liens d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article
- Dr Nicolas VEZIRIS : Pas de liens d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article

MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES EN 10 QUESTIONS PRATIQUES

1 **Comment s'y retrouver parmi les différentes MNT ?** 8

2 **Quelle est l'histoire naturelle des infections à MNT ? Comment surviennent-elles ?** 11

3 **Existe-t-il des variabilités de la symptomatologie en fonction des mycobactéries ? Y a t'il un profil type de patients MNT ou des facteurs prédisposants ?** 12

4 **Pourquoi le diagnostic est-il aussi compliqué ? Comment affirmer ou infirmer le diagnostic ?** 15

5 **Faut-il faire un antibiogramme systématique ?** 16

6 **Quel est le pronostic selon le type de MNT ? Ont-elles toutes la même gravité ?** 17

7 **Qu'est ce qui explique la fréquence élevée des récidives ? Comment les prévenir ?** 18

8 **Comment assurer le suivi clinico-radiologique du patient ?** 20

9 **Que dire au patient présentant une infection à MNT ? Y a t'il un risque de contamination de son entourage ?** 20

10 **Sur le plan sanitaire : que recommander pour remédier au problème posé par les sources de contamination ?** 21

PRÉFACE

Pr Anne BERGERON-LAFAURIE
Service de Pneumologie Hôpital Saint Louis, Paris,
Coordonnatrice du GREPI (Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie de la Société de Pneumologie de Langue Française).

Les pneumologues et l'infectiologie respiratoire

Quel que soit son mode d'exercice, le pneumologue est fréquemment confronté au diagnostic et à la prise en charge des infections respiratoires.

Le GREPI, groupe de travail de la Société de Pneumologie de Langue Française, est devenu un réseau de pneumologues ayant deux objectifs principaux :

- *d'une part proposer une formation en pneumo-infectiologie avec notamment des journées annuelles et la rédaction de recommandations de pratique clinique,*
- *et d'autre part mener et participer de façon active à la recherche nationale et internationale à la fois académique et industrielle (http://splf.fr/groupes-de-travail/recherche-et-enseignement-en-pneumo-infectiologie-grepi).*

Le GREPI s'est structuré autour de référents des différentes facettes de la pneumo-infectiologie : infections communautaires, infections des patients immunodéprimés, infections des pathologies respiratoires chroniques et bien sûr ***infections à mycobactéries,*** *avec à l'évidence, des interactions entre ces différentes thématiques.*

La prise en charge des infections à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) en est un parfait exemple, compliquant le plus fréquemment une pathologie pulmonaire chronique, en particulier une dilatation des bronches.

Les sociétés européennes et américaines de pneumologie doivent actualiser très prochainement leurs recommandations pour la prise en charge des MNT. Parallèlement, le registre européen des dilatations des bronches (EMBARC) prend de l'ampleur. Des collaborations étroites sont prévues entre ces deux réseaux et le GREPI y est présent.

Par ailleurs, la richesse de la médecine vient en grande partie des interactions entre différents spécialistes pour le bénéfice de tous, patients tout d'abord mais aussi praticiens. Ainsi, le GREPI ne conçoit son action qu'en y associant les autres spécialistes impliqués dans la prise en charge des infections respiratoires : réanimateurs, microbiologistes et infectiologues.

Nous avons tous besoin dans notre pratique quotidienne de règles de bonnes pratiques cliniques et à ce titre, ce guide permet de répondre à des questions pragmatiques concernant la gestion des MNT.

INTRODUCTION

Pr Claire ANDREJAK
Service de Pneumologie et Réanimation,
CHU Amiens, EA 4294 université de Picardie Jules Verne,
Responsable du sous groupe Mycobactéries du GREPI
(Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en
Pneumo-Infectiologie de la Société de Pneumologie
de Langue Française).

Pourquoi un guide pratique sur les mycobactéries non tuberculeuses

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des bactéries non pathogènes strictes de l'homme. Leur réservoir est l'environnement. De manière générale, elles ne sont pas responsables d'infection. Elles peuvent le devenir dans des conditions particulières chez certains patients avec des facteurs de risques. Les MNT n'étant pas des pathogènes stricts de l'homme, l'isolement d'une mycobactérie dans un prélèvement respiratoire n'est pas synonyme d'infection. La prise en charge d'un patient, en cas d'au moins un prélèvement positif à MNT est donc particulièrement complexe.

La 1ère étape dans la prise en charge consiste donc à rechercher si il existe des critères d'infection à mycobactéries non tuberculeuses. Une fois ce diagnostic posé, le traitement n'est pas forcément systématique. Il est d'ailleurs rappelé dans les dernières recommandations ATS/IDSA de 2007 que la décision de traitement doit être prise par le clinicien en fonction de la sévérité du patient.[1,2]

En effet, le traitement est long (12 mois après négativation des prélèvements soit en moyenne entre 15 à 18 mois). Il est lourd (au minimum 3 antibiotiques en association, ayant de nombreux effets secondaires) et malheureusement la guérison n'est pas garantie. Le principal intérêt du traitement est d'améliorer les symptômes cliniques du patient, le taux de récidive à l'arrêt étant extrêmement important. De manière fréquente, alors que le patient va mieux cliniquement, des prélèvements peuvent

secondairement revenir positifs en fin ou à l'arrêt ou à distance de l'arrêt du traitement, et ce malgré un traitement optimal. L'isolement à nouveau d'une mycobactérie peut alors être due soit à une infection avec une nouvelle souche (l'exposition perdurant et la pathologie pulmonaire sous-jacente favorisant l'infection étant toujours présente) soit à une rechute de l'infection à mycobactérie. Ces difficultés sont d'autant plus importantes que le patient est porteur de dilatation des bronches. Dans ces conditions, la discussion du traitement doit être mûrement réfléchie pour que la balance bénéfices – risques penche du côté du bénéfice chez le patient. Il n'y a jamais d'urgence à mettre en place un traitement.

Ces maladies pulmonaires à mycobactérie non tuberculeuse restent malheureusement assez méconnues, et ce malgré l'augmentation d'incidence. Les difficultés résident à la fois dans la connaissance des différentes étapes pouvant aboutir à un diagnostic d'infection et la mise en place d'un traitement mais aussi dans la grande variété des espèces de MNT, certaines n'étant quasi jamais associées à un risque d'infections. Plus de 150 MNT sont actuellement décrites.

De plus, cette complexité est d'autant plus importante que les données in vitro ne sont pas toujours corrélées aux données in vivo. Ainsi, selon la mycobactérie, seule une ou plusieurs classes thérapeutiques ont une valeur critique connue permettant de savoir si la souche est sensible ou résistante.

Enfin, le pronostic est relativement sombre. Ce pronostic est essentiellement lié aux pathologies respiratoires sous-jacentes, plus qu'à l'infection à mycobactérie. En effet, la mycobactérie est souvent le reflet de sévérité du patient. Ainsi, selon la MNT isolée, la mortalité à 5 ans peut atteindre jusqu'à 40 à 50 %.[3]

Ces patients, déjà altérés, vont devoir faire face à une infection potentiellement récidivante avec des rechutes, à des médicaments associés à des tolérances limitées. Leur qualité de vie est de ce fait fortement diminuée, à la fois de par l'infection mais aussi du fait de la toxicité des traitements.

Devant la complexité de la prise en charge, il est important d'aider les praticiens à la fois dans la prise en charge diagnostique, mais également et surtout thérapeutique, d'où l'intérêt d'un guide pratique utilisable au quotidien.[4]

Enfin, il est important qu'il existe pour la prise en charge de ces patients un vrai binôme en terme de travail, entre cliniciens et microbiologistes. Il ne faut pas hésiter non plus à se retourner vers des centres experts lorsque les décisions que ce soit de la mise en place d'un traitement ou de choix des molécules à utiliser sont difficiles.

Références bibliographiques

1. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto et al. A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney CG; Infectious Diseases Society of America.; American Thoracic Society.. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1; 44 Suppl 2:S27-72. ***2***. 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 Feb 15;175(4):367-416. ***3***. Mirsaeidi M, Machado RF, Garcia JG, Schraufnagel DE. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. PLoS One. 2014 Mar 14;9(3):e91879. doi: 10.1371/journal.pone.0091879. ***4***. Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: the top ten essentials. Respir Med. 2014 Mar; 108(3):417-25

MNT en 10 QUESTIONS

Pr Olivier LORTHOLARY
Centre d'Infectiologie Necker Pasteur,
Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

Dr Emilie CATHERINOT
Service de Pneumologie,
Hôpital Foch, Suresnes,

Dr Nicolas VEZIRIS
Service de Pneumologie,
CNR-MyRMA,
CHU Pitié-Salpétrière, Paris

1 Comment s'y retrouver parmi les différentes MNT ?

• Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ont une distribution relativement ubiquitaire, avec quelques variations géographiques [1]. A ce jour, plus de 150 espèces ont été identifiées *(www.bacterio.net)*, de croissance lente ou rapide selon le délai de croissance après repiquage au laboratoire (plus ou moins de 7 jours en milieu solide).

Il existe cependant une grande hétérogénéité de virulence au sein des MNT de sorte qu'un nombre restreint d'entre-elles est associé à la pathologie humaine (*tableau 1*).

• Les infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses sont les localisations les plus fréquentes des infections à MNT [2]. Les mycobactéries les plus fréquemment responsables d'infections respiratoires sont :

Parmi les MNT à croissance lente :

M. avium, M. intracellulare et M. chimaera qui forment le complexe aviaire (MAC)
M. kansasii
M. xenopi
et plus rarement M. szulgai, M. malmoense, M. simiae

Parmi les MNT à croissance rapide :

M. abscessus, M. bolletii et M. massiliense qui forment le complexe abscessus (MABSC)
et beaucoup plus rarement M. fortuitum et M. chelonae (confondu avec M. abscessus dans les études antérieures à 1992)

Tableau I. Mycobactéries non tuberculeuses et infections humaines	
Mycobacterium abscessus (sensu lato)	Pneumopathie Otite moyenne Abcès après injection Infection post-opératoire Infection disséminée
Mycobacterium avium (complexe)	Pneumopathie Pneumopathie d'hypersensibilité Atteinte ganglionnaire cervicale de l'enfant Infection disséminée Ténosynovite
Mycobacterium branderi	Pneumopathie
Mycobacterium celatum	Pneumopathie
Mycobacterium chelonae	Pneumopathie Infection cutanée Otite moyenne Infection de cathéter et péritonite sur cathéter de dialyse Infection post-opératoire Infection disséminée
Mycobacterium conspicuum	Infection disséminée
Mycobacterium fortuitum	Pneumopathie Infection post-opératoire Infection disséminée
Mycobacterium genavense	Infection disséminée
Mycobacterium haemophilum	Infection cutanée Infection disséminée Atteinte ganglionnaire
Mycobacterium heidelbergense	Atteinte ganglionnaire cervicale
Mycobacterium immunogenum	Pneumopathie d'hypersensibilité Infection cutanée Infection disséminée Ténosynovite Infection de cathéter
Mycobacterium interjectum	Pneumopathie Atteinte ganglionnaire cervicale Infection rénale
Mycobacterium intermedium	Pneumopathie

MNT en 10 QUESTIONS

Mycobacterium kansasii	Pneumopathie Infection cutanée Infection disséminée
Mycobacterium lentiflavum	Pneumopathie
Mycobacterium magdeburgensis	Pneumopathie Atteinte ganglionnaire
Mycobacterium malmoense	Pneumopathie Atteinte ganglionnaire cervicale Infection disséminée
Mycobacterium marinum	Infection cutanée Infection disséminée
Mycobacterium mucogenicum	Infection de cathéter et péritonite sur cathéter de dialyse
Mycobacterium scrofulaceum	Pneumopathie Atteinte ganglionnaire cervicale de l'enfant Infection cutanée Infection disséminée
Mycobacterium simiae	Pneumopathie Infection disséminée
Mycobacterium szulgai	Pneumopathie Infection cutanée Atteinte ganglionnaire Ostéomyélite Infection rénale Infection disséminée
Mycobacterium terrae (complexe)	Pneumopathie Ténosynovite Infection
Mycobacterium triplex	Infection disséminée
Mycobacterium tusciae	Atteinte ganglionnaire cervicale
Mycobacterium ulcerans	Infection cutanée
Mycobacterium xenopi	Pneumopathie Infection disséminée Infection osseuse post-opératoire

2 Quelle est l'histoire naturelle des infections à MNT ? Comment surviennent-elles ?

• Les MNT sont d'origine environnementale, mais l'origine précise de l'infection est souvent mal définie. Il n'y a pas, en règle générale, de transmission interhumaine, mais des données récentes chez des patients mucoviscidosiques pourraient remettre en question ce dogme [3].

• Les MNT ont un réservoir hydro-tellurique et sont fréquemment retrouvées dans le sol ou les sources d'eaux naturelles ou urbaines. Il est difficile de savoir si les hôtes intermédiaires (protozoaires dont les amibes, animaux) ont un rôle dans cette colonisation environnementale. Les MNT ont la capacité de former un biofilm sur les canalisations et de résister aux décontaminants organo-mercuriels, chlorés et au glutaraldéhyde [4] de sorte que l'infection pourrait se faire par micro-inhalation d'eau contaminée. Il a pu être mis en évidence pour une partie des patients ayant une infection pulmonaire à *MAC* et *M. kansasii* que l'isolat de leur plomberie domestique et leur isolat clinique étaient génétiquement reliés [4,5].

Cette capacité à faire du biofilm contribue probablement à leur pathogénicité chez l'homme. Il a été mis en évidence que *MABSC* poussent en formant des micro colonies similaires au biofilm des canalisations chez les patients atteints de mucoviscidose [6]. De plus, il est probable que l'infection des protozoaires dont les amibes par les MNT ait permis leur adaptation au système monocytaire-macrophagique humain dont les mécanismes de défense sont très proches [7].

• L'incidence des infections pulmonaires à MNT est en augmentation constante au cours des 30 dernières années quelle que soit la région du monde dans laquelle l'étude épidémiologique est réalisée. L'incidence varie selon les études entre 0,73 et 5,6 / 100 000 par an, les incidences les plus faibles étant celles des études les plus anciennes et considérées sous estimées [8]. Elle est plus importante que l'incidence de la tuberculose aux Etats-Unis (3/4 des isolats cliniques respiratoires).

Cette incidence augmente avec l'âge. Dans une étude épidémiologique exhaustive conduite en Oregon de 2007 à 2012 elle est de 0,8-1/100 000 chez les 0-49 ans *versus* 4,8-5,4/100 000 de 50 à 59 ans, 11,2/100 000 de 60 à 69 ans, 19,6 à 25,8/100 000 de 70 à 79 ans et de 28 à 30/100 000 chez les plus de 80 ans [9]. Du fait du caractère parfois chronique de l'infection, la prévalence est plus élevée, elle est estimée de 5,6 à 35/ 100 000 dans les diverses régions du monde, et chez les plus de 80 ans à 60/100 000 aux Etats-Unis [10].

• Les raisons de cette augmentation peuvent être multifactorielles : i) meilleure reconnaissance de la pathologie : ii) augmentation du nombre de patients à risque (comorbidités telles que infection par le VIH, transplantations d'organes, biothérapies notamment anti-TNF-α [11,12], vieillissement de la population) ; iii) modification du mode de vie (usage des douches, balnéothérapie, développement des réseaux d'eau urbains) [8].

3 Existe-t-il des variabilités de la symptomatologie en fonction des mycobactéries ? Y a t'il un profil type de patients MNT ou des facteurs prédisposants ?

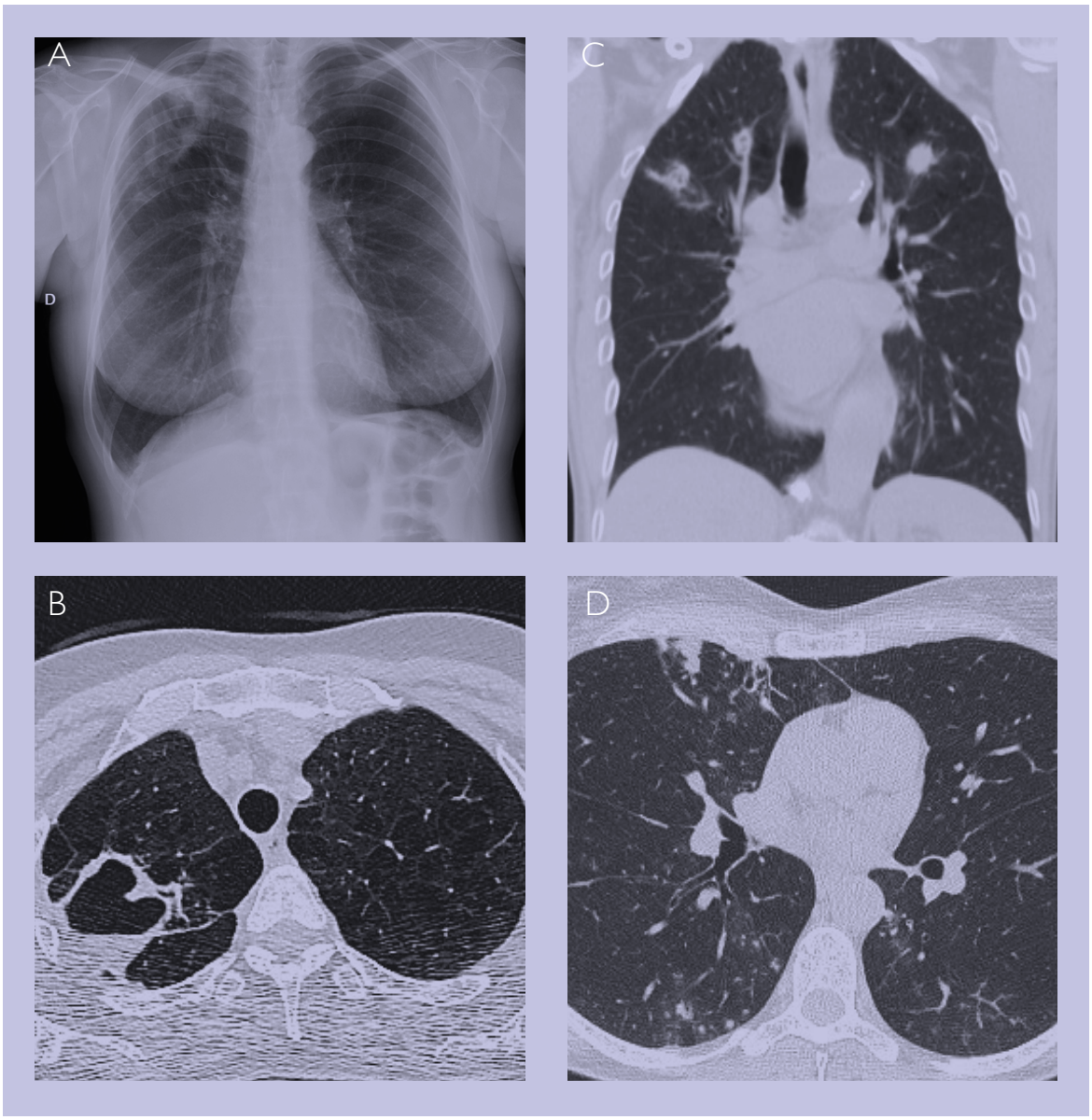
• Les tableaux clinico-radiologiques pulmonaires principaux sont :

- la **forme fibro-cavitaire des sommets** qui mime une tuberculose, souvent bacillifère *(figure 1A)* qui est la forme de présentation habituelle des infections à *M. kansasii, M. xenopi, M. szulgai*, *M. malmoense* et moins fréquemment *MAC.*
- la **forme nodules + bronchectasies**, qui est l'apanage des infections à *MAC* et à *MABSC (figure 1B)*.

Parfois le tableau est celui de **nodules multiples,** notamment dans les infections pulmonaires à *M. xenopi (figure 1C)*

Dans ces situations, les symptômes cliniques sont comparables. Ils associent au premier plan la toux (78-96%) productive dans 67 à 87% des cas. Les hémoptysies sont retrouvées chez 29 à 36%, la dyspnée chez 22 à 65%. Les signes généraux sont inconstants : fièvre chez 10 à 58%, sueurs nocturnes chez 10 à 54%, amaigrissement chez 26 à 43%.

L'asthénie, peu spécifique, est retrouvée chez plus de 80% des patients. [13-17]. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est long de plusieurs mois à parfois plusieurs années.



Photos Dr Emilie Catherinot, Hôpital Foch, Suresnes. ©2017

Figure 1. Différentes formes de présentation radiologique d'infections à MNT :

A : Opacité pulmonaire excavée apicale droite en rapport avec une infection pulmonaire à *M. xenopi,* contexte de BPCO avec emphysème

B : Aspect scannographique chez la même patiente

C : Nodules pulmonaires multiples secondaires à une infection pulmonaire à *M. xenopi,* chez une patiente ayant une BPCO post-tabagique

D : Infection pulmonaire à *M. avium* avec association de micronodules pulmonaires bronchiolaires multiples bilatéraux, bronchectasies et nodules au niveau du lobe moyen

• Une présentation rare (moins de 10% des cas) est la **forme nodulaire unique** posant le problème du diagnostic différentiel avec une lésion tumorale. Le patient est souvent asymptomatique et le diagnostic obtenu après biopsie ou résection chirurgicale du fait de la négativité des prélèvements bronchiques en microbiologie *(figure 1D)* [18]. *MAC* et *M. xenopi* sont le plus souvent isolés dans cette situation.

• Chez le patient immunodéprimé, la présentation peut être plus sévère et plus rapidement évolutive sous la forme d'un infiltrat diffus avec micronodules et consolidations.

MNT en 10 QUESTIONS

• Dans les séries anciennes (décennie 1990 et antérieures), les ¾ des patients présentaient un facteur favorisant pulmonaire. Rosenzweig et coll. ont retrouvé chez 100 patients consécutifs : BPCO 32%, tuberculose antérieure 28%, silicose 20%, cancer bronchique 3% [19]. L'existence de facteurs favorisants locaux est fréquente chez les patients présentant une forme cavitaire d'infection à *M. xenopi*, *MAC* et à un moindre degré à *M. kansasii* [15,20,21]. La protéinose alvéolaire est une pathologie plus rare également à risque augmenté d'infection à MNT [22].

• Les patients ayant une mucoviscidose sont particulièrement à risque d'infection pulmonaire à MNT avec une prévalence d'isolements respiratoires positifs de 6.6 à 13% [23,24]. Les patients ayant une dilatation des bronches (DDB) non-mucoviscidosique sont également à risque important, avec une difficulté dans le recueil des données de prévalence lié au fait que les mycobactéries elles-mêmes peuvent êtres à l'origine de bronchectasies. Dans la dyskinésie ciliaire primitive et dans une cohorte anglaise de DDB, la prévalence des prélèvements positifs à MNT a été retrouvée de 10%, comparable à celle décrite dans la mucoviscidose [5,25].

• Dans une étude cas-contrôle utilisant les données de système de santé danois [26], l'odd ratio ajusté (OR) d'infection pulmonaire à MNT était de 16,5 quelle que soit la pathologie respiratoire chronique avec d'importantes variations : OR ajusté 187.5 si DDB (avec l'éventuel facteur confondant de DDB liées à la MNT), 178.3 si tuberculose antérieure, 28.1 si insuffisance respiratoire chronique, 15.7 si BPCO, 9.8 si pneumoconiose, 7.8 si asthme. L'OR ajusté en cas d'utilisation active de corticoïde inhalé était de 29.1 soulignant la nécessité de limiter la prescription de corticoïdes inhalés dans les pathologies respiratoires chroniques.

• Les facteurs prédisposant généraux régulièrement rapportés dans les études sont l'alcoolisme, le diabète, une pathologie hépatique chronique sans que risque relatif lié à ces comorbidités ne soit connu. Les patients immunodéprimés du fait d'une infection VIH, d'un traitement immuno-suppresseur pour transplantation, connectivite, vascularite ou pathologie inflammatoire chronique, d'une hémopathie sont également à risque augmenté [22]. Le risque relatif est estimé à 5-10 chez les patients sous anti-TNF et notamment infliximab [11,12,22]. L'incidence des infections à MNT (toute localisation) après greffe de cellules souches hématopoïétique varie de 0.4% to 4.9%, ce qui correspond à un risque relatif de 50 à 600. Le risque après transplantation rénale est de 0.16% and 0.38%; 0.46%-2.3% après transplantation pulmonaire [27].

• Les patients adultes sans facteur prédisposant local ou général représentent maintenant une proportion importante des malades, 24 à 59% des infections pulmonaires à *MAC* [13]. Il s'agit habituellement de femmes d'âge médian de 60 ans ayant des caractéristiques morphologiques associées : habituellement minces et plutôt un peu plus grandes que la population contrôle, avec une fréquence anormale de *pectus excavatum*, de scoliose et/ou de prolapsus valvulaire mitral [14]. Ces 3 anomalies morphologiques sont reliées sur le plan génétique, ressemblant au phénotype marfanoïde sans qu'à ce jour une maladie monogénique n'ait été identifiée chez ces patientes.

4 Pourquoi le diagnostic est-il aussi compliqué ? Comment affirmer ou infirmer le diagnostic ?

• L'isolement d'une MNT dans les prélèvements respiratoires n'apporte pas la certitude d'une infection pulmonaire à MNT. En effet, étant donnée leur caractère environnemental, leur présence peut n'être liée qu'à une contamination du prélèvement. Certaines espèces sont quasiment exclusivement des contaminants. C'est le cas de *M. gordonae, M. terrae complexe, M. mucogenicum, M. nonchromogenicum.* A l'opposé, *M. kansasii, M. malmoense, M. szulgai* ont une signification pathologique plus importante. L'ATS *(American Thoracic Society)* a établi des recommandations d'expert de critères diagnostiques des infections à MNT (*tableau 2*). La pertinence de ces critères pour les mycobactéries rares n'est pas établie.

• Dans une large étude conduite en Corée sur 1548 prélèvements chez 794 patients, un diagnostic d'infection à MNT était retenu chez 195 (24%) [28]. Le ratio infection/prélèvement positif variait selon la MNT : *M. kansasii* (n=14): 50% ; MAC (n=219) : 43% (*M. avium* 52%, *M. intracellulare* 34%) ; *MABSC* (n= 141): 45% ; *M. chelonae* (n=25): 24% ; *M. fortuitum* (n= 217): 9,6% ; *M. gordonae* (n= 84): 0 ; *M. terrae complex* (n=48): 0.

Dans une étude néerlandaise, une infection pulmonaire était diagnostiquée chez 21% des patients positifs à *M. simiae* [29]. Chez les patients ne remplissant pas les critères diagnostiques parce qu'une seule expectoration est positive en culture, un suivi longitudinal est recommandé en répétant les expectorations à plusieurs reprises au cours des 12-24 mois suivant afin de différencier une véritable infection d'une contamination. En ce qui concerne la réévaluation de l'imagerie, il a été démontré que le score de bronchectasies s'aggravait après 12-24 mois chez la plupart des patients [30,31] mais une stabilité à 6 mois n'exclut pas le diagnostic du fait de la lenteur évolutive de l'infection.

• A l'opposé, la sensibilité des prélèvements pour la recherche de MNT n'est pas de 100% notamment dans les formes nodules + bronchectasies. Il arrive

fréquemment que les patients aient peu ou pas d'expectorations. En cas de suspicion d'infection et de négativité des expectorations, celles-ci doivent être répétées au cours du temps et/ou une fibroscopie réalisée. En effet, la sensibilité des expectorations dans les formes nodules/bronchectasies est estimée à environ 50% alors que celle des prélèvements endo-bronchiques est meilleure [13,32]. La culture de *M. xenopi* est assez fastidieuse et lente, nécessitant une culture de 3 mois, qui n'est pas pratiquée par tous les laboratoires, pour optimiser sa détection.

Tableau 2.
Critères bactériologiques pour le diagnostic d'une infection pulmonaire à mycobactérie non tuberculeuse chez le patient non immunodéprimé [2]

- Au moins 2 expectorations positives en culture à la même mycobactérie
- ou culture positive d'une aspiration bronchique ou lavage broncho-alvéolaire disponible
- ou un prélèvement tissulaire avec granulome ou montrant la présence de mycobactéries sur les colorations spéciales et positif en culture ***- ou prélèvement tissulaire avec granulome ou montrant la présence de mycobactéries sur les colorations spéciales et ou une ou plusieurs expectoration(s) ou aspiration bronchique positive(s) en culture***

5 Faut-il faire un antibiogramme systématique ?

- L'indication d'un antibiogramme varie en fonction de l'espèce identifiée.

▶ Pour *MAC*, en l'absence d'antécédent de traitement anti-mycobactérien ou de traitement au long cours par azithromycine à visée bronchique, l'antibiogramme est stéréotypé et la souche sensible aux macrolides (clarithromycine et azithromycine) qui sont les seuls antibiotiques avec l'amikacine pour lesquels un lien entre sensibilité *in vitro* et réponse *in vivo* ait été démontré. L'antibiogramme n'est donc recommandé qu'en cas d'antécédents de traitement comprenant un macrolide ou de traitement au long cours par azithromycine ou en cas d'échec du traitement afin de rechercher une résistance acquise à la clarithromycine et d'obtenir des données de sensibilité pour les autres antibiotiques (amikacine, linezolide, moxifloxacine, rifampicine et rifabutine).

▶ Pour *MABSC*, le profil de sensibilité aux macrolides diffère au sein du complexe en fonction de l'espèce en raison de la présence d'un gène *erm*

de résistance inductible aux macrolides qui peut être fonctionnel ou non. Il est donc essentiel de différencier les espèces au sein du complexe. Le gène *erm* de *M. massiliense* n'est pas fonctionnel du fait de la présence de 2 délétions [33,34]. Chez *M. abscessus sensu stricto* et *M. bolletii* ; il existe 2 variants (T28, le plus fréquent, *erm* fonctionnel et C28, minoritaire, *erm* non fonctionnel). Cette résistance inductible est détectée par une culture prolongée au delà de 14 jours en présence de l'antibiotique au laboratoire de référence (CNR *M. abscessus*). Les variants C28 de *M. abscessus sensu stricto* et *M. bolletii* et toutes les souches de *M. massiliense* sont sensibles aux macrolides. *MABSC* étant sensible à peu d'antibiotiques et le traitement difficile, un antibiogramme est également recommandé pour les autres molécules régulièrement actives: imipenem, cefoxitine, amikacine, tigécycline, linezolide, ciprofloxacine, moxifloxacine, doxycycline, trimethoprime sulfamethoxazole.

- Il est également recommandé de réaliser un antibiogramme pour *M. chelonae* et *M. fortuitum*.
- *M. kansasii* a comme *MAC* un antibiogramme stéréotypé (résistance au pyrazinamide) rendant inutile de le réaliser s'il ne s'agit pas d'un échec de traitement ou d'une rechute. La molécule clé du succès thérapeutique est la rifampicine. Les macrolides ont également une très bonne activité.
- Les antibiotiques qu'il est recommandé de tester pour *M. xenopi* sont rifampicine, clarithromycine, rifabutine, moxifloxacine, éthambutol [35].

6 Quel est le pronostic selon le type de MNT ? Ont-elles toutes la même gravité ?

• Alors que certains patients avec une atteinte de type nodules et bronchectasies liée à *MAC* ont peu de symptômes et une imagerie très lentement évolutive sans traitement sur plusieurs années, les formes fibro-cavitaires peuvent évoluer vers une atteinte parenchymateuse extensive avec insuffisance respiratoire et altération de l'état général aboutissant au décès du patient en 1 à 2 ans en cas d'échec du traitement [36].

Ces différences évolutives peuvent être reliées à l'hôte mais semblent également reliées à une hétérogénéité de virulence des souches au sein d'une même espèce, comme démontré pour *MABSC*. La détermination des marqueurs de virulence des MNT est encore du domaine de la recherche [3,37,38].

• D'autre part, il existe clairement une hétérogénéité de virulence entre espèces de mycobactéries. *M. kansasii* est à l'origine d'atteintes plus symptomatiques et plus rapidement évolutives. Il est en de même pour l'espèce rare *M. szulgai*. Les infections à *M. abscessus* ont un moins bon pronostic, probablement en

partie relié au fait que leur résistance intrinsèque à de nombreux antibiotiques conduisant à une situation d'échec fréquent du traitement.

Enfin, le pronostic des MNT est également le reflet du terrain sur lequel il survient. Ainsi, dans une revue de 136 infections pulmonaires à *M. xenopi* réalisée en France, la survie médiane était de 32 mois chez les patients traités [15]. Les facteurs de mauvais pronostic après analyse multivariée étaient une atteinte pulmonaire de type infiltrat diffus et une immunodépression.

• La mortalité attribuable aux infections à MNT chez le patient non immunodéprimé est mal déterminée. Dans une étude basée sur les certificats de décès aux Etats-Unis entre 1999 et 2010, une infection à MNT était la cause immédiate de 2990 décès *versus* 8159 de tuberculose, soit une mortalité moyenne ajustée à l'âge de 0,1/100 000 par an, en augmentation sur la période de suivi (280 décès annuels entre 2008 et 2010) [39]. La mortalité ajustée à l'âge était plus importante dans les états côtiers et/ou au climat humide. Des comorbidités respiratoires associées étaient fréquemment rapportées. Dans une étude Japonaise conduite entre 1970 et 2010, la mortalité attribuée aux MNT était en augmentation, de 0.128/ 100,000 en 1990 et 0.870/100,000 en 2010 (1300 décès en 2010, majoritairement chez des femmes) [40]. Le ratio standardisé de mortalité était augmenté dans les zones de climat chaud et humide comme aux Etats-Unis. La mortalité attribuable à 5 ans était de 4,2% parmi 309 patients pris en charge entre 2004 et 2006 dans leur hôpital (majorité de *MAC*).

7 Qu'est ce qui explique la fréquence élevée des récidives ? Comment les prévenir ?

• Malgré l'existence d'un certain nombre d'antibiotiques actifs comme décrit dans la question 5, les mycobactéries sont naturellement peu sensibles aux antibiotiques. Les niveaux de CMI observés pour les souches dites sensibles sont plus élevés que ceux observées pour une souche de *M. tuberculosis* sensible par exemple. Cette résistance naturelle aux antibiotiques résulte de plusieurs mécanismes qui peuvent être associés (imperméabilité du fait d'une paroi riche en cire, présence de pompes d'efflux, dégradation enzymatique, résistance inductible) [41].

• Les recommandations établies par l'ATS pour guider le traitement ont pour but d'optimiser le traitement de première ligne afin de diminuer le risque d'échec et de sélection de mutants résistants [2] en proposant la meilleure combinaison

d'antibiotiques (au moins 3) pour une durée prolongée. Malgré cela, les échecs et les rechutes sont fréquents, notamment pour *MAC* et les souches de *MABSC* résistantes aux macrolides. De plus, les infections concomitantes ou successives à plusieurs MNT ou plusieurs souches au sein d'une même espèce ne sont pas rares, traduisant la susceptibilité du patient à ce type d'infection [42,43]. Enfin, en cas d'absence de reconstitution immunitaire chez l'hôte, des rechutes itératives peuvent survenir et alors avec acquisition de divers mécanismes de résistance [47].

• Le traitement est compliqué et les antibiotiques utilisés posent d'assez fréquents problèmes de toxicité. Il est donc préférable que leur prise en charge soit faite par des cliniciens expérimentés dans cette pathologie et disposant d'un laboratoire de microbiologie adapté. Du fait des effets indésirables fréquents et de la fréquence non nulle des échecs et des rechutes de ce type d'infection, il est possible de proposer une abstention thérapeutique lorsque l'infection pulmonaire est peu symptomatique, peu évolutive et que le pronostic de l'infection à MNT est au deuxième plan du fait de l'âge extrême et/ou des comorbidités du patient.

- Le traitement standard des infections à *MAC* est basé sur l'utilisation d'un macrolide (clarithromycine ou azithromycine), clé du succès thérapeutique, qui ne doit jamais être utilisée en monothérapie, plus des molécules associées qui ont surtout pour but d'éviter l'émergence d'une résistance aux macrolides [une rifamycine (rifampicine en première intention du fait de sa meilleure tolérance chez des patients souvent âgés ou rifabutine) + éthambutol qui sont synergiques]. La durée recommandée de traitement est de 18 à 24 mois avec l'association triple, au moins 12 mois après négativation des cultures [2,44]. Un traitement intermittent (3 jours par semaine) peut être proposé dans les formes nodules + bronchectasies. Une association initiale à un aminoside 3 jours par semaine les 3 premiers mois est recommandée dans les formes fibro-cavitaires étendues [2]. Une bithérapie est associée à un risque plus élevé d'échec et d'apparition d'une résistance aux macrolides [2,45].
- Le traitement standard des infections à *M. kansasii* est plus simple et les rechutes rares. La durée recommandée est de 12 mois après négativation des cultures d'une association de rifampicine, isoniazide et éthambutol [2].
- La stratégie de traitement des infections à *MABSC* est individuelle, basée sur la sensibilité *in vitro* de la souche, la tolérance des traitements, la possibilité éventuelle d'une chirurgie associée en cas de résistance inductible aux macrolides. La durée de traitement est de plusieurs mois. En cas de sensibilité aux macrolides, ils sont associés d'emblée à 2 antibiotiques intraveineux pendant 2 à 4 mois minimum incluant amikacine, imipenem et/ou tigecycline relayés selon la sensibilité *in vitro* par linezolide, clofazimine, amikacine inhalée, fluoroquinolone. La cefoxitine est une alternative à l'imipenem en cas de problème de tolérance. La tigecycline pose malheureusement la difficulté d'une mauvaise tolérance digestive (nausées, vomissements) qui est un obstacle fréquent aux traitements prolongés. L'intérêt des macrolides n'est pas démontré en cas de résistance

inductible. Dans cette situation, le succès thérapeutique est inférieur à 50%. Le traitement parentéral peut-être plus prolongé en essayant de maintenir une association de 3 molécules actives parmi celles citées plus haut [2,44].

- Le traitement optimal de *M. xenopi* est mal codifié. Les schémas thérapeutiques les plus courants actuellement sont l'association rifampicine et éthambutol à clarithromycine ou moxifloxacine (recommandations ATS [2]). Dans une étude française rétrospective ayant inclus 136 patients, un traitement incluant une rifamycine était associé à une meilleure survie après une analyse multivariée [15].

• Une chirurgie associée doit être discuté en cas d'infection à *MAC* ou *MABSC* résistante aux macrolides et au cas par cas dans les autres situations en cas d'échec du traitement médical lorsque l'atteinte pulmonaire est localisée ou prédomine dans un territoire, associée à une antibiothérapie pré et post-opératoire [44].

8 Comment assurer le suivi clinico-radiologique du patient ?

• Du fait des difficultés de traitement soulignées plus haut (échecs fréquents, peu d'options thérapeutiques, traitement lourd, grevé d'effets secondaires fréquents), le suivi va avoir plusieurs objectifs :

- motiver le patient à poursuivre le traitement en lui assurant un soutien médical et évaluer la tolérance du traitement pour des aménagements éventuels.
- évaluer la réponse au traitement : clinique sur la symptomatologie et l'imagerie, microbiologique sur les données de culture des expectorations répétées et/ou des prélèvements endobronchiques.

• La réponse au traitement est assez lente que ce soit en imagerie ou sur le plan microbiologique. L'échec microbiologique est défini par la persistance de mycobactéries en culture à 6 mois de traitement. Il est donc recommandé de réaliser des expectorations de contrôle tous les 1 à 2 mois pendant la durée du traitement. Chez les patients qui ne peuvent pas produire d'expectorations, il est logique de contrôler la fibroscopie à 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration significative du scanner thoracique. Le scanner thoracique est habituellement contrôlé tous les 6 mois. La radiographie de thorax est utile pour le suivi surtout en cas de forme cavitaire.

• En cas d'échec à 6 mois ou de rechute, un traitement de deuxième ligne est proposé [36,44]. Une prise en charge spécialisée par des médecins experts ou en concertation avec le *CNR (Centre National de Référence de la résistance aux antibiotiques)* est utile pour ces situations difficiles au cours desquelles les chances d'éradication microbienne sont plus faibles.

9 Que dire au patient présentant une infection à MNT ? Y a t'il un risque de contamination de son entourage ?

• Il faut expliquer au patient que le succès du traitement n'est pas systématique, que celui-ci est plus élevé pour un traitement de 1ère ligne (environ 80%) que lors du traitement d'une rechute et que les options thérapeutiques sont limitées. Les conséquences pour le patient sont l'acceptation d'un certain niveau d'effets secondaires et la nécessité d'une bonne observance thérapeutique.

• Comme détaillé dans la question 2, le réservoir des MNT est environnemental, l'exposition ubiquitaire. Une contamination interhumaine comme facteur de risque d'infection n'est à ce jour démontré que pour *MABSC* dans le contexte particulier de la mucoviscidose. Il n'y a donc aucune raison que le patient adopte des mesures de protection respiratoire vis-à-vis de son entourage.

• La survenue d'une infection à MNT reflétant une susceptibilité du patient à ce type de pathogène, les activités à risque d'inhalation de gouttelettes d'eau contaminées (hammam, balnéothérapie, jacuzzi) peuvent être déconseillées aux patients à risque. Il n'y a pas cependant pas d'études qui répondent à cette question comme à d'autres non résolues : Contamination par la consommation d'eau du robinet ? Rôle préventif d'une intervention sur le réseau d'eau domestique ? Une température d'eau chaude inférieure à 50°C *versus* supérieure à 55°C a été montrée associée à un plus grand risque de contamination du réseau d'eau domestique alors que le nettoyage régulier du pommeau de douche par la javel est inefficace [4,5,46].

10 Sur le plan sanitaire : que recommander pour remédier au problème posé par les sources de contamination ?

• Les infections à MNT peuvent parfois être secondaires à l'inoculation d'eau ou de matériel contaminé. La plupart des épidémies rapportées ont impliqué les *MCR*, notamment *M. fortuitum* et *MABSC* en chirurgie cardiaque, chirurgie plastique et esthétique, chirurgie orthopédique, après injection, chirurgie laser de la cornée, contamination des bains de dialyse, sur des cathéters centraux, facilitées par la résistance des MNT aux désinfectants organo-mercuriels, chlorés, formaldéhyde à 2% et glutaraldéhyde [4].

MNT en 10 QUESTIONS

• Leur prévention repose sur l'utilisation d'eau ou de sérum physiologique stérile à usage unique pour les procédures de soins avec injection ou aérosols. Tout matériel utilisé pour des techniques chirurgicales ou en milieu stérile doit faire l'objet d'une procédure de stérilisation contrôlée, notamment par chaleur humide (auto-clavage) ou par un processus de désinfection de haut niveau qui doit toujours comporter un rinçage à l'eau stérile (*circulaire DGS/DH n°672 du 20 octobre 1997*).

Références bibliographiques :

1. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604-1613.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2007;175(4):367-416.
3. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science (New York, N.Y.).* 2016;354(6313):751-757.
4. Falkinham JO, 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clinics in chest medicine.* 2015;36(1):35-41.
5. Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: the top ten essentials. *Respir Med.* 2014;108(3):417-425.
6. Faria S, Joao I, Jordao L. General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *Journal of pathogens.* 2015;2015:809014.
7. Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO, 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clinical microbiology reviews.* 2004;17(1):98-106.
8. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2014;18(11):1370-1377.
9. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012. *Annals of the American Thoracic Society.* 2015;12(5):642-647.
10. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012;185(8):881-886.
11. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerging infectious diseases.* 2009;15(10):1556-1561.
12. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(4):616-623.
13. 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):1033-1040.
14. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178(10):1066-1074.
15. Andrejak C, Lescure FX, Pukenyte E, et al. Mycobacterium xenopi pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax.* 2009;64(4):291-296.
16. Kennedy TP, Weber DJ. Nontuberculous mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1994;149(6):1654-1658.
17. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ, Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *The American review of respiratory disease.* 1993;147(5):1271-1278.
18. Hong SJ, Kim TJ, Lee JH, Park JS. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease mimicking lung cancer: Clinicoradiologic features and diagnostic implications. *Medicine.* 2016;95(26):e3978.
19. Rosenzweig DY. Pulmonary mycobacterial infections due to Mycobacterium intracellulare-avium complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. *Chest.* 1979;75(2):115-119.
20. Lortholary O, Deniel F, Boudon P, et al. Mycobacterium kansasii infection in a Paris suburb: comparison of disease presentation and outcome according to human immunodeficiency virus status. Groupe dEtude Des Mycobacteries de la Seine-Saint-Denis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 1999;3(1):68-73.

21. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1211-1215.

22. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine.* 2013;34(1):110-123.

23. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;167(6):828-834.

24. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in france. *Journal of clinical microbiology.* 2009;47(12):4124-4128.

25. Fowler SJ, French J, Screaton NJ, et al. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: Prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J.* 2006;28(6):1204-1210.

26. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013;68(3):256-262.

27. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2004;38(10):1428-1439.

28. Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest.* 2006;129(2):341-348.

29. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of Mycobacterium simiae in pulmonary samples. *Eur Respir J.* 2008;31(1):106-109.

30. Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, Yamamoto H, Honda T, Sone S. Markers indicating deterioration of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare infection. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;160(6):1851-1855.

31. Obayashi Y, Fujita J, Suemitsu I, Kamei T, Nii M, Takahara J. Successive follow-up of chest computed tomography in patients with Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Respir Med.* 1999;93(1):11-15.

32. Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1997;155(6):2041-2046.

33. Koh WJ, Jeon K, Lee NY, et al. Clinical significance of differentiation of Mycobacterium massiliense from Mycobacterium abscessus. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(3):405-410.

34. Stout JE, Floto RA. Treatment of Mycobacterium abscessus: all macrolides are equal, but perhaps some are more equal than others. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2012;186(9):822-823.

35. van Ingen J, Kuijper EJ. Drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Future microbiology.* 2014;9(9):1095-1110.

36. Griffith DE, Aksamit TR. Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Current opinion in infectious diseases.* 2012;25(2):218-227.

37. Shin SJ, Choi GE, Cho SN, et al. Mycobacterial genotypes are associated with clinical manifestation and progression of lung disease caused by Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013;57(1):32-39.

38. Catherinot E, Clarissou J, Etienne G, et al. Hypervirulence of a rough variant of the Mycobacterium abscessus type strain. *Infection and immunity.* 2007;75(2):1055-1058.

39. Mirsaeidi M, Machado RF, Garcia JG, Schraufnagel DE. Nontuberculous mycobacterial disease mortality in the United States, 1999-2010: a population-based comparative study. *PloS one.* 2014;9(3):e91879.

40. Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Annals of the American Thoracic Society.* 2014;11(1):1-8.

41. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy.* 2012;15(3):149-161.

42. Wallace RJ, Jr., Zhang Y, Brown BA, et al. Polyclonal Mycobacterium avium complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;158(4):1235-1244.

43. Lim HJ, Park CM, Park YS, et al. Isolation of multiple nontuberculous mycobacteria species in the same patients. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2011;15(11):e795-798.

44. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 2016;79(2):74-84.

45. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1999;28(5):1080-1085.

46. Falkinham JO, 3rd. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. *Emerging infectious diseases.* 2011;17(3):419-424.

47. Mechaï F, Veziris N, Aoun O, Bille E, Lecuit M, Brossier F, Viard JP, Lortholary O. In vivo selection of a multidrug-resistant Mycobacterium avium isolate in a patient with AIDS. Int J Tuberc Lung Dis. 2013 Jan;17(1):141-2

• L'incidence des maladies pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) est en augmentation. Plus de 150 espèces de MNT ont été cataloguées.

• Le diagnostic de MNT nécessite la présence d'une constellation clinique radiologique et microbiologique. Les symptômes liés à la maladie pulmonaire aux MNT sont souvent non spécifiques et dépendent de la maladie pulmonaire sous-jacente. Les patients plus particulièrement à risque sont des malades avec des maladies respiratoires chroniques. Selon les guidelines ATS, le diagnostic de maladie pulmonaire aux MNT peut être retenu en présence des symptômes associés à une imagerie compatible, ayant en plus exclu un autre diagnostic (néoplasie, tuberculose ou atteinte fongique), et en présence des critères microbiologiques et histo-pathologiques

• Compte tenu de l'augmentation des patients « à risque », la prise en charge des infections à MNT est un véritable enjeu. Sans qu'il soit systématique, le traitement systémique des MNT est long et nécessite la combinaison de multiples antibiotiques.

Les récidives et les réinfections ne sont pas rares. La compréhension est incomplète sur beaucoup d'aspects de la maladie à MNT et davantage de recherches sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes de défense de l'hôte et les facteurs déterminants de l'évolution vers la maladie pour pouvoir agir avec de nouvelles thérapies et/ou trouver les associations thérapeutiques optimales.

• Conçu de façon pragmatique, ce numéro InSight en Pneumologie se propose, sous la forme de 10 questions-réponses, de développer la pratique diagnostique et clinique des professionnels médecins et soignants confrontés à la prise en charge de patients MNT.

InSight MNT / Fevrier 2017

COLLECTION
INSIGHT MEDICAL

EDITIONS HELP MEDICAL

ISBN : 978-2-915485-46-2