

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 75

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Clémence LEGENDRE

Née le 12/05/1998 à Mont-Saint-Aignan (76)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 OCTOBRE 2024

**Suivi épidémiologique des infections pulmonaires à mycobactéries
non tuberculeuses au CHU de Tours entre 2015 et 2023**

JURY

Président : **Pr Philippe LANOTTE**, PU-PH, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène-Hospitalière, CHU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours

Membres : **Pr Sylvain MARCHAND-ADAM**, PU-PH, Service de Pneumologie, CHU de Tours et Faculté de Médecine de Tours

Dr Cécile LE BRUN, PH, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène Hospitalière, CHU de Tours

Dr Coralie LEMAIRE, Assistante Hospitalière, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène Hospitalière, CHU de Tours

Dr Aurélie GUILLOUZOUIC, PH, Service de Bactériologie, CHU de Nantes

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 18/10/2024

L'étudiant

LEGENDRE Clémence

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

À mon jury :

Au **Professeur Lanotte**, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée et l'honneur que vous me faites de présider le jury. J'ai beaucoup apprécié nos échanges sur ce travail, vos conseils et votre bienveillance. Le travail à vos côtés et la transmission de vos connaissances m'ont permis de grandir intellectuellement.

Au **Professeur Marchand-Adam**, je vous remercie pour votre investissement et votre aide quant à la relecture de toutes les radiographies pulmonaires des patients. Votre expertise médicale a été très pertinente sur ce sujet.

Au **Docteur Le Brun**, je tiens à te remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour tous les conseils que tu m'as apporté. Ta rigueur et tes très nombreuses connaissances m'ont permis de progresser.

Au **Docteur Lemaire**, je te remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler ensemble, mais j'ai l'intime conviction que ton savoir et ta gentillesse sont innombrables.

Au **Docteur Guillouzouic**, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'accorder de votre temps ainsi que de votre expertise.

Au service de Bactériologie :

Au **Professeur Mereghetti**, je vous remercie pour m'avoir permis de réaliser ma thèse en Bactériologie, votre pédagogie, votre bonne humeur et votre sens de l'humour.

À tous **les biologistes et techniciens** qui m'ont formé pendant mon semestre et qui ont contribué à mon évolution professionnelle.

À **Nono**, cette secrétaire si bienveillante et touchante. Toujours un petit mot doux et attendrissant pour redonner le sourire.

À **Natacha, Thomas et Christelle**, qui m'ont permis de découvrir les secteurs spécialisés de la Bactériologie, notamment les Mycobactéries et la biologie moléculaire, avec engouement et savoir-faire.

À **Marylou** particulièrement, mon petit soleil du laboratoire, une oreille amicale sur laquelle on peut compter dans le travail mais aussi dans les fous rires et la bonne humeur.

À mes amis :

À **Caroline et Leila**, les copines qu'on rencontre fortuitement au détour d'un stage ou d'un Blablacar et qui deviennent essentielles aux sorties shopping, restaurants et aux discussions interminables.

À **mes co-internes : Jul, Carla, Capu, Lélé et Nico** avec qui j'ai partagé pleins de bons moments et de fous rires.

À **Tutur**, ma plus belle rencontre à Tours et à la fois mon binôme du labo, merci pour ta gentillesse, ton humour et ton soutien infailible. Tu as su être ma deuxième épaule dans les moments les plus difficiles au travail mais aussi mon meilleur co-interne dans la bêtise.

À **mes pharmaciens préférés : Nono, Aude, Paul, Guigui et Clairette**, merci d'être là malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui.

À **Mimi, Agnou, Vanvan et Peyotte** : mes meilleurs amis depuis le collège et lycée. Les amis d'une vie avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie.

À ma famille :

À **mon parrain Cyril et ma marraine Céline, tata Catherine et tonton Christian**, merci d'avoir toujours été présent pour moi, d'avoir contribué à mon éducation et à mon bien-être pour me permettre de devenir la femme que je suis aujourd'hui.

À **mes beaux-parents, Annick et Antoine**, pour leur accueil. Vous êtes ma deuxième famille.

À **mes grands-parents, Nicole, Alberte et Gérard**, merci pour votre attention. Il est fini le temps des goutés après l'école mais les souvenirs restent uniques et gravés. Ils manquent tout de même à la sortie du travail.

À **mon frère, Loïc**, malgré nos 8 ans d'écarts, tu m'impressionnes par l'homme que tu deviens et je te remercie de me soutenir à chaque instant.

À **mes parents, Géraldine et David**, qui ont toujours cru en moi. Je n'ai pas assez de mots pour vous remercier pour votre soutien, votre amour et votre générosité dans les instants de doutes, et tous les moments merveilleux partagés en famille. Vous êtes des modèles de réussite à mes yeux par votre ambition et votre goût du travail.

À **Thomas**, mon binôme de vie depuis 7 ans, je te remercie pour ton soutien irremplaçable dont tu as su faire preuve et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. J'espère à mon tour te soutenir aussi bien que tu as pu le faire même dans nos périples les plus fous.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ATS : *American Thoracic Society*
- BAAR : Bacilles Acido-Alcool-Résistants
- BMD : *Broth Microdilution*
- BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
- BTS : *British Thoracic Society*
- CASFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
- CH : Centre Hospitalier
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- DDB : Dilatation Des Bronches
- DPP : Dossier Patient Partagé
- EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire
- ERS : *European Respiratory Society*
- ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*
- EUCAST : *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*
- GHT : Groupement Hospitalier de Territoire
- IDSA : *Infectious Diseases Society of America*
- IPP : Identifiant Permanent Patient
- MALDI-TOF : *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight*
- MGIT : *Mycobacterium Growth Indicator Tube*
- MNT : Mycobactéries Non Tuberculeuses
- NTM-PD: *Non Tuberculous Mycobacteria-Pulmonary Disease*
- RGM : *Rapidly Growing Mycobacteria*
- SGM : *Slowly Growing Mycobacteria*
- TDM : Tomodensitométrie de haute résolution

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction	1
II.	Matériels et Méthodes	9
1.	Type et lieu de l'étude	9
2.	Population de l'étude	9
3.	Source et recueil des données	9
4.	Modalités d'isolement des mycobactéries au laboratoire	10
5.	Classification de la population d'étude	13
6.	Saisie des données des patients.....	13
7.	Aspects éthiques	16
8.	Analyses statistiques	16
III.	Résultats	17
1.	Résultats généraux.....	17
1.1.	Prélèvements respiratoires positifs.....	17
1.2.	Diagramme de flux des prélèvements et des patients étudiés	19
1.3.	Répartition des espèces de MNT chez les patients ayant des prélèvements respiratoires considérés comme contaminés	21
1.4.	Répartition des espèces de MNT chez les patients colonisés	22
1.5.	Répartition des espèces de MNT chez les patients infectés.....	23
2.	Résultats au sein des patients atteints d'une NTM-PD	24
2.1.	Caractéristiques démographiques et principales comorbidités des patients	24
2.2.	Positivité de l'examen direct et formes radiologiques des patients	25
2.3.	Principaux signes cliniques des patients	27
2.4.	Traitements médicamenteux instaurés en première ligne.....	28
2.5.	Durée totale de l'antibiothérapie	31
2.6.	Effets indésirables liés aux traitements médicamenteux	31
2.7.	Évolution et survie des patients	33
IV.	Discussion	36
V.	Conclusion.....	45
VI.	Bibliographie.....	46
VII.	Annexes	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques ATS/IDSA 2020 d'une maladie pulmonaire à MNT (NTM-PD)	5
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et principales comorbidités des patients atteints d'une NTM-PD.....	24
Tableau 3 : Formes radiologiques et positivité de l'examen direct selon l'espèce de MNT	26

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre phylogénétique issue de la comparaison des séquences génétiques du gène de l'ARNr 16S, incluant les espèces représentatives du genre *Mycobacterium* (Tortoli 2014). 2

Figure 2 : Scanner thoracique d'un patient atteint d'une maladie cavitaire destructrice à MAC (Prendki *et al*, 2008)..... 6

Figure 3 : Scanner thoracique d'un patient atteint de bronchectasies fibro-nodulaires liées à une infection à *M. avium* (Prendki *et al*, 2008)..... 6

Figure 4 : MNT observées au microscope optique après coloration de Ziehl-Neelsen (laboratoire de Bactériologie de Tours)..... 11

Figure 5 : Évolution globale du nombre total de prélèvements respiratoires positifs (courbe jaune), par patient (courbe grise) puis par patient traité (courbe orange) par rapport au nombre total de prélèvements envoyés au laboratoire de mycobactérie au cours de la période 2015-2023 (histogramme en bleu) 17

Figure 6 : Évolution du type de prélèvements respiratoires positifs au cours du temps (2015-2023) 18

Figure 7 : Diagramme de flux des prélèvements et des patients étudiés 20

Figure 8 : Répartition des espèces de MNT chez les patients dont les prélèvements respiratoires ont été considérés comme contaminés 21

Figure 9 : Répartition des espèces de MNT chez les patients colonisés 22

Figure 10 : Répartition des espèces de MNT chez les patients infectés..... 23

Figure 11 : Principaux symptômes cliniques au moment du diagnostic 28

Figure 12 : Répartition des différents traitements antibiotiques reçus chez les patients atteints d'une NTM-PD..... 29

Figure 13 : Traitements médicamenteux les plus prescrits selon l'espèce de MNT identifiée au sein du complexe MAC..... 30

Figure 14 : Répartition du type et du nombre d'effets indésirables liés au traitement antibiotique..... 32

Figure 15 : Courbe de survie de Kaplan Meier chez les patients atteints d'une NTM-PD (courbe noire) et l'intervalle de confiance à 95% (courbes rouges)..... 35

I. Introduction

Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). Du fait de leur paroi cellulaire riche en acides mycoliques, les mycobactéries résistent à l'action décolorante des acides et de l'alcool d'où leur nom. Ce sont des bactéries aérobies strictes et immobiles à croissance lente. Elles peuvent être classées en quatre grands groupes : les mycobactéries du complexe *tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. bovis BCG*...) responsables de la tuberculose ; *M. leprae* responsable de la lèpre ; *M. ulcerans* responsable de l'ulcère de Buruli ayant une physiopathologie et une prise en charge spécifique ; et les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) dites atypiques (Johansen, Herrmann, et Kremer 2020; Fedrizzi *et al.* 2017; Tortoli 2014).

Découvertes dans les années 1950, les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des bactéries non pathogènes strictes de l'homme et ubiquitaires de l'environnement. Elles ont un réservoir hydrotellurique et sont très souvent retrouvées dans le sol, les poussières et les sources d'eaux naturelles ou urbaines (robinets, douches, centres aquatiques tel que les spas, les piscines) (Prendki *et al.* 2008). Un haut niveau d'humidité est associé à une augmentation du risque de contamination et d'infection (Kumar *et al.* 2024) . Les MNT ont la capacité de former un biofilm dans les canalisations et de résister aux décontaminants organo-mercuriels, chlorés et au glutaraldéhyde de sorte que l'infection pourrait se faire par micro-inhalation d'eau contaminée. La transmission interhumaine n'est pas reconnue à l'heure actuelle même si elle a pu être prouvée dans de rares cas notamment chez les patients atteints de la mucoviscidose (Wassilew *et al.* 2016; Gopalaswamy *et al.* 2020).

Plus de 200 espèces de MNT sont décrites à ce jour, et peuvent être classées en arbre phylogénétique selon la comparaison des séquences génétiques du gène de l'ARNr 16S (Figure 1) (Tortoli 2014). En effet, une région particulière, correspondant à l'hélice 18 de la structure secondaire de l'ARNr 16S, est le site d'une signature génétique.

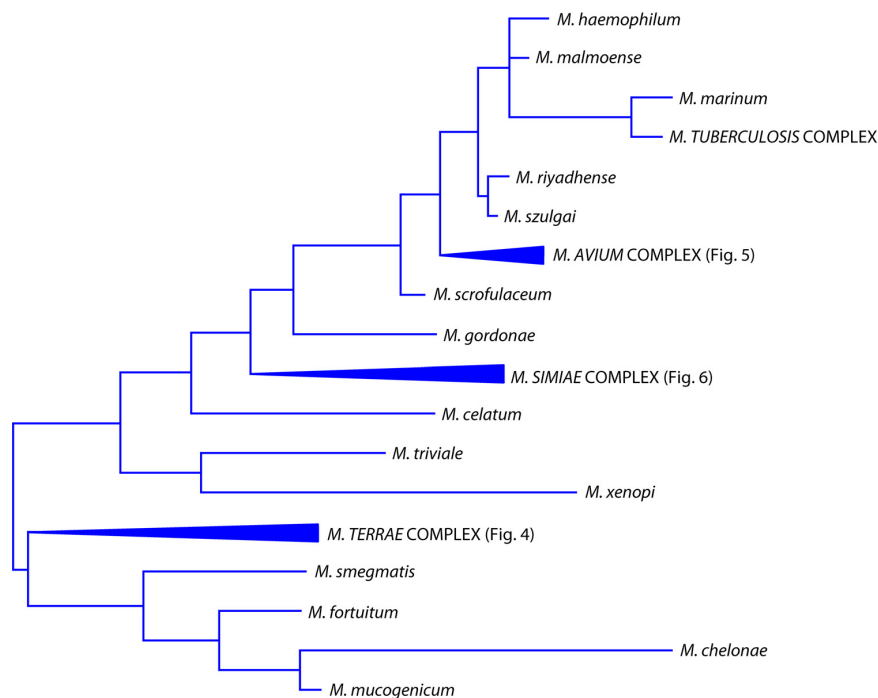


Figure 1 : Arbre phylogénétique issue de la comparaison des séquences génétiques du gène de l'ARNr 16S, incluant les espèces représentatives du genre *Mycobacterium* (Tortoli 2014)

Il convient de différencier les MNT dites à croissance lente mettant sept jours ou plus à pousser sur milieu solide contre moins de sept jours pour les MNT dites à croissance rapide (Lange *et al.* 2022). Parmi les mycobactéries à croissance lente, les principales appartiennent au complexe MAC (*M. avium complex* – composé principalement des espèces *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*), *M. xenopi* et *M. kansasii*.

M. abscessus complex, *M. chelonae* et *M. fortuitum complex* sont quant à elles les MNT à croissance rapide les plus connues.

Les MNT peuvent être responsables d'infections cutanées, osseuses, ganglionnaires, d'infections disséminées mais surtout d'infections pulmonaires. Ces dernières représentent la localisation la plus fréquente des infections à MNT (80-90%) (Wassilew *et al.* 2016; S. Sharma et Upadhyay 2020; Koh 2017). Les MNT peuvent coloniser l'appareil respiratoire sans envahir les tissus pulmonaires : on parle ainsi d'infection indolente devant amener à suivre le patient plusieurs années afin de détecter toute évolution vers la maladie.

L'incidence des infections pulmonaires à MNT est en augmentation continue depuis ces dernières années partout dans le monde (Kumar *et al.* 2024; Wassilew *et al.* 2016; Lopes *et al.* 2022; Johansen, Herrmann, et Kremer 2020; Daley *et al.* 2020), d'une part grâce à une meilleure identification du pathogène par les techniques récentes et d'autre part, suite au nombre croissant de patients atteints de comorbidités et surtout du vieillissement de la population. Cette incidence varie selon les études entre 0,73 et 5,6/100 000 habitants par an. Elle augmente avec l'âge et touche davantage les hommes âgés de plus de 60 ans (Lopes *et al.* 2022).

En effet, toutes les pathologies pulmonaires sous-jacentes (cancer pulmonaire, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), asthme, antécédents de tuberculose pulmonaire, Dilatation Des Bronches (DDB), mucoviscidose...) constituent des facteurs de risque majeurs de développer une maladie pulmonaire à MNT (Non Tuberculous Mycobacteria - Pulmonary Disease (NTM-PD)) (Piersimoni et Scarparo 2008; S. Sharma et Upadhyay 2020; Prendki *et al.* 2008; Gopalaswamy *et al.* 2020). Parmi les principaux autres facteurs prédisposants, on retrouve l'alcoolisme, le tabagisme, le diabète, l'immunodépression liée aux cancers, aux transplantations, aux traitements immunosuppresseurs ou aux infections par le Virus de l'Immunodéficience Humaine VIH et les maladies auto-immunes. Certaines anomalies de la paroi thoracique ou de la colonne vertébrale, le prolapsus de la valve mitrale ont également été cités comme étant à risque (Kumar *et al.* 2024). Il est important de souligner que les NTM-PD sont des pathologies émergentes à la fois du sujet immunocompétent et du sujet immunodéprimé. De plus, des études récentes montrent que beaucoup de sujets infectés n'avaient aucun facteur de risque prédisposant (Kumar *et al.* 2024; Wassilew *et al.* 2016) soulevant ainsi un problème plus large de santé publique.

Les MNT peuvent également être responsables d'infections liées aux soins tout comme le met en lumière le scandale de la Clinique du sport en 1997 avec des cas de spondylodiscites nosocomiales à *M. xenopi* suite à la contamination du circuit d'eau potable de l'établissement et les mauvaises pratiques de stérilisation des instruments chirurgicaux. Les modes de vie ont fortement évolué ces dernières années favorisant ainsi l'exposition aux MNT (usage quotidien des douches, balnéothérapie, cures thermales) auquel s'ajoute une diminution de l'incidence de la tuberculose pulmonaire dans les pays avec un niveau socio-économique élevé laissant

place ainsi au diagnostic des autres mycobactéries. Les MNT sont donc des pathogènes émergents à prendre en considération.

Il existe également une très grande hétérogénéité de virulence au sein des MNT. La présence des MNT dans les prélèvements respiratoires peut faire suite à une contamination, peut refléter une colonisation/un portage asymptomatique, ou peut correspondre à une situation pathologique. Une contamination est évoquée lorsque le patient ne présente pas de signes cliniques ni radiologiques évocateurs d'une infection, qu'un seul prélèvement peu profond sur plusieurs revient positif en culture et que l'espèce identifiée, saprophyte opportuniste de l'environnement, est considérée comme peu pathogène dans la littérature. Une colonisation quant à elle est évoquée lorsque plusieurs prélèvements reviennent positifs en culture à la même mycobactérie mais que le patient est peu ou asymptomatique et qu'aucun traitement médicamenteux ou chirurgicale n'est initié en raison d'une balance bénéfices/risques du traitement limitée et compte tenu des comorbidités du patient.

Les critères diagnostiques de l'*American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) 2020 permettent de mieux définir les patients atteints d'une véritable maladie pulmonaire (NTM-PD). Le diagnostic de maladie pulmonaire à MNT est établi sur des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques (Tableau 1) (Daley *et al.* 2020).

Tableau 1 : Critères diagnostiques ATS/IDSA 2020 d'une maladie pulmonaire à MNT (NTM-PD)

CRITÈRES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES	CRITÈRES MICROBIOLOGIQUES
• Symptômes pulmonaires et systémiques • Images radiologiques cohérentes avec une MNT (infiltrat, nodule, bronchectasie, lésion excavée ou lésions multiples) obtenues par radiographie thoracique ou tomodensitométrie haute résolution • Exclusion des autres diagnostics	• Au moins 2 expectorations positives en culture à la même mycobactérie distantes d'au moins 7 à 15 jours • OU 1 culture positive sur au moins 1 LBA ou 1 aspiration bronchique • OU 1 biopsie pulmonaire positive en culture avec histologie en faveur (inflammation granulomateuse ou granulome) • OU 1 biopsie NON pulmonaire positive en culture avec histologie en faveur (inflammation granulomateuse ou granulome) ET 1 ou plusieurs expectorations ou aspirations bronchiques positives en culture

L'association d'au moins un critère clinique, un critère radiologique et un critère microbiologique est nécessaire pour confirmer une infection pulmonaire à MNT (NTM-PD).

Les critères cliniques classiquement retrouvés sont non spécifiques, inconstants et généraux. Ils correspondent à une altération de l'état général (syndrome associant anorexie, asthénie, amaigrissement), fièvre, sueurs nocturnes auxquels s'ajoutent des signes respiratoires : toux, hémoptysies, dyspnée, essoufflement, sécrétions purulentes. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de la pathologie est souvent très long allant de plusieurs mois à plusieurs années. La présentation clinique ressemble fortement à une tuberculose pulmonaire ou un cancer pulmonaire et à ce titre peut constituer un diagnostic d'exclusion mais la principale différence s'établit sur la persistance dans la durée des symptômes. Chez le patient immunodéprimé, la présentation peut être sévère d'emblée et rapidement évolutive.

Les images radiologiques permettent à leur tour d'étayer le diagnostic. Il est fréquemment réalisé une radiographie thoracique ou une tomodensitométrie thoracique à haute résolution.

Cette dernière étant plus précise et permet de mettre en évidence : nodules, lésions excavées, infiltrats, et de détailler si l'atteinte est unilatérale ou bilatérale. Mais ces images ne permettent pas de distinguer *M. tuberculosis* des MNT ou des pathologies pulmonaires sous-jacentes (BPCO ; Asthme...). Il y a donc un risque de confusion à la radiographie entre lésions préexistantes et celles induites par les MNT mais aussi par la présence concomitante d'une colonisation par différents germes de la flore oro-pharyngée (Vinnard *et al.* 2018). Ainsi le diagnostic d'une NTM-PD est une contingence clinique et radiologique avec l'exclusion des autres diagnostics.

Deux principaux tableaux cliniques sont décrits (Moro et Kikuchi 2022) :

- La forme fibro-cavitaire des sommets qui est une maladie du lobe supérieur se traduisant par apparition de multiples cavités à parois minces. Très commune chez l'homme âgé, d'origine caucasienne, tabagique ayant une maladie respiratoire chronique (Figure 2).
- La forme nodulaire et interstitielle associée à une bronchiectasie, des nodules et un épaississement pleural touchant majoritairement le sujet immunocompétent (Figure 3).

Des formes nodulaires uniques ou multiples ont également été décrites mais cela reste largement moins fréquents.

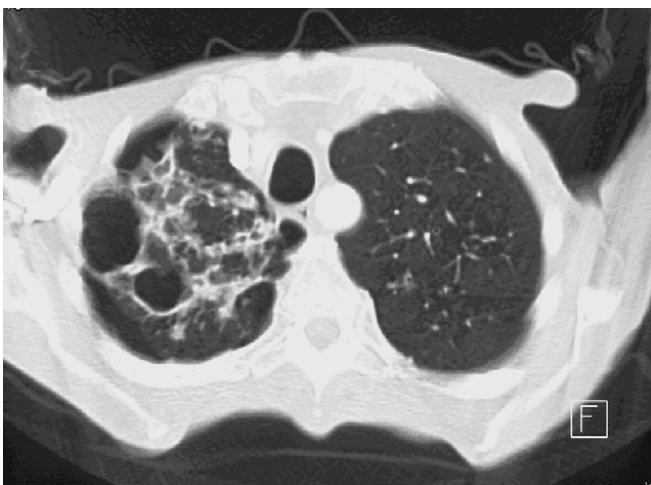


Figure 2 : Scanner thoracique d'un patient atteint d'une maladie cavitaire destructrice à MAC (Prendki *et al.*, 2008)

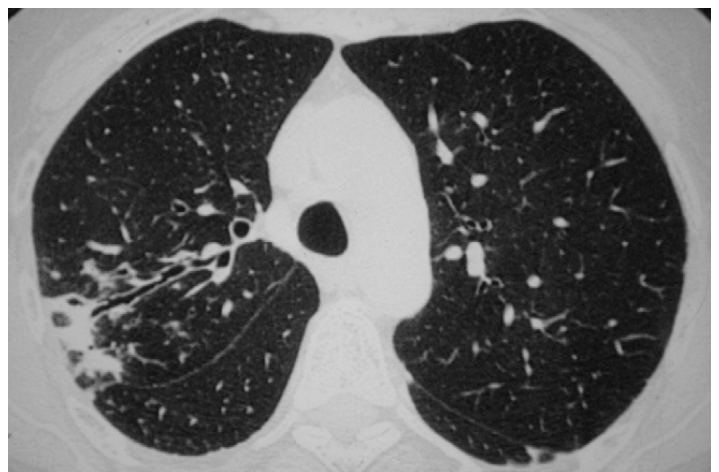


Figure 3 : Scanner thoracique d'un patient atteint de bronchiectasies fibro-nodulaires liées à une infection à *M. avium* (Prendki *et al.*, 2008)

Le traitement d'une NTM-PD n'est pas systématique. Toute situation pathologique ne nécessite pas la mise en place d'un traitement. Il suffit d'identifier les patients qui ont un bénéfice à recevoir le traitement. Celui-ci se base sur l'espèce de MNT identifiée, la sévérité de maladie, le risque de progression, les comorbidités, le choix et la tolérance du patient et surtout il tient compte d'une décision multidisciplinaire avec des cliniciens et microbiologistes expérimentés (Kumar *et al.* 2024; Vinnard *et al.* 2018). Ce traitement est long, difficile et coûteux. Il convient de traiter les NTM-PD sévères ou progressives pour une durée minimale de 12 mois après négativation des prélèvements. Le traitement associe généralement plusieurs molécules antibiotiques : tri voire quadrithérapie (Daley *et al.* 2020; S. Sharma et Upadhyay 2020). Malgré une relative bonne tolérance, une toxicité notable de ces traitements pris au long cours existe (ototoxicité, néphrotoxicité, insuffisance hépatique, troubles gastro-intestinaux...) et les interactions médicamenteuses qu'ils peuvent susciter sont nombreuses (majoritairement avec la rifampicine qui est un puissant inducteur enzymatique mais aussi avec les macrolides qui sont des inhibiteurs enzymatiques) (Daley *et al.* 2020; Griffith *et al.* 2007).

L'objectif principal du traitement est de diminuer les manifestations cliniques du patient. La réponse au traitement est souvent longue que ce soit sur le plan de l'amélioration des lésions observées à l'imagerie que sur le plan microbiologique. Le taux de récurrence à l'arrêt est extrêmement important. L'échec microbiologique se définit par la persistance des mycobactéries en culture à six mois de traitement.

Il est donc important de réaliser des expectorations de contrôle régulières et de réaliser un scanner thoracique ou une fibroscopie de contrôle afin d'apprécier une évolution favorable des lésions. En cas d'échec à six mois, un traitement de deuxième ligne est instauré. L'isolement à nouveau d'une mycobactérie peut être dû soit à une infection par une nouvelle souche soit à une rechute de l'infection et/ou à l'apparition d'une résistance au traitement. La résection chirurgicale reste quant à elle une option thérapeutique lorsqu'il n'y a aucune réponse clinique et biologique malgré six mois de traitement bien conduit et/ou que la maladie pulmonaire est localisée.

Le pronostic est plutôt sombre mais il est surtout lié aux pathologies respiratoires sous-jacentes du patient, plus qu'à l'infection à mycobactérie en elle-même. Cette NTM-PD accentue la sévérité du patient. L'atteinte parenchymateuse extensive avec une insuffisance

respiratoire et une altération de l'état général peuvent aboutir au décès du patient en un à deux ans en cas d'échec du traitement. La prise en charge des infections à MNT devient donc un véritable enjeu médical.

Concernant la prévention des NTM-PD d'origine communautaire et pour les personnes à risque, il est conseillé d'éviter les activités à risque d'inhalation de gouttelettes d'eau contaminées (hammam, jacuzzi, spas...). La prévention des maladies liées aux soins se fonde quant à elle sur l'utilisation d'eau ou de sérum physiologique stérile à usage unique pour les procédures de soins et chirurgicales.

N'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, la NTM-PD reste encore trop peu connue des cliniciens. Il est donc important de sensibiliser ces derniers pour améliorer la prise en charge clinique des patients.

Devant la fréquence importante des atteintes pulmonaires parmi les infections à MNT et la complexité de leur prise en charge, il a été décidé de réaliser une étude descriptive rétrospective épidémiologique des cas diagnostiqués et suivis au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours entre 2015 et 2023.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les caractéristiques cliniques, microbiologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients infectés, suivis au CHU de Tours et ayant eu au moins une culture positive d'un prélèvement respiratoire avec l'identification d'une MNT. Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- De parfaire nos connaissances sur les espèces de MNT impliquées
- D'identifier les situations responsables d'échec de traitement
- D'améliorer la stratégie thérapeutique selon l'espèce de MNT
- D'évaluer la tolérance des traitements
- D'analyser les durées et issues de traitement

II. Matériels et Méthodes

1. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle rétrospective, ayant portée sur les patients pris en charge et suivis au CHU de Tours entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2023 pour lesquels une mycobactérie non tuberculeuse (MNT) a été isolée d'au moins un prélèvement d'origine respiratoire.

2. Population de l'étude

Les patients sélectionnés devaient répondre aux critères d'inclusions suivants :

- Adultes
- Quel que soit leur statut immunitaire
- Ayant eu au moins un prélèvement respiratoire positif avec une MNT en culture entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2023

Étaient ainsi exclus de l'étude :

- Les enfants
- Les patients atteints de la mucoviscidose
- Les mycobactéries non tuberculeuses isolées uniquement dans les prélèvements extra-pulmonaires et responsables d'atteintes ganglionnaires, osseuses, ...
- Les souches provenant des hôpitaux périphériques et rattachés aux Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT) de Tours (Chinon, Loches, Amboise-Château Renault)
- Les souches provenant de laboratoires extérieurs privés (Biogroup et Cerballiance) ainsi que des centres hospitaliers extérieurs (Centre Hospitalier (CH) de Bourges, Chartres...)

3. Source et recueil des données

À partir des tableurs Excel et des dossiers du secteur des Mycobactéries du service de Bactériologie, étaient retenus les échantillons respiratoires. Ces prélèvements respiratoires pouvaient être des expectorations, aspirations bronchiques, tubages gastriques, liquides de

lavage broncho-alvéolaire (LBA) et des biopsies pulmonaires. Ces prélèvements pouvaient être réalisés sur plusieurs jours de suite car l'émission bacillaire est intermittente et idéalement avant tout traitement anti-mycobactérien.

Grâce aux logiciels de laboratoire Dxlab, au dossier médical informatisé (Dossier Patient Partagé (DPP)) et au logiciel *PACS Carestream* pour relecture des radiographies thoraciques, l'ensemble des dossiers patients a été analysé.

Pour chacun des prélèvements, étaient collectés : le Numéro de travail du laboratoire, l'Identifiant Permanent du Patient (IPP), les initiales du patient, les antécédents médicaux pertinents, les symptômes cliniques ayant amenés à consulter et à réaliser le prélèvement respiratoire, le type de prélèvement, la date de réalisation du prélèvement, l'examen direct, le nombre de prélèvements positifs pour un même patient sur le nombre de prélèvements réalisés, l'identification de l'espèce, l'antibiogramme si celui-ci était disponible, le traitement instauré et le suivi du patient.

4. Modalités d'isolement des mycobactéries au laboratoire

La fluidification et la décontamination des prélèvements sont des étapes préalables cruciales avant la mise en culture. Elles se font pour tout type de prélèvements respiratoires susceptibles d'être contaminés par de la flore oropharyngée. L'ajout de Mycoprep® permet la digestion des bactéries commensales oropharyngées et du mucus, laissant place ainsi à un milieu adéquat pour la croissance des mycobactéries.

La mise en culture des prélèvements se fait à la fois en milieu solide Loewenstein-Jensen à 37°C pendant trois mois mais aussi en milieu liquide BD-MGIT® (Becton Dickinson Mycobacterium Growth Indicator Tube) à 37°C pendant 42 jours.

L'examen direct microscopique était réalisé après coloration de Ziehl-Neelsen par étalement du culot de l'échantillon fluidifié et décontaminé. Les mycobactéries, observées au microscope optique, apparaissent roses sur fond bleu grâce à la fuchsine (Figure 4). Le résultat de cet examen direct est semi-quantitatif permettant d'apprécier le nombre de BAAR par champ. Seul, l'examen direct ne permet pas de différencier *M. tuberculosis* des MNT.

Un test rapide chromatographique à la recherche de l'antigène MPT64 à partir de la culture permet d'exclure une MNT si ce test est positif, à l'exception de *M. bovis BCG*.

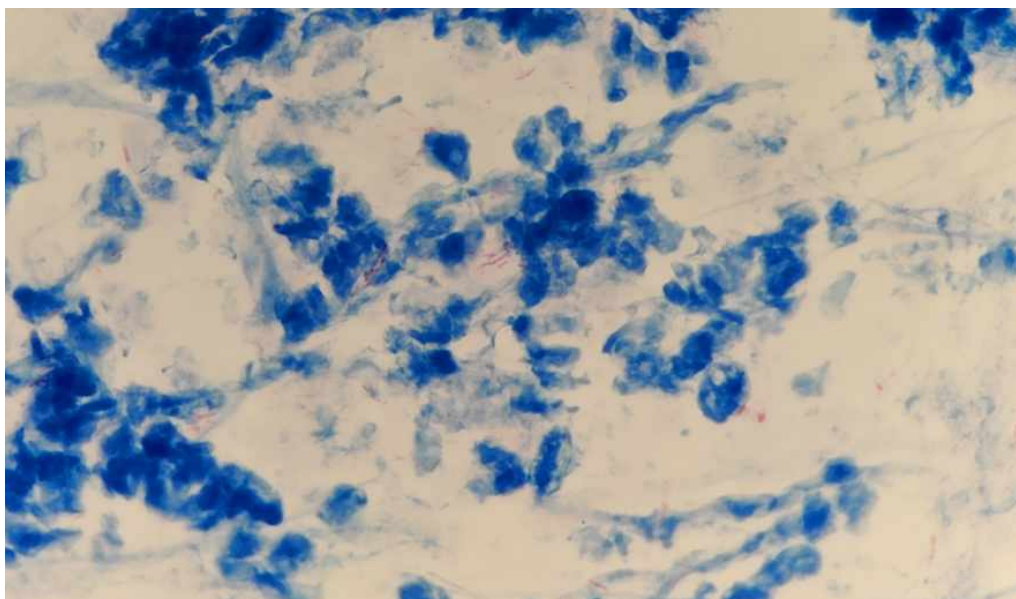


Figure 4 : MNT observées au microscope optique après coloration de Ziehl-Neelsen (laboratoire de Bactériologie de Tours)

L'identification des espèces a été réalisée à partir des cultures obtenues en milieu solide ou en milieu liquide (MGIT) par Spectrométrie de masse *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight* (MALDI-TOF) ou dans un second temps par différentes techniques de biologie moléculaire. Parmi elles, deux sont utilisées au laboratoire. Il s'agit de tests génétiques d'identification ciblant la région intergénique 16S-23S des principales espèces de mycobactéries après culture (GenoType® Mycobacterium CM VER 2.0) ou à partir d'échantillons décontaminés (GenoType® CMdirect VER 1.0). Ce dernier reste néanmoins anecdotique. Ces tests comportent trois phases permettant à la fois l'extraction de l'ADN à partir des cultures positives ou des échantillons décontaminés, l'amplification multiplex à l'aide d'amorces biotinylées et l'hybridation inverse. Sur chacune des bandelettes fournies dans le kit, il a été déposé des sondes spécifiques complémentaires des acides nucléiques amplifiés. Ainsi, à la fin de la réaction de révélation, un précipité coloré se forme au niveau des bandes de la bandelette de nitrocellulose si une hybridation a eu lieu entre la sonde et le produit amplifié marqué en présence d'une mycobactérie. Les bandes obtenues sont interprétées à l'aide d'un tableau d'espèces fourni avec chaque kit. Chaque profil de bandes correspond à une espèce précise (Annexe 1).

L'antibiogramme des souches a été effectué par une technique de micro-dilution en milieu liquide (*Broth MicroDilution* (BMD)) avec un inoculum à 0,5 McFarland par dilutions des suspensions dans un bouillon Mueller-Hinton et inoculation dans une plaque 96 puits (Brown-Elliott, Nash, et Wallace 2012; Fröberg *et al.* 2023; Jaffré *et al.* 2020).

Chaque microplaque contient 12 molécules antimicrobiennes à des dilutions appropriées pour tester la sensibilité aux antibiotiques des MNT à croissance rapide (RAPMYCO®) et celles à croissance lente (SLOWMYCO®).

- Pour les MNT à croissance rapide : le kit RAPMYCO® *Thermo Fischer Scientific* était utilisé (Annexe 2). Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) étaient déterminées par une première lecture au jour 3 (J3) puis une deuxième lecture au jour 14 (J14) pour la clarithromycine (pour mettre en évidence les résistances inductibles aux macrolides des MNT à croissance rapide non pigmentées) après une incubation à 30°C.
- Pour les MNT à croissance lente, le kit SLOWMYCO® *Thermo Fischer Scientific* était quant à lui utilisé (Annexe 3). Les CMI étaient déterminées par une unique lecture au jour 7 (J7) de pousse après une incubation à 37°C.

Ainsi, la détermination des CMI permet de définir deux ou trois catégories cliniques selon l'antibiotique et les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie/European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (CASFM/EUCAST) 2023 : Sensible, Intermédiaire ou Résistant.

Ceci permet d'orienter le clinicien sur l'antibiothérapie la plus adaptée. Attention, il est néanmoins important de souligner l'absence de corrélation entre l'efficacité thérapeutique *in vivo* et la sensibilité *in vitro* pour certaines molécules antibiotiques (Koh 2017).

Des tests moléculaires de détection de la résistance aux macrolides et aux aminoglycosides (GenoType® NTM-DR VER 1.0) dans différentes espèces de MNT (*M. avium complex* ; *M. abscessus complex* ; *M. chelonae*) à partir de la culture étaient également utilisés. La résistance aux macrolides est identifiée par la caractérisation du gène *erm* (codant l'érythromycine ribosome méthyltransférase) associée à une résistance et par la recherche des mutations du gène *rrl* (codant l'ARN 23S). La résistance aux aminosides est quant à elle identifiée par la recherche des mutations du gène *rrs* (codant l'ARN 16S). Ces tests génétiques reposent sur les mêmes principes que ceux utilisés pour l'identification permettant un résultat rapide (<4h).

5. Classification de la population d'étude

Chacun des patients devait avoir une interprétation de sa présentation clinique et radiologique selon les critères diagnostiques ATS/IDSA 2020, préalablement détaillés (Daley *et al.* 2020).

Les dossiers médicaux et d'imagerie de chacun des patients ont donc été analysés afin de pouvoir décrire plusieurs groupes de patients :

- Les patients présentant une infection pulmonaire à MNT (NTM-PD) et répondant aux critères cliniques, radiologiques et microbiologiques de l'ATS-IDSA.
- Les patients colonisés ou porteurs d'une mycobactérie pathogène opportuniste isolée de leur prélèvement respiratoire sans impact clinico-biologique pour le patient.
Dans ces cas, aucun traitement médicamenteux ou chirurgical n'a été administré en raison de l'absence de signes cliniques significatifs mais aussi en raison de la balance bénéfice/risque du traitement thérapeutique ou des comorbidités du patient. Le terme de maladie latente est fréquemment employé. Des signes cliniques et radiologiques d'infection peuvent tout de même apparaître après plusieurs années de suivi.
- Les patients pour lesquels il a été conclu que leur prélèvement respiratoire pouvait avoir été contaminé par une mycobactérie non pathogène de l'environnement (*M. gordonae*, *M. paragordonae* par exemple).

6. Saisie des données des patients

Seuls les patients avec une infection pulmonaire à MNT (NTM-PD) ont été inclus dans la base nationale de surveillance des infections à MNT, hébergée par le CHU d'Amiens. Les données ont été saisies sur la plateforme ENNOV CLINICAL.

Les fiches ENNOV CLINICAL regroupent plusieurs sections permettant de faire une inclusion et un suivi clinique précis des patients :

- Initiales, sexe, âge et poids du patient à l'identification de la MNT
- Les principaux antécédents et comorbidités du patient :
 - Antécédent de tuberculose ou d'infection à MNT
 - Comorbidités respiratoires (par exemple : BPCO, DDB, ...)

- Immunodépression générale (Si oui : greffe organe solide ? Allo ou autogreffe de moelle ? Hémopathie ? ...)
- Infection VIH
- Polyarthrite rhumatoïde
- Diabète
- Autres maladies auto-immunes
- Traitement immunosuppresseur (anti-TNF, chimiothérapie, corticothérapie ou autre)
- Compte rendu anatomopathologique (granulome et BAAR)
- Prélèvements mycobactériologiques et bactériologiques standards
 - Nombre de prélèvements envoyés au laboratoire de Bactériologie
 - Nombre de prélèvements positifs en culture
 - Nombre de prélèvements directs positifs
 - Nombre d'espèces différentes identifiées
- Les types d'atteintes cliniques causées par la MNT identifiée (pulmonaire, cutanée et/ou ostéoarticulaire) et les symptômes cliniques du patient
- La présentation radiologique pulmonaire (forme caverneuse, forme nodulo-bronchectasique ou autre)
- Les résultats des sérologies aspergillaires
- Antibiogramme de la MNT identifiée
- Les traitements anti-infectieux et chirurgicaux, leur durée de traitement et leurs effets indésirables
- Suivi à 3 mois (M3), 6 mois (M6), 9 mois (M9), 12 mois (M12), 18 mois (M18), 24 mois (M24), 36 mois (M36) et à la date de dernière visite de chacun des patients (celle-ci correspond à la date où le patient a été vu pour la dernière fois en consultation par un pneumologue ou un infectiologue avant la date de fin d'étude qui est le 31/12/2023)

Le poids des patients au début de l'étude a été sélectionné à la date la plus proche du premier prélèvement respiratoire positif. La date de diagnostic retenue correspond à la date du premier prélèvement respiratoire positif. Afin d'être le plus homogène possible, il a été décidé de saisir sur ENNOV CLINICAL uniquement les derniers prélèvements respiratoires positifs juste avant l'introduction du traitement antibiotique.

Les valeurs de CMI des antibiotiques ont été rapportées telles qu'elles ont été obtenues en pratique, à l'issue de l'antibiogramme.

Les traitements médicamenteux antimycobactériens reçus ont été saisis dans leur intégralité comprenant également les substitutions thérapeutiques ayant eu lieu au cours du traitement. Cependant, pour faciliter l'interprétation des traitements médicamenteux reçus, il a été décidé de comparer uniquement les traitements instaurés en première ligne de traitement. Par soucis de place, il a été choisi de saisir uniquement les traitements anti-infectieux autres que ceux utilisés pour la mycobactérie dans la case « Autres traitements médicamenteux ».

Certains effets indésirables du traitement antimycobactérien n'étaient pas spécifiquement rattachés à un antibiotique en particulier, il a donc été choisi de les inclure tout de même à la liste pour être le plus représentatif de la toxicité de ces traitements.

L'ensemble des résultats d'imagerie issue des radiographies et TDM thoraciques a été relu par un pneumologue afin d'être le plus précis possible sur l'atteinte pulmonaire de chacun des patients. Les résultats des sérologies aspergillaires et des prélèvements de bactériologie standard ont été analysés sur la même temporalité que ceux des prélèvements respiratoires à MNT. La date de début de suivi des patients correspond à la date d'introduction du traitement antibiotique. Du fait de la disponibilité des cliniciens et les évènements cliniques du patient, les dates de suivi M3, M6, M9, M12, M18 étaient acceptées à plus ou moins un mois d'écart de la date exacte de début de traitement. Pour M24 et M36, des écarts de plus ou moins trois mois étaient acceptés pour simplifier le suivi.

L'évolution clinique du patient était basée sur ses signes cliniques au moment de la consultation mais aussi sur son état général face à la maladie. Les séquelles du patient étaient basées sur les résultats des prélèvements respiratoires à mycobactérie, sur les comptes rendus radiologiques et sur la persistance des signes cliniques. Certains patients sont décédés au cours du traitement ou du suivi. Par manque d'informations à ce sujet ou par manque de précision sur l'origine de ce décès, l'ensemble des patients a été classé « non connu » quant à la question « décès liée à la MNT ? ». Enfin, de nombreuses données cliniques ou extra-cliniques telles que la taille des patients, le poids des patients à la fin de l'étude, les données de l'Exploration Fonctionnelle Respiratoire (EFR), le délai de positivité de la culture microbiologique, la date de début et de fin des autres traitements anti-infectieux ont été rendu « non connu » par manque d'informations dans les dossiers. La date de fin d'étude a été fixée sur ENNOV CLINICAL au 31/12/2023.

7. Aspects éthiques

L'ensemble des données analysées est anonymisé. Pour l'inclusion sur la plateforme de recherche clinique ENNOV CLINICAL, hébergée par le CHU d'Amiens, le comité d'éthique du CHU de Tours a approuvé l'étude et a déclaré celle-ci (Référence DR190143).

Un code est attribué à chaque patient. Ce code associe le numéro du centre et un numéro unique de déclaration patient. Par conséquent, conformément à la réglementation en vigueur, cet anonymat est conservé pendant toute la durée de l'étude.

8. Analyses statistiques

Après l'analyse descriptive sur Excel, les données ont été analysées à l'aide du logiciel BiostaTGV et XLSTAT. Le test exact de Fisher a été utilisé pour les corrélations statistiques entre variables qualitatives. Les différences ont été considérées comme significatives pour les valeurs $p \leq 0,05$. La durée du suivi a été calculée à partir de la date du premier jour de traitement jusqu'à la date de décès, de déménagement, ou de la dernière consultation réalisée dans le service de Pneumologie ou des Maladies infectieuses et Tropicales du CHU de Tours, avant la date de clôture de l'étude (le 31/12/2023). La méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour obtenir la courbe de survie des patients.

III. Résultats

1. Résultats généraux

Il s'agit ici d'une vue d'ensemble des résultats de l'étude. L'analyse détaillée portera sur les patients traités pour une NTM-PD.

1.1. Prélèvements respiratoires positifs

Parmi les 27 061 demandes de recherche de mycobactéries envoyées au laboratoire de Bactériologie du CHU de Tours entre le 01/01/2015 et le 31/12/2023, 415 prélèvements respiratoires sont revenus positifs à MNT.

Le nombre total de prélèvements envoyés au laboratoire de Bactériologie pour recherche de mycobactéries est resté stable de 2015 à 2023, oscillant entre 2700 et 3400 demandes par an (Figure 5).

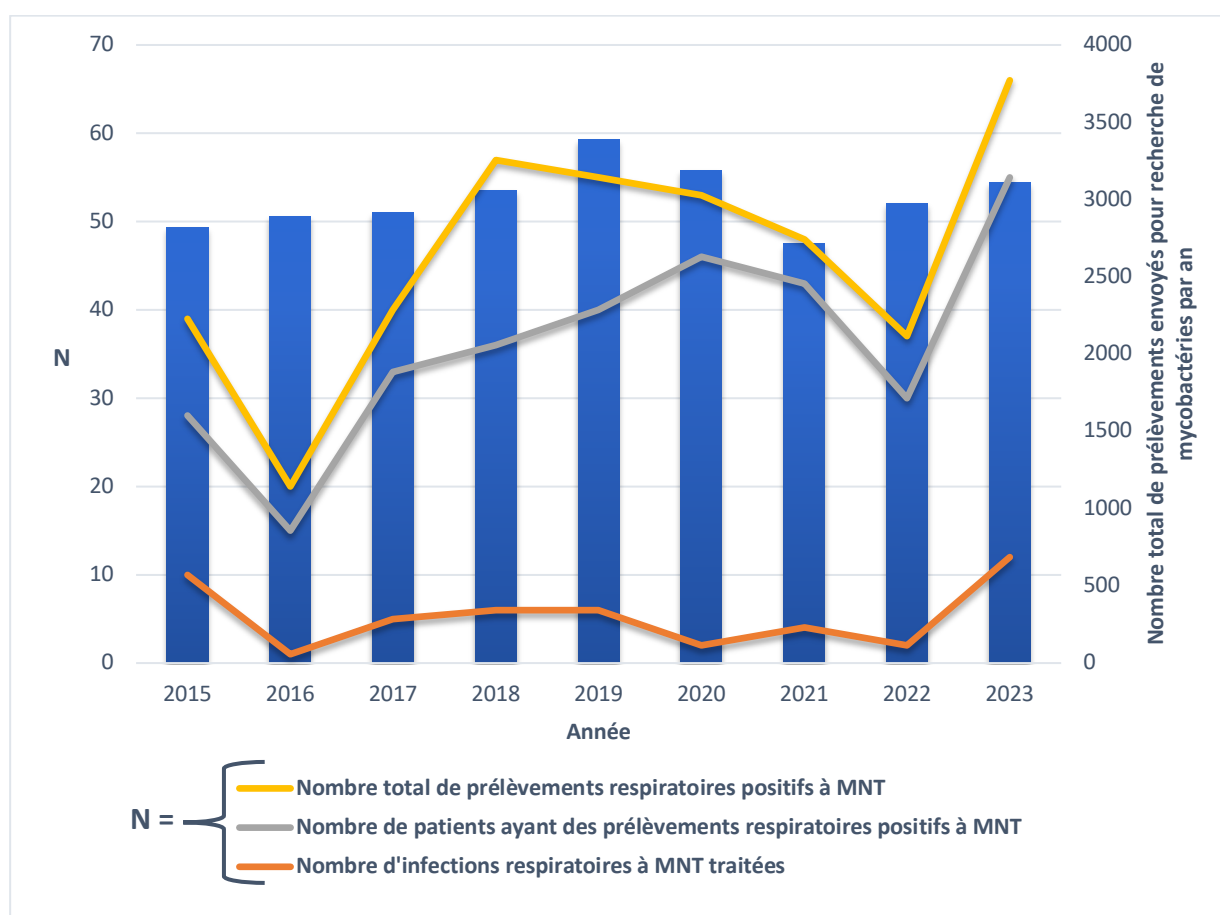


Figure 5 : Évolution globale du nombre total de prélèvements respiratoires positifs (courbe jaune), par patient (courbe grise) puis par patient traité (courbe orange) par rapport au nombre total de prélèvements envoyés au laboratoire de mycobactérie au cours de la période 2015-2023 (histogramme en bleu)

À l'inverse, il est important de souligner que le nombre total de prélèvements respiratoires positifs à MNT a significativement augmenté au cours de ces dernières années (+ 6,5% entre 2015 et 2023) malgré quelques variations pour atteindre un pic maximal en 2023. Ce pic représente une totalité de 66 prélèvements respiratoires positifs à MNT contre 39 en 2015. De plus, plusieurs prélèvements sont revenus positifs à la même mycobactérie au fil des années pour les patients infectés ou colonisés. Si l'on retire ces doublons, le nombre de patients ayant des prélèvements respiratoires positifs à MNT augmente également avec une cinétique comparable au fil des années (2015-2023) (Figure 5). L'évolution reste identique que l'on parle en termes de prélèvements respiratoires ou en termes de patients. Si l'on s'intéresse maintenant aux patients infectés et traités, il y a deux « pics » de NTM-PD, le premier en 2015 et le deuxième en 2023.

Parmi les 415 prélèvements respiratoires positifs, 47,2% étaient des expectorations, 11,6% étaient des tubages gastriques, 33,7% étaient des aspirations bronchiques, 5,1% étaient des LBA et 2,4% étaient des biopsies pulmonaires. La figure 6 représente les prélèvements respiratoires positifs par type et par année. Ainsi quelle que soit l'année, les deux prélèvements respiratoires positifs les plus réalisés étaient les expectorations et les aspirations bronchiques.

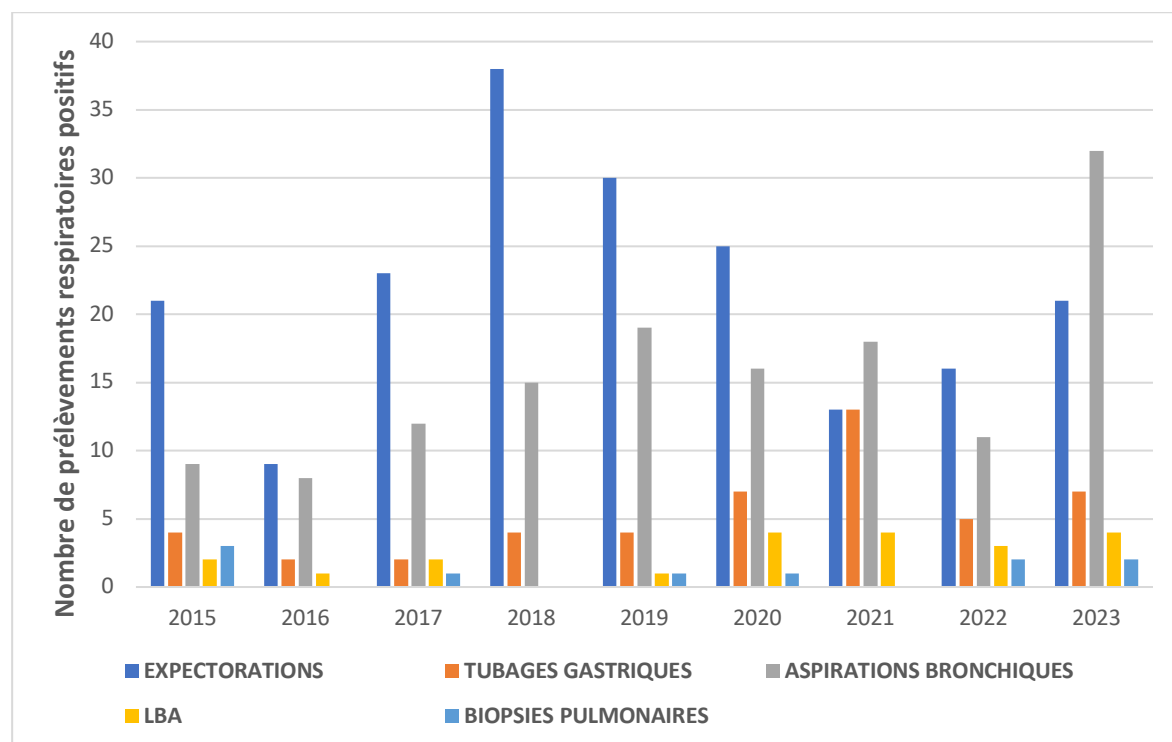


Figure 6 : Évolution du type de prélèvements respiratoires positifs au cours du temps (2015-2023)

1.2. Diagramme de flux des prélèvements et des patients étudiés

Parmi les 415 prélèvements respiratoires positifs à MNT, 84 dossiers ont été retirés parmi lesquels il y avait 75 doublons c'est-à-dire des patients avec plusieurs prélèvements infectés ou colonisés à la même mycobactérie au fil des années et neuf souches de MNT non identifiées malgré plusieurs tentatives d'identification par différentes techniques (Figure 7). De plus, pour cinq patients, les prélèvements étaient quant à eux contaminés plusieurs fois par différentes espèces de MNT, ainsi ils n'apparaissent qu'une fois dans le décompte des patients ayant des prélèvements respiratoires contaminés.

Enfin, trois patients étaient à leur tour à la fois contaminé ET infecté ou colonisé, ainsi ils n'apparaissent qu'une fois dans le décompte des patients infectés et colonisés.

Au total, 326 patients ont donc été inclus dans cette étude entre le 01/01/2015 et 31/12/2023. 172 d'entre eux avaient des prélèvements contaminés par des MNT non pathogènes de l'environnement extérieur. 92 patients étaient colonisés avec une MNT pathogène des voies respiratoires mais pour laquelle aucun traitement médicamenteux ou chirurgical n'a été administré en raison de l'absence de signes cliniques significatifs mais aussi en raison des risques liés à l'administration d'un traitement anti-mycobactérien et des comorbidités du patient. Enfin, 14 patients se trouvaient en statut indéterminé : colonisé ou contaminé. Étant donné le manque d'informations ; l'absence de justification dans les comptes rendus médicaux ; le manque de prélèvements de contrôles ultérieurs ; l'espèce identifiée, il était difficile de conclure à l'impact clinico-biologique de la MNT sur la clinique du patient.

Pour estimer au mieux les différentes espèces de MNT circulantes au sein des catégories cliniques et être le plus représentatif de l'épidémiologie tourangelle, il a été décidé de ne pas compter les espèces de MNT des patients en statut indéterminé que ce soit dans les prélèvements respiratoires contaminés et dans les prélèvements respiratoires colonisés.

Enfin, 48 patients étaient quant à eux infectés et remplissaient les critères diagnostiques ATS/IDSA 2020 d'une NTM-PD. Ces patients malades ont donc été inclus sur la plateforme de recherche clinique ENNOV CLINICAL. Leur présentation clinique, leur prise en charge et leur évolution ont été analysées en détail.

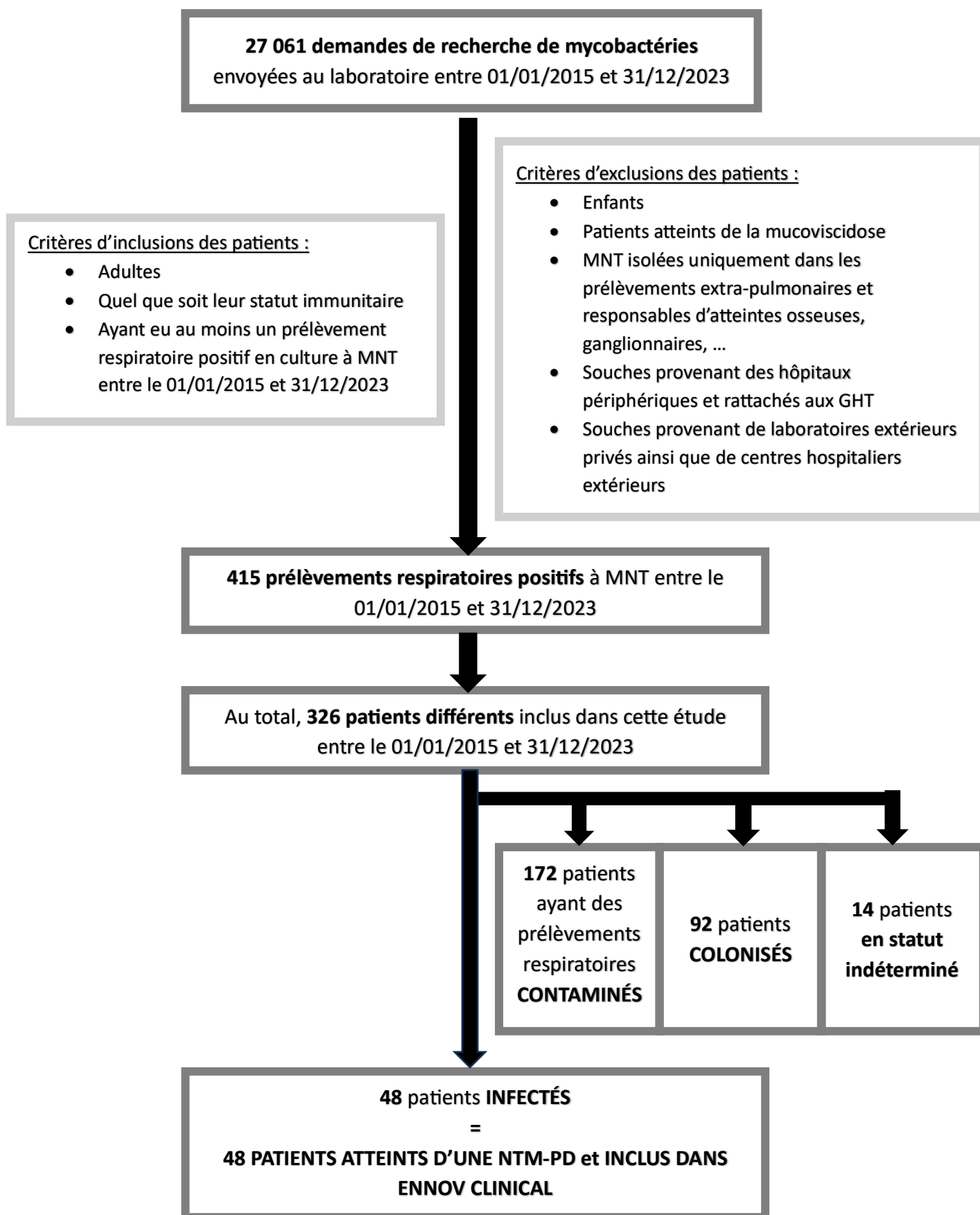


Figure 7 : Diagramme de flux des prélèvements et des patients étudiés

1.3. Répartition des espèces de MNT chez les patients ayant des prélèvements respiratoires considérés comme contaminés

Dans notre étude de 326 patients, nous avons 172 patients (52,8%) ayant un total de 181 prélèvements respiratoires contaminés différents (pour rappel, cinq patients ont des prélèvements contaminés avec des espèces différentes de MNT et trois patients sont à la fois contaminé ET infecté ou colonisé). Parmi ces 181 prélèvements respiratoires, l'espèce majoritaire retrouvée était *M. gordonae* dans 105 prélèvements, soit 58,0% des cas.

M. nebraskense était considérée comme contaminante dans 41 prélèvements, soit 22,7% des cas. *M. paragordoniae* quant à elle a été retrouvée uniquement dans huit prélèvements soit 4,4% des cas (Figure 8). Cette espèce représente avec *M. gordonae*, les deux espèces quasi-exclusivement contaminantes et très fréquemment identifiées comme tel dans la littérature.

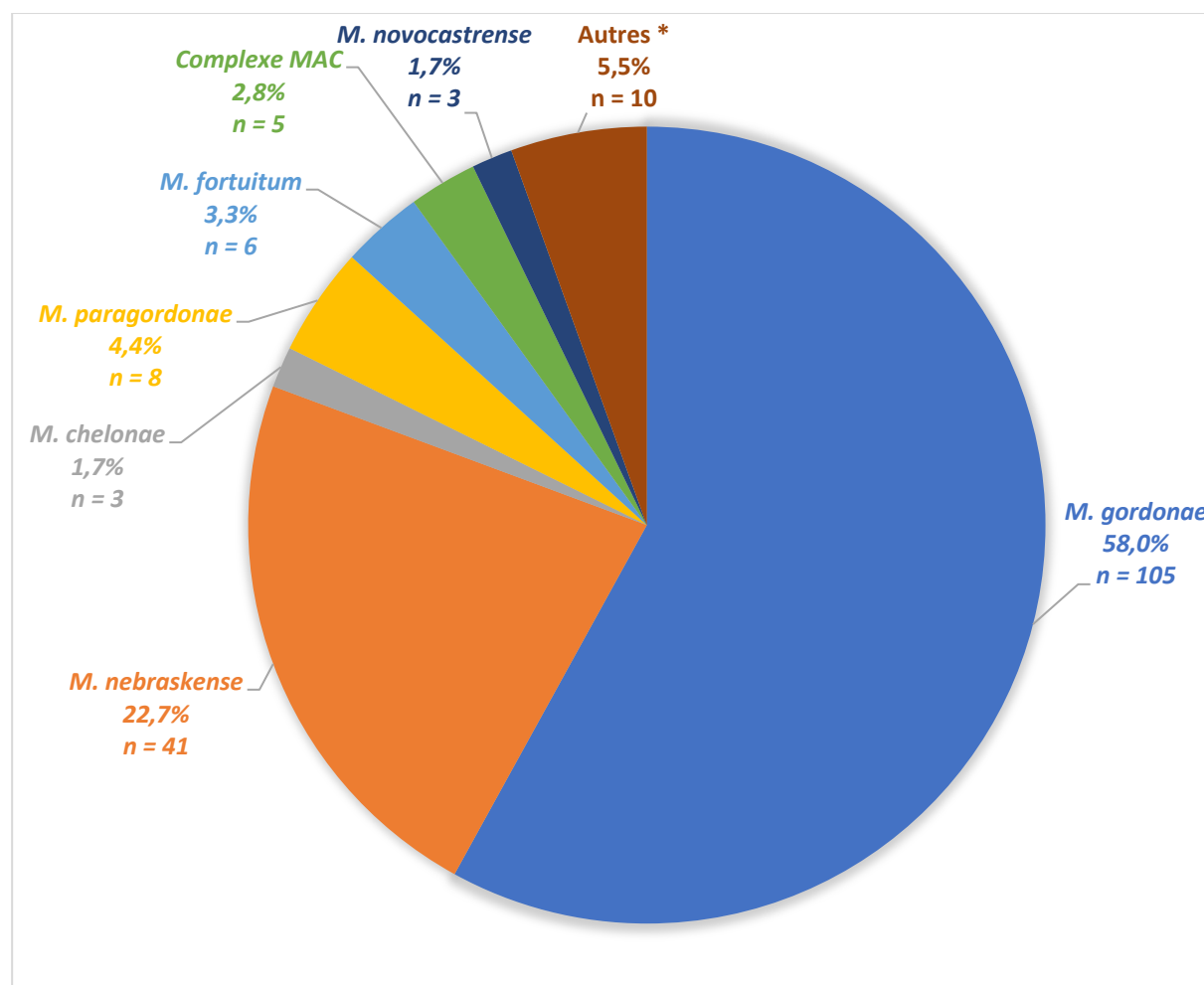


Figure 8 : Répartition des espèces de MNT chez les patients dont les prélèvements respiratoires ont été considérés comme contaminés (*Autres : *M. peregrinum* (n=3) ; *M. celeriflavum* (n=1) ; *M. mageritense* (n=1) ; *M. mantenii* (n=1) ; *M. parascrofulaceum* (n=1) ; *M. lentiflavum* (n=1) ; *M. kumamotonense* (n=1) et *M. colombiense* (n=1))

1.4. Répartition des espèces de MNT chez les patients colonisés

Dans notre étude de 326 patients, 92 patients (28,2%) ont été considérés comme colonisés par une MNT (un patient est colonisé par deux espèces différentes soit 93 espèces représentées au sein de ce diagramme).

Parmi ces 92 patients, *Mycobacterium avium* Complex (MAC) était prédominant. Ce complexe a été retrouvé chez 75 patients, soit 80,7% des cas. Ce complexe comprend *M. avium* identifiée chez 42 patients (45,2%) et *M. chimaera/intracellulare* group identifié chez 33 patients (35,5%). Suivi ensuite de *M. xenopi* chez 11 patients soit 11,8% des cas puis de *M. kansasii* chez deux patients soit 2,2% des cas (Figure 9). Les autres MNT représentaient cinq patients chacune (5,4%) avec une majorité de Slowly Growing Mycobacteria (SGM).

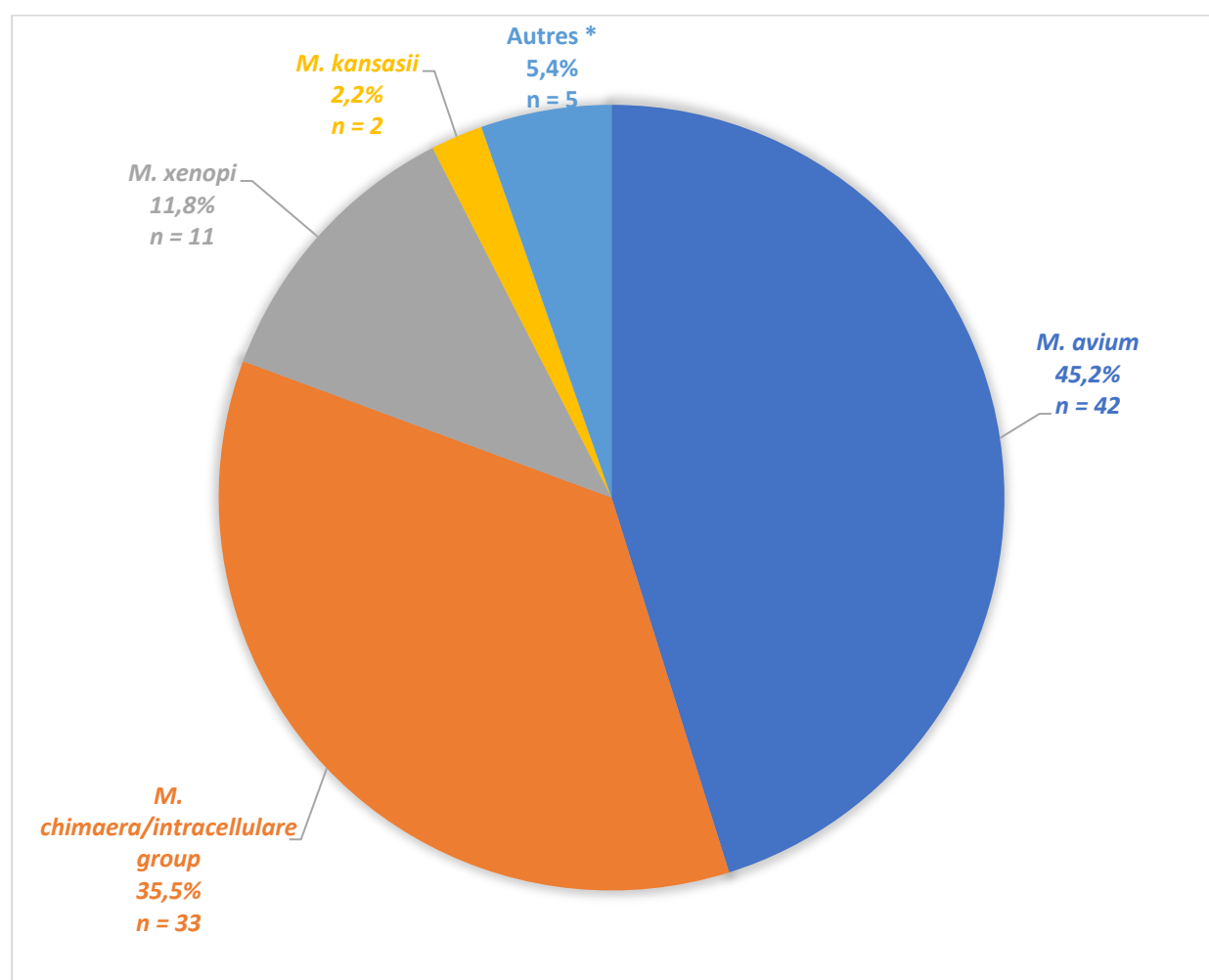


Figure 9 : Répartition des espèces de MNT chez les patients colonisés (*Autres : *M. chelonae* (n=1) ; *M. simiae* (n=1) ; *M. timonense* (n=1) ; *M. interjectum* (n=1) et *M. abscessus* (n=1))

1.5. Répartition des espèces de MNT chez les patients infectés

Dans notre étude de 326 patients, 48 patients (14,7%) ont été considérés comme infectés et traités pour leur MNT. Parmi eux, 33 patients (68,8%) sont infectés par le complexe MAC. Au sein de ce complexe, *M. avium* était l'espèce la plus retrouvée touchant 14 patients contre 11 patients pour *M. intracellulare* et huit patients pour *M. chimaera* soit respectivement 29,2%, 22,9% et 16,7% des 48 patients infectés. Suivi ensuite par *M. xenopi* infectant cinq patients (10,4%) et de *M. kansasii* touchant trois patients (6,3%) (Figure 10). Ce sont les principales espèces classiquement retrouvées dans les pathologies pulmonaires à MNT.

Les cinq autres espèces représentent quant à elles chacune un patient sur 48, soit 2,1% des infections à MNT. Malgré leur rareté, elles peuvent être tout aussi pathogène que les autres.

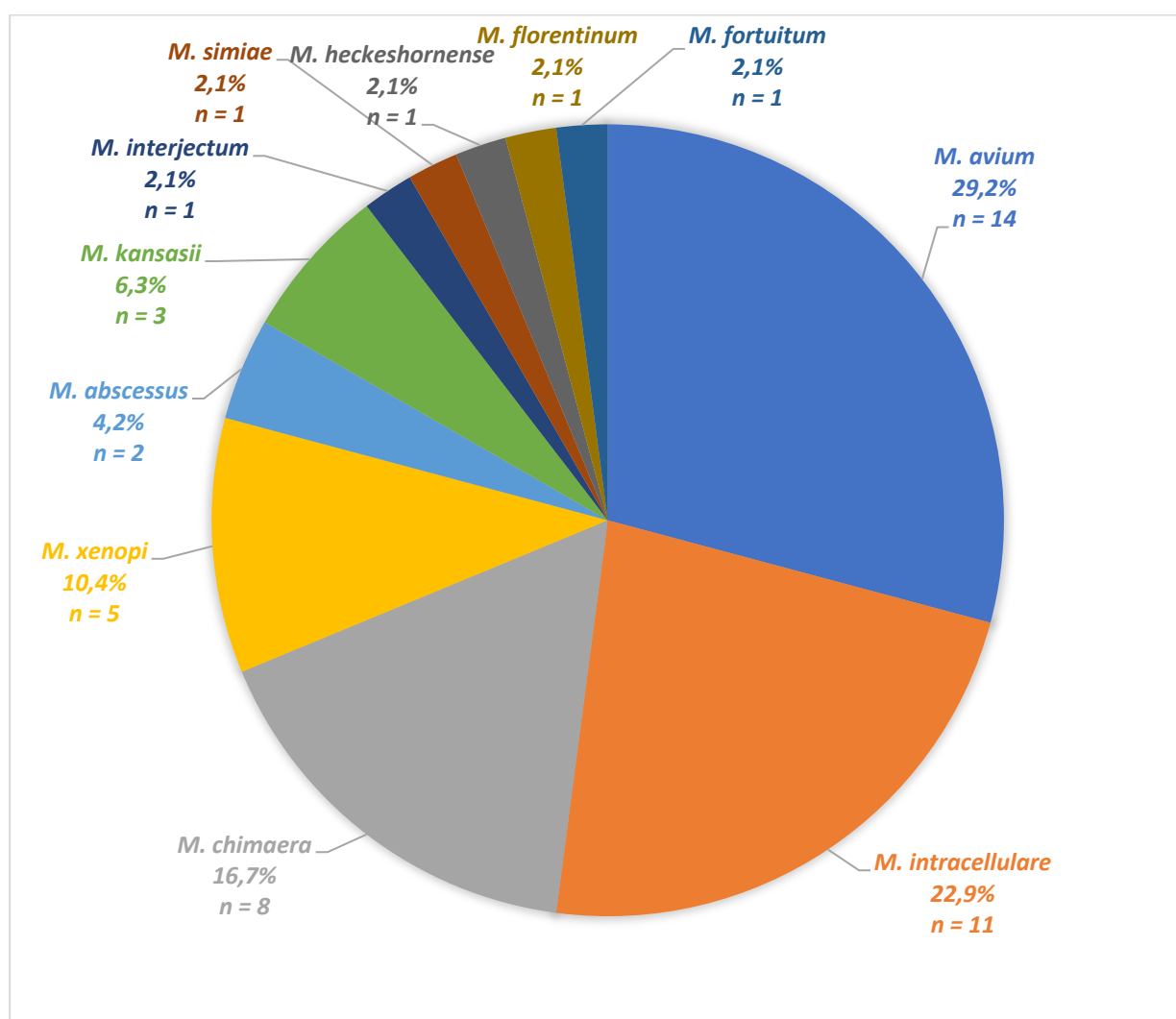


Figure 10 : Répartition des espèces de MNT chez les patients infectés

2. Résultats au sein des patients atteints d'une NTM-PD

Il a été décidé de s'intéresser dans cette partie uniquement aux 48 patients atteints d'une NTM-PD, traités et saisis sur ENNOV CLINICAL.

2.1. Caractéristiques démographiques et principales comorbidités des patients

Parmi les 48 patients infectés et traités, 29 patients (60,4%) sont des hommes et 19 patients (39,6%) sont des femmes (Tableau 2). La médiane d'âge est de 66 ans, parmi une population allant de 27 à 82 ans. La médiane d'âge est cependant plus élevée chez les femmes que chez les hommes (respectivement 68 ans chez les femmes et 62 ans chez les hommes).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et principales comorbidités des patients atteints d'une NTM-PD

Variable	Effectif NB (%)
AGE MEDIAN (années)	66
AGE MOYEN (années)	61,1
SEXE	
Hommes	29 (60,4)
Femmes	19 (39,6)
PRINCIPALES COMORBIDITES ASSOCIÉES	
Comorbidités respiratoires	34 (70,8)
BPCO	11 (22,9)
DDB	20 (41,7)
Autre (asthme, cancer pulmonaire...)	3 (6,3)
Séquelle de tuberculose	8 (16,7)
Antécédents d'infections à MNT	1 (2,1)
Diabète	7 (14,6)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (2,1)
Immunodépression générale	23 (47,9)
Co-infection VIH	11 (22,9)
Cancer solide	7 (14,6)
Hémopathies	3 (6,3)
Greffés (organes solides + moelle)	6 (12,5)
Traitements immunosuppresseurs (anti-TNF, Chimiothérapie, Corticoïdes, autres)	9 (18,8)

Au sein des 48 patients infectés, les comorbidités respiratoires sont présentes chez 34 patients (70,8%). Il y a notamment 11 patients atteints de BPCO et 20 patients atteints de DDB soit

respectivement 22,9% et 41,7% des 48 patients infectés. Plus de la moitié des 34 patients atteints de comorbidités respiratoires présente donc une DDB (58,8%) tandis qu'environ un tiers présente une BPCO (32,4%). Des séquelles de tuberculose ancienne ont également été mises en évidence chez huit patients (16,7%) sur 48. Près d'un patient sur deux est immunodéprimé (soit 47,9%) en raison notamment d'une co-infection par le VIH chez 11 patients sur 48 (22,9%) ou de la prise d'un traitement immunosuppresseur (par anti-TNF, chimiothérapie, corticoïdes et autres) chez neuf patients sur 48 (18,8%). Nous pouvons donc mettre en évidence que le VIH représente la moitié (11 patients/23 soit 47,8%) des patients immunodéprimés.

2.2. Positivité de l'examen direct et formes radiologiques des patients

Un tiers des 48 patients (33,3%) présente une forme fibro-cavitaire à la radiographie pulmonaire (Tableau 3). Les formes nodulo-bronchectasiantes sont rapportées quant à elles chez 13 patients sur 48 (27,1%) tandis que les formes autres sont retrouvées chez 19 patients sur 48 (39,6%). Parmi ces formes autres, il y a majoritairement des formes nodulaires multiples et des formes non spécifiques de condensation pulmonaire avec un aspect en verre dépoli. Elles ne sont pas classiquement décrites dans les critères diagnostiques ATS/IDSA 2020. Cependant, malgré une présentation radiologique atypique, les cliniciens et bactériologistes ont considérés cette atteinte comme une NTM-PD au vu des dossiers cliniques et microbiologiques des patients.

Tableau 3 : Formes radiologiques et positivité de l'examen direct selon l'espèce de MNT

	FORME NODULO- BRONCHECTASIANTE NB (%)	FORME FIBRO- CAVITAIRE NB (%)	FORMES AUTRES NB (%)	EXAMEN DIRECT POSITIF NB (%)
<i>M. avium</i> (n = 14)	2 (14,3)	3 (21,4)	9 (64,3)	8 (57,1)
<i>M. intracellulare</i> (n = 11)	5 (45,5)	4 (36,4)	2 (18,2)	5 (45,5)
<i>M. chimaera</i> (n = 8)	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)
<i>M. xenopi</i> (n = 5)	0 (0)	4 (80,0)	1 (20,0)	4 (80,0)
<i>M. abscessus</i> (n = 2)	1 (50,0)	0 (0)	1 (50,0)	2 (100,0)
<i>M. kansasii</i> (n = 3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)
<i>M. interjectum</i> (n = 1)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	1 (100,0)
<i>M. simiae</i> (n = 1)	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)
<i>M. heckeshornense</i> (n = 1)	0 (0)	0 (0)	1 (100,0)	1 (100,0)
<i>M. florentinum</i> (n = 1)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)
<i>M. fortuitum</i> (n = 1)	0 (0)	1 (100,0)	0 (0)	1 (100,0)
TOTAL	13 (27,1)	16 (33,3)	19 (39,6)	27 (56,3)

Parmi les 33 infections liées aux MNT du complexe MAC, les deux formes radiologiques prédominantes sont la forme autre et la forme nodulo-bronchectasiente, retrouvées respectivement chez 14 patients (42,4%) et 10 patients (30,3%).

Si l'on s'intéresse aux espèces parmi le complexe MAC, la forme autre est largement majoritaire chez *M. avium* tandis que chez *M. intracellulare* et *M. chimaera* la forme nodulo-bronchectasiente est plus fréquemment retrouvée. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'espèce de MNT identifiée au sein du complexe MAC et la forme radiologique du patient (p-valeur = 0,209).

La forme fibro-cavitaire est la forme radiologique prédominante chez *M. xenopi*. Chez *M. abscessus*, il est observé autant de formes nodulo-bronchectasiantes que de formes autres. Chez *M. kansasii*, les trois formes radiologiques sont observées en quantité égale. Il n'existe donc pas de prédominance radiologique pour cette espèce dans la population étudiée. Enfin,

pour les cinq autres espèces restantes, il est difficile d'interpréter et de comparer le tableau radiologique étant donné qu'elles ne sont représentées qu'une fois chacune.

Des examens directs positifs, à partir des prélèvements primaires, sont retrouvés dans plus de la moitié des diagnostics de NTM-PD, soit 27 patients sur 48 (56,3%). Au sein du complexe MAC, l'examen direct est plus prédictif d'une NTM-PD chez *M. avium* que chez *M. intracellulare* et *M. chimaera*. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'espèce de MNT identifiée au sein du complexe MAC et la présence d'un examen direct positif au moment du diagnostic d'une NTM-PD (p-valeur = 0,745). L'examen direct est positif dans 80% des NTM-PD à *M. xenopi*, ce qui aide fortement au diagnostic.

Enfin, il en va de même que pour les formes radiologiques, il est difficile d'interpréter et de comparer l'examen direct avec les autres espèces restantes étant donné qu'elles sont très peu représentées.

2.3. Principaux signes cliniques des patients

La symptomatologie des patients atteints d'une NTM-PD s'est révélée à la fois par des signes cliniques généraux, inconstants et non spécifiques mais aussi par des signes respiratoires typiques. Parmi les 48 patients infectés, 43 patients (89,6%) ont présenté une altération de l'état général (Figure 11). Une asthénie généralisée a été déclarée chez 42 patients sur 48 (87,5%), un amaigrissement chez 26 patients sur 48 (54,2%) et une anorexie chez 13 patients sur 48 (27,1%). De plus, 41 patients sur 48 (85,4%) ont révélé des signes respiratoires avec notamment 40 patients sur 48 (83,3%) qui ont présenté une toux. Cette toux pouvait être productive et était accompagnée d'expectorations chez 33 patients sur 48 (68,8%) et d'hémoptysies chez six patients sur 48 (12,5%). Ainsi, la toux chronique et l'asthénie sont les deux signes cliniques majoritaires et révélateurs d'une NTM-PD.

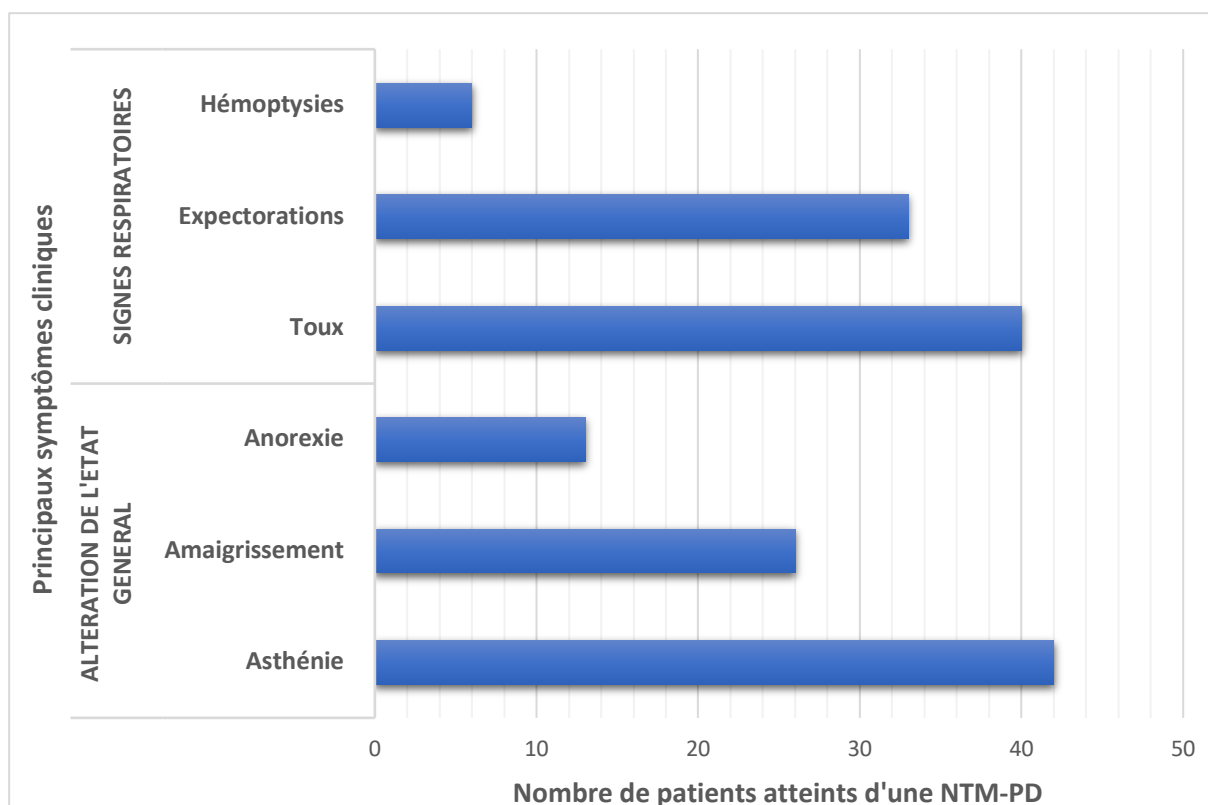


Figure 11 : Principaux symptômes cliniques au moment du diagnostic

Il est important de signaler qu'au sein de ces 48 patients ayant une atteinte pulmonaire, deux patients présentent une atteinte ostéoarticulaire associée (spondylodiscite et mono-arthrite) et un patient présente une atteinte cutanée associée (avec notamment des abcès fistulisés secondaires). L'atteinte pulmonaire reste cependant probablement la porte d'entrée de leurs différents tableaux cliniques.

2.4. Traitements médicamenteux instaurés en première ligne

Parmi les 48 patients infectés, la totalité a reçu un traitement médicamenteux et cinq d'entre eux ont également bénéficié en plus d'une prise en charge chirurgicale (lobectomie pulmonaire). Deux patients sont cependant exclus de l'interprétation des traitements médicamenteux de première ligne car le premier est déjà en récurrence au moment où il est pris en charge au CHU de Tours et ses traitements médicamenteux antérieurs ne sont pas décrits. Ainsi, son traitement reçu amikacine + bédacilline + clofazimine est à considérer comme un traitement de troisième ligne et non de première ligne. Le deuxième a reçu quant à lui un traitement antibiotique de première ligne sans connaître les noms des antibiotiques prescrits.

Ainsi, parmi les 46 traitements médicamenteux antimycobactériens instaurés en première ligne, la trithérapie la plus prescrite est l'association clarithromycine + rifampicine + éthambutol représentant 14 prescriptions (30,4%) (Figure 12).

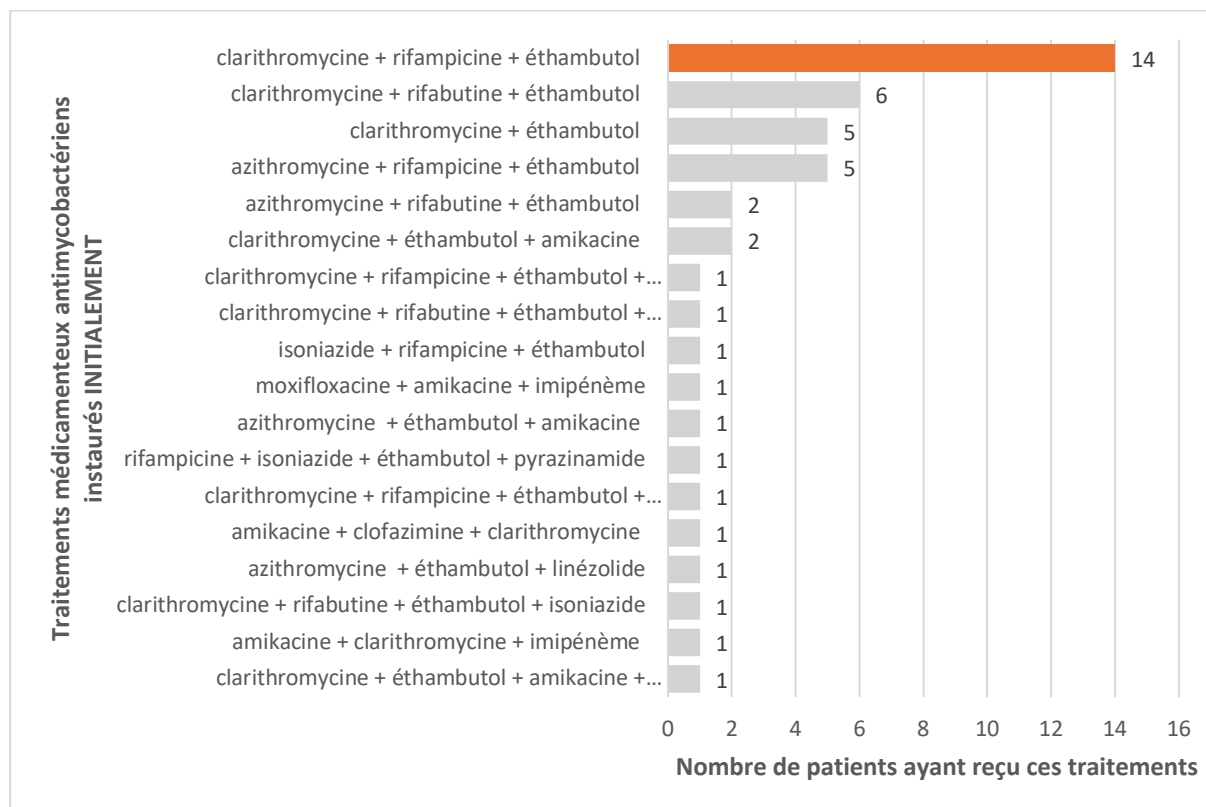


Figure 12 : Répartition des différents traitements antibiotiques reçus chez les patients atteints d'une NTM-PD

L'association clarithromycine + rifabutine + éthambutol arrive quant à elle en deuxième position représentant six prescriptions sur 46 (13,0%).

Cette trithérapie est notamment privilégiée chez les patients ayant des traitements médicamenteux lourds pour lesquels la rifampicine n'est pas utilisée en première intention en raison de son effet inducteur enzymatique puissant. Enfin, les deux dernières associations médicamenteuses les plus utilisées sont : clarithromycine + éthambutol et azithromycine + rifampicine + éthambutol soit cinq prescriptions chacune sur 46 (10,9%). Les autres combinaisons thérapeutiques représentent un ou deux patients pour chacune d'entre-elles, soit moins de 5% des prescriptions chacune.

Si l'on compare maintenant à l'espèce de MNT traitée, nous pouvons mettre en évidence que ces quatre associations d'antibiotiques sont majoritairement prescrites pour le traitement des infections à MNT du complexe MAC (24 prescriptions sur 30 soit 80,0%) (Figure 13).

Parmi elles, l'association clarithromycine + rifampicine + éthambutol est davantage utilisée pour traiter les infections à *M. intracellulare* et *M. chimaera* plutôt que celles à *M. avium*. Les trithérapies, associant un macrolide + une rifamycine + l'éthambutol, restent largement utilisées (66,7%) pour l'ensemble des espèces du complexe MAC. L'utilisation d'un macrolide est respectée dans 100% des infections à MAC de la population étudiée.

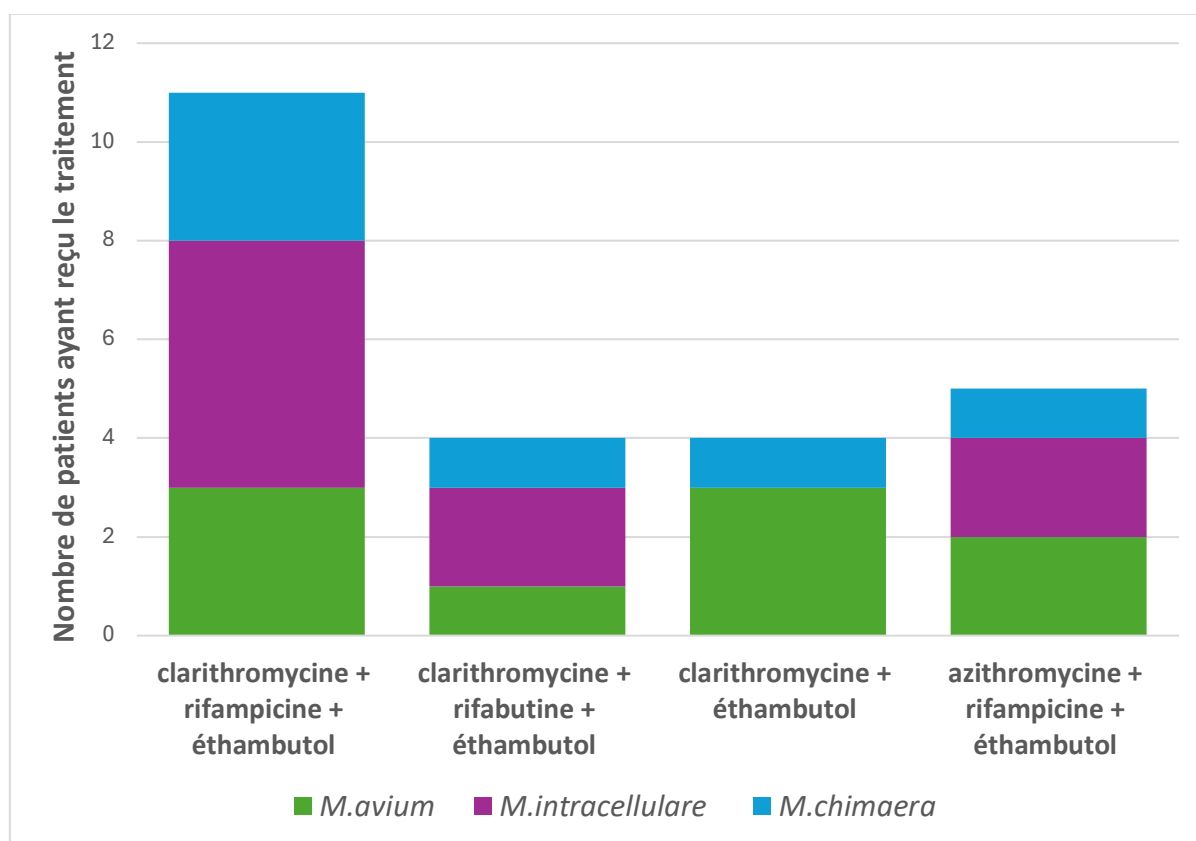


Figure 13 : Traitements médicamenteux les plus prescrits selon l'espèce de MNT identifiée au sein du complexe MAC

Les patients ont été traités avec au moins trois antibiotiques en première ligne dans 89,1% des cas, soit 41 prescriptions sur 46. Et, l'ensemble des 46 traitements prescrits en première ligne est en adéquation avec les critères de traitement ATS/IDSA 2020 pour 38 prescriptions, soit 82,6% des cas. Les molécules les plus utilisées en première ligne de traitement sont l'éthambutol et la clarithromycine, soit respectivement 43 prescriptions sur 46 (93,5%) et 34 prescriptions sur 46 (73,9%).

2.5. Durée totale de l'antibiothérapie

La durée totale de l'antibiothérapie correspond à la durée globale de prise des antibiotiques sans interruption, comprenant à la fois la durée des traitements antibiotiques de première ligne mais aussi la durée de l'ensemble des substitutions d'antibiotiques ayant eu lieu en raison des effets indésirables.

Sur les 46 patients ayant eu un traitement de première ligne connu, il est important de signaler que neuf patients ont démarré leur traitement en 2023 et sont donc encore en cours de traitement ainsi la durée effective du traitement n'est pas encore connue. La durée prévue de traitement n'est pas renseignée dans les dossiers médicaux pour trois d'entre eux. Ainsi, pour être le plus représentatif possible nous avons estimé la durée effective du traitement uniquement sur les 37 patients ayant terminé leur traitement antibiotique.

L'antibiothérapie a été administrée pour au moins 12 mois chez 20 patients sur 37, soit 54,1% des cas. En effet, sept patients (18,9%) ont reçu exactement 12 mois de traitement ; neuf patients (24,3%) ont reçu entre 12 et 18 mois de traitement et quatre patients (10,8%) ont reçu strictement plus de 18 mois de traitement.

Enfin, 17 patients sur 37 (45,9%) ont reçu strictement moins de 12 mois de traitement. Parmi eux, deux patients ont reçu uniquement respectivement sept et 11 jours de traitement antibiotique car le premier a présenté une complication clinique majeure (œdème aiguë du poumon) contre-indiquant la poursuite de l'antibiothérapie et le deuxième est décédé prématurément.

2.6. Effets indésirables liés aux traitements médicamenteux

Parmi les 48 patients traités ou encore en cours de traitement, 27 patients n'ont pas signalé d'effets indésirables (56,2%) et 21 patients (43,8%) ont déclaré avoir eu au moins un effet indésirable au cours de leur traitement. Parmi eux, six patients déclarent avoir eu deux effets indésirables et quatre patients déclarent à leur tour en avoir eu trois.

Au total, 35 effets indésirables ont été déclarés parmi lesquels 30 étaient attribués à un antibiotique en particulier et cinq étaient non attribués spécifiquement à un antibiotique dans les comptes rendus médicaux (Figure 14). Le type d'effet indésirable le plus cité est l'atteinte digestive représentant 11 effets indésirables sur 35 (31,4%) avec notamment des douleurs

abdominales ; nausées/vomissements ; diarrhées et ballonnements principalement dû à la clarithromycine (sept effets indésirables sur 11 soit 63,6 % des cas).

Cependant, l'atteinte ophtalmique liée à l'éthambutol ; l'atteinte hématologique liée au linézolide et l'atteinte rénale et/ou auditive liée aux aminosides ont également été déclarées de nombreuses fois, soit respectivement trois effets indésirables sur 35 (8,6%) pour l'éthambutol et le linézolide et quatre effets indésirables sur 35 (11,4%) pour les aminosides. Enfin, parmi les dix autres effets indésirables cités (28,6%), nous retrouvons sans nette prédominance : des polyarthralgies, des troubles de la libido, des insomnies, des myalgies, des céphalées et une sécheresse buccale. Ces 35 effets indésirables ont entraîné l'arrêt de l'antibiotique chez 13 patients sur 21 (61,9%), imposant ainsi soit l'instauration d'un nouvel antibiotique chez huit patients sur 13 (61,5%), ou soit la poursuite du traitement sans nouvelle instauration chez cinq patients sur 13 (38,5 %) et réduisant très probablement l'observance du traitement par le patient et l'efficacité thérapeutique.

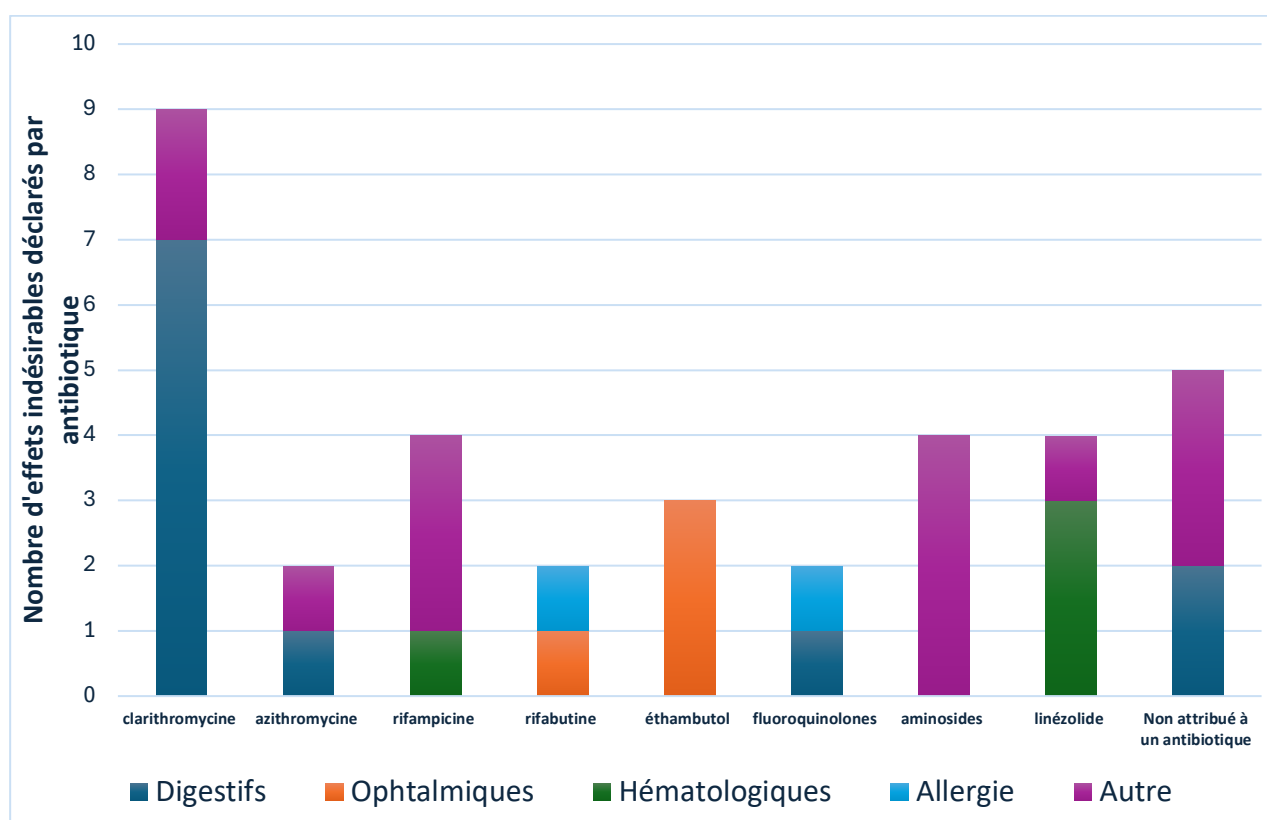


Figure 14 : Répartition du type et du nombre d'effets indésirables liés au traitement antibiotique

2.7. Évolution et survie des patients

Parmi les 48 patients atteints d'une NTM-PD, neuf patients étant encore au début ou en cours de leur traitement en 2023, il a donc été décidé d'évaluer la réponse au traitement et la survie uniquement sur les 39 patients ayant terminé leur traitement. Le suivi s'est effectué à partir de la date de début du traitement.

À six mois du début de traitement, quatre patients sur 39 (10,3%) évoluent défavorablement et 21 patients sur 39 (53,8%) présentent des séquelles cliniques et/ou radiologiques. Seulement neuf patients (32,1%) parmi les 28 patients encore en cours de traitement ont eu des prélèvements de contrôle microbiologique. Parmi eux, un patient est considéré en échec microbiologique (culture positive à la même mycobactérie) pour lequel le traitement médicamenteux de première ligne est resté inchangé. Enfin, un patient est considéré en rechute par les cliniciens, s'il y a une progression des lésions pulmonaires à la radiographie alors qu'il vient tout juste de terminer son traitement.

Il a été mis en évidence qu'à 12 mois du début de traitement, l'état clinique des patients s'améliore légèrement (seulement trois patients sur 39 (7,7%) évoluent défavorablement contre quatre patients (10,3%) à six mois) et le nombre de séquelles cliniques et/ou radiologiques diminuent plus fortement. En effet, le nombre de patients ayant des séquelles est passé de 21 (53,8%) à 16 patients sur 39 (41,0%). Il est important de souligner que parmi les 18 patients ayant évolués favorablement, 11 patients (61,1%) sont encore en cours de traitement.

Ainsi, nous pouvons en déduire que l'évolution favorable des patients semble intrinsèquement liée à la présence et à la durée du traitement antibiotique, preuve de son efficacité.

Lorsqu'on s'intéresse au suivi des patients à 24 mois du début de traitement, moment où 23 patients sur 39 (59,0%) ont arrêté leur traitement, l'évolution défavorable des patients remonte à 12,8% (5 patients sur 39). A l'inverse, les séquelles radiologiques et/ou cliniques quant à elles disparaissent au fil du temps, représentant seulement 23,1% à 24 mois du début de traitement (neuf patients sur 39).

L'évolution et les séquelles à 36 mois de début du traitement sont quant à elles très difficilement interprétables, étant donné que trois-quarts des patients n'ont pas pu se présenter et/ou être vu en consultation pour différentes raisons ((i) soit en raison de leur décès, (ii) soit parce qu'ils sont perdus de vue, (iii) soit parce qu'il n'y a pas eu de consultation

programmée (iiii) soit parce que le patient lui-même ne s'est pas présenté à sa consultation). De même, il est impossible d'interpréter la persistance microbiologique des MNT dans les prélèvements étant donné qu'il était impossible sur ENNOV CLINICAL de saisir au cours du suivi les résultats des prélèvements bactériologiques pendant la surveillance des patients, notamment après l'arrêt de leur traitement. À la date de dernière visite des patients, l'évolution défavorable de ces derniers continue de progresser pour atteindre 35,9%, soit 14 patients sur 39. Bien que les séquelles aient diminué à 24 mois du début de traitement, celles-ci sont présentes chez 23 patients sur 39 (59,0%). Parmi ces séquelles, il y a 12 patients sur 23 (52,2%) qui ont une persistance des signes cliniques et 19 patients sur 23 (82,6%) qui ont des séquelles radiologiques.

Sur les 39 patients, 11 sont décédés (soit 28,2% de décès) au cours de l'étude (Figure 15). La majorité des patients décédés est des hommes (neuf hommes parmi les 11 patients décédés soit 81,8%). Trois patients étaient encore en cours de traitement au moment de leur décès (le premier est décédé à 11 jours de traitement, le deuxième est décédé à deux mois de traitement et enfin le dernier à quatre mois de traitement). Le taux de mortalité à deux ans est de 17,9%.

Parmi les patients décédés, il n'y avait pas de formes radiologiques largement prédominantes. Néanmoins, la forme fibro-cavitaire et la forme autre sont associées à un plus haut risque de mortalité que la forme nodulo-bronchectasique (respectivement quatre formes chacune (36,4%) contre trois formes (27,2%)). De plus, le complexe MAC a été retrouvé chez sept patients décédés sur 11, soit 63,6% des NTM-PD ayant pu causer le décès du patient. Au sein de ce complexe MAC, *M. intracellulare* présente un pronostic plus sombre et est associée à une plus grande mortalité puisqu'elle était présente chez quatre patients sur les sept décédés (57,1%) avec une MNT du complexe MAC.

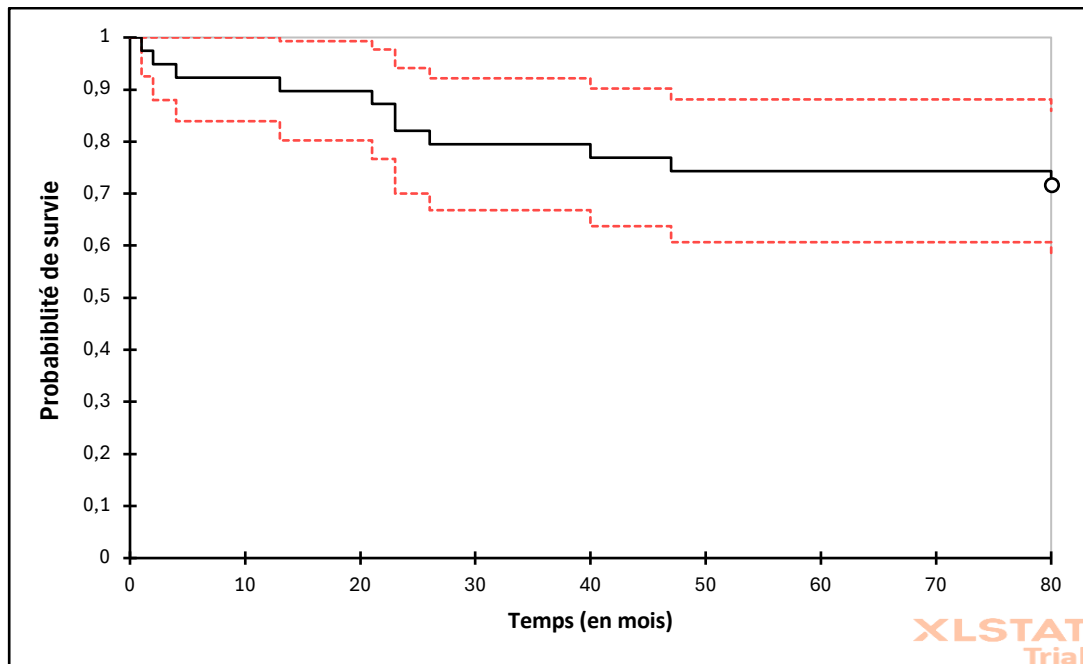


Figure 15 : Courbe de survie de Kaplan Meier chez les patients atteints d'une NTM-PD (courbe noire) et l'intervalle de confiance à 95% (courbes rouges)

Par ailleurs, si l'on compare les durées de traitement de la NTM-PD entre les patients décédés et ceux encore en vie, nous pouvons mettre en évidence que les patients décédés ont reçu une durée moyenne de traitement inférieure à celle des patients encore en vie (respectivement huit mois de traitement contre 12 mois de traitements). Néanmoins, ce résultat est biaisé car certains patients sont décédés en cours de traitement, ce qui réduit la durée de leur traitement administré. Cette durée de traitement n'a en revanche pas d'impact sur le délai de mortalité.

Enfin, parmi les 28 patients encore en vie à leur date de dernière visite : 20 patients sont toujours suivis et surveillés par un pneumologue au CHU de Tours ; six patients sont perdus de vue par (i) rupture de suivi, (ii) pour cause de déménagement, (iii) pour cause de suivi dans une autre ville (Bourges) ; un patient est considéré comme guéri et enfin, un patient est considéré en échec radiologique.

IV. Discussion

La situation épidémiologique des infections pulmonaires à MNT (NTM-PD) reste encore peu connue dans beaucoup de régions françaises bien qu'elle tende à s'améliorer ces dernières années. Pour enrichir les connaissances dans ce domaine, nous avons décidé de réaliser une étude épidémiologique rétrospective des patients suivis au CHU de Tours.

Notre cohorte inclut 415 prélèvements respiratoires positifs à une MNT entre le 01/01/2015 et le 31/12/2023. Les deux prélèvements respiratoires majoritairement réalisés sont les expectorations (47,2%) et les aspirations bronchiques (33,7%). Bien que le nombre des recherches de mycobactéries adressées au laboratoire de Bactériologie soit resté stable, nous observons une augmentation significative du nombre de prélèvements respiratoires positifs à MNT au cours de ces dernières années (+ 6,5% entre 2015 et 2023) pour atteindre un maximum en 2023. Cette augmentation est objectivée à l'échelle mondiale tant par l'amélioration des techniques récentes d'identification des MNT et l'avancée des techniques de diagnostic radiologique que par les changements démographiques et environnementaux (Mencarini *et al.* 2017; Wassilew *et al.* 2016). Si en revanche, nous comparons ces chiffres au nombre réel de NTM-PD, nous observons que la proportion de NTM-PD reste quant à elle globalement stable malgré un léger pic en 2015 et une augmentation plus marquée en 2023. Ces données sont quelque peu rassurantes car la proportion de malades n'augmente pas significativement mais nous amène à se poser la question du sous-diagnostic des NTM-PD.

Dans notre étude, 326 patients ont des prélèvements respiratoires positifs à MNT. Parmi eux, 172 patients (52,8%) ont des prélèvements considérés comme contaminés par une mycobactérie environnementale non pathogène, ou exceptionnellement pathogène, ou bien car il manquait des critères pouvant faire évoquer une colonisation ou une infection. Au sein de ces prélèvements respiratoires contaminés, *M. goodii* est l'espèce majoritairement retrouvée (58,0% des cas). Cette mycobactérie saprophyte est largement considérée comme non pathogène dans de nombreuses études (Lange *et al.* 2022; Wassilew *et al.* 2016) et classiquement retrouvée dans les prélèvements respiratoires (López-Roa *et al.* 2020; Schiff *et al.* 2019).

Les critères diagnostiques ATS/IDSA 2020 ont été utilisés pour distinguer les patients colonisés des patients infectés et traités. Dans notre cohorte, 28,2% des patients étaient colonisés. Parmi eux, le complexe MAC a été retrouvé dans 80,7% des cas. Cette répartition met en évidence l'importance d'une évaluation minutieuse des patients afin de déterminer la nécessité d'un suivi ou d'un traitement. Les dernières recommandations de traitement de l'ATS/IDSA 2020 suggèrent de préférer l'instauration du traitement plutôt que l'attente vigilante dans le cadre d'examens directs positifs à BAAR dès le diagnostic (Bemer *et al.* 2021; Daley *et al.* 2020). Un véritable enjeu s'ouvre donc ici.

De plus, parmi les 326 patients analysés, 14,7% remplissaient quant à eux les critères diagnostiques ATS/IDSA 2020 d'une NTM-PD. Ce résultat est comparable aux différentes études européennes. En effet, selon Mencarini *et al.*, 17% des patients italiens sont atteints d'une NTM-PD ou encore dans une étude grecque, Panagiotou *et al.* décrivent quant à eux 16% de patients atteints d'une NTM-PD (Mencarini *et al.* 2017; Panagiotou *et al.* 2014). Ce nombre peu élevé met en évidence qu'il y a une proportion significative de MNT commensales dans les prélèvements respiratoires sans pertinence clinique mais qui nécessite tout de même une surveillance clinique rapprochée des patients. Malheureusement, notre étude n'inclut pas l'ensemble des NTM-PD de la région Centre-Val de Loire étant donné que les centres hospitaliers extérieurs et les laboratoires privés n'ont pas été inclus dans notre étude. Ceci ne permet donc pas de calculer l'incidence et la prévalence locale exacte. Une étude à plus large échelle menée sur plusieurs centres hospitaliers du GHT serait davantage représentative.

Pour la suite de notre étude, nous avons décidé de s'intéresser uniquement aux données épidémiologiques des patients atteints d'une infection pulmonaire liée aux MNT (NTM-PD).

Au sein des NTM-PD, le complexe MAC est largement prédominant (68,8%). C'est la première espèce en cause aux États-Unis, en Asie-Australie, en Europe mais aussi en France et dans notre étude (Bemer *et al.* 2021; Mencarini *et al.* 2017). Au sein de ce complexe, *M. avium* prédomine (29,2%) sur *M. intracellulare* (22,9%) dans notre étude mais aussi de manière générale en Europe (Maugein 2005; Hoefsloot *et al.* 2013).

Si nous étudions la liste des espèces de MNT responsables de NTM-PD publié par le Groupe de Recherche et d'Enseignement en Pneumo-Infectiologie (GREPI) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), les quatre principales espèces en cause sont : le complexe MAC, *M. xenopi*, *M. abscessus* et *M. kansasii*.

Cette distribution d'espèces est identique à celle de notre cohorte avec respectivement 68,8% de MAC ; 10,4% de *M. xenopi* ; 6,3% de *M. kansasii* et 4,2% de *M. abscessus*. Cependant, malgré leur rareté, il est important d'avoir à l'esprit que *M. simiae*, *M. florentinum*, *M. heckeshornense*, *M. interjectum* et *M. fortuitum* peuvent être toutes aussi pathogènes chez l'homme. C'est justement au travers d'études comme celle-ci ou de *case reports* dans la littérature qu'on met en avant ces espèces moins fréquemment isolées et qu'on peut plus facilement caractériser leur pathogénicité selon la présentation clinique et les comorbidités du patient.

En ce qui concerne les données démographiques des patients atteints d'une NTM-PD, nous observons une médiane d'âge de 66 ans. Les personnes de plus de 65 ans sont donc plus sujettes aux infections par les MNT. Une étude américaine a mis en évidence que la prévalence annuelle d'une NTM-PD en 2015 était 47/100 000 habitants chez les ≥ 65 ans contre 17/ 100 000 habitants dans la population générale (Hamed et Tillotson 2023). De plus, nous mettons en évidence que les NTM-PD touchent davantage les hommes (60,4%) que les femmes (39,6%). Or, la médiane d'âge des hommes (62 ans) de notre étude est inférieure à celle des femmes (68 ans). Nous avons donc moins de femmes touchées dans notre étude mais celles-ci sont plus âgées. Des rapports européens montrent une prévalence d'hommes âgés atteints d'une NTM-PD (López-Roa *et al.* 2020; Lopes *et al.* 2022). Inversement, des études menées en Oregon rapportent une majorité de femmes âgées non fumeuses ayant développé une NTM-PD plus communément appelée le *Syndrome de Lady Windermere* (Mencarini *et al.* 2017; Monteiro, Peres, et Mansinho 2019). Étant donné que plusieurs études se contredisent, il est donc impossible à l'heure actuelle de se baser sur cette donnée épidémiologique pour parler d'un facteur favorisant.

Dans la littérature, les comorbidités respiratoires (BPCO, DDB, asthme, cancer pulmonaire...) ; le diabète ; les maladies auto-immunes ; l'immunodépression liée aux infections par le VIH ; aux traitements immunosuppresseurs et bien d'autres, constituent de réels facteurs de risque prédisposants de NTM-PD. En effet, dans notre étude, 70,8% des patients présentent des comorbidités respiratoires avec 22,9% de BPCO et surtout 41,7% de DDB parmi les 48 patients infectés. Selon Hamed et Tillotson, la probabilité de faire une NTM-PD est neuf fois plus élevée chez les patients atteints de BPCO que les patients sans maladie chronique obstructive (Hamed

et Tillotson 2023). Le chiffre de DDB est quant à lui difficilement interprétable car dans le recueil de données il était parfois impossible de déterminer si la DDB était préexistante à l'infection ou si elle était la conséquence clinique de l'infection à MNT ayant évolué depuis plusieurs mois/années. Un facteur de confusion est donc possible. De plus, dans notre étude, 16,7% des 48 patients présentent des séquelles de tuberculose et 22,9% des 48 patients sont coinfectés par le VIH. Ces résultats sont comparativement plus élevés par rapport aux autres études (Veziris *et al.* 2021; Schiff *et al.* 2019) en raison notamment d'un petit échantillon de patients atteints d'une NTM-PD.

L'analyse microbiologique et radiologique des infections pulmonaires à MNT souligne la variabilité d'espèces de MNT mais aussi de formes radiologiques.

Les examens directs des prélèvements respiratoires étaient retrouvés positifs dans 56,3% des diagnostics de NTM-PD, soit plus de la moitié. Cependant, il est impossible de les interpréter selon l'espèce de MNT étant donné que le nombre d'échantillons pour certaines espèces était trop petit. De plus, il est également impossible de les interpréter selon le délai de début de traitement étant donné que la date précise de chacun des prélèvements pour un même patient n'a pas pu être saisie.

Dans notre étude, la forme radiologique dominante est la forme autre (39,6%) avec notamment des formes nodulaires multiples et des formes de condensation pulmonaire. Les formes fibro-cavitaires et nodulo-bronchectasiantes représentent respectivement 33,3% et 27,1%. De plus, la forme nodulo-bronchectasiente n'est présente que chez 30,3% des infections à MNT du complexe MAC. Ces résultats ne sont pas complètement en accord avec les études récentes. En effet, selon Wassilew *et al* et Moro et Kikuchi, la forme nodulo-bronchectasiente est la forme radiologique prédominante des infections à MNT et elle est présente dans $\geq 50\%$ des cas d'infections à MNT du complexe MAC (Wassilew *et al.* 2016; Moro et Kikuchi 2022). En revanche, d'autres études affirment que les taux de formes fibro-cavitaires et de formes autres peuvent varier respectivement de 17 à 40% et de 6 à 39% indépendamment de l'espèce, tel est le cas dans notre étude. De plus, en accord avec la littérature, la forme fibro-cavitaire est représentée dans 80% des infections à *M. xenopi* (Carrillo *et al.* 2014)(Dailloux *et al.* 2006).

Néanmoins, il est important de rappeler que l'ensemble des comptes rendus radiologiques a été relu par un pneumologue et que grâce à lui, la détermination du tableau radiologique a

été plus précise. En effet, il est impossible de s'appuyer uniquement sur les comptes-rendus médicaux et conclusions radiologiques pour déterminer le tableau clinique dominant de chacun des patients, soulignant ainsi la complexité de diagnostic et de suivi des patients. L'étiologie mycobactérienne des lésions pulmonaires n'est pas toujours clairement établie dans les comptes rendus, rendant difficile la distinction entre les lésions pulmonaires préexistantes des maladies sous-jacentes et les lésions *de novo* en lien avec la pathogénicité de la MNT. Cette interprétation radiologique délicate met en lumière l'expertise requise du pneumologue et l'apparition possible d'opinions divergentes entre cliniciens. Un biais d'erreur de classification est donc toujours possible et reflète un problème habituel au vu de la complexité du diagnostic.

Concernant les symptômes cliniques évocateurs d'une NTM-PD, l'altération de l'état général et les signes respiratoires font partis des signes cliniques non spécifiques mais classiquement retrouvés. Parmi eux, l'asthénie et la toux chronique insidieuse ont été retrouvés au premier plan, respectivement chez 87,5% et 83,3% des 48 patients de notre étude. Ils étaient fréquemment associés d'expectorations (68,8%) et d'une perte de poids des patients (54,2%). Ces résultats sont communs aux différentes études (Hamed et Tillotson 2023; Schiff *et al.* 2019) et ne soulignent pas d'événements cliniques particuliers retrouvés.

Nos résultats mettent en évidence la conformité et le respect des critères de traitement ATS/IDSA 2020 chez 82,6% des patients. En effet, si l'on intéresse aux traitements prescrits au sein du complexe MAC, la trithérapie associant un macrolide + l'éthambutol + une rifamycine a été largement utilisée (66,7%). Un macrolide était prescrit dans 100% des infections à MNT du complexe MAC, assurant en partie le succès thérapeutique des patients à condition qu'il ne soit jamais utilisé en monothérapie.

Quant aux autres espèces, seules deux associations d'antibiotiques, l'une pour *M. kansasii* et l'autre pour *M. interjectum*, n'étaient pas en accord avec les prescriptions habituelles mais respectées les sensibilités de la souche *in vitro*. La plupart des patients ont reçu au moins trois antibiotiques (89,1%) pendant 12 mois ou plus (54,1%). Nous avons choisi de classer les patients selon une durée d'antibiothérapie inférieure ou supérieure à 12 mois, même si les recommandations privilégient 12 mois de traitement après négativation des prélèvements, parce que dans la vie réelle il n'est pas facile d'avoir la date de négativation des prélèvements.

L'ensemble de ces résultats contraste avec ceux du Japon ou des autres études menées en France (Van Ingen et al. 2017; Veziris et al. 2021). Par exemple, seulement 41,9% des patients japonais ont reçu strictement plus de six mois de traitement ou encore, dans l'étude de Veziris *et al*, la proportion de patients traités 12 mois est de 22%.

Enfin, 45,9% des patients de notre cohorte ont reçu strictement moins de 12 mois de traitement. Assurément, il est essentiel de rappeler que la durée de l'antibiothérapie est conditionnée par son efficacité mais avant tout par la qualité de vie des patients et les effets indésirables fréquents qui peuvent apparaître et réduire l'observance des traitements. C'est principalement pour ces raisons que de nombreux patients ont été traités moins de 12 mois.

En effet, les traitements utilisés sont néanmoins pourvoyeurs de nombreux effets indésirables. Dans notre étude, 43,8% des patients, soit presque un patient sur deux, a déclaré avoir eu au moins un effet indésirable au cours de son traitement. Ce résultat reste modéré contrairement à d'autres études dans lesquelles les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents (Van Ingen *et al*. 2017). Parmi les 35 effets indésirables recensés, 31,4 % étaient d'origine digestive ; 11,4% d'origine rénale et auditive ; 8,6% d'origine ophtalmique ; et 8,6% d'origine hématologique.

L'éthambutol et la clarithromycine sont les molécules les plus utilisées en première ligne de traitement, prescrites respectivement chez 93,5% et 73,9% des 46 patients. Cependant, celles-ci restent néanmoins responsables des principaux effets indésirables notamment digestifs pour la clarithromycine et ophtalmiques pour l'éthambutol.

Au sein des patients ayant eu des effets indésirables, 61,9% ont arrêté précocement leur traitement et 61,5% d'entre eux ont substitué leur schéma thérapeutique initial. A cela s'ajoute les 46,2% de patients poursuivant leur traitement antibiotique après arrêt d'un antibiotique pouvant favoriser l'apparition de mutants résistants. L'ensemble de ces résultats contribue à mettre en évidence une très mauvaise tolérance des traitements ainsi qu'une réduction probablement significative de l'observance des traitements et de l'efficacité thérapeutique.

Ces résultats doivent d'autant plus tenir compte des effets indésirables non déclarés par les patients mais aussi ceux des patients perdus de vue.

Enfin, l'évolution et les séquelles des patients sont des paramètres tout aussi importants à exposer et à débattre. A l'issue des résultats, il a été mis en évidence un manque important de

contrôle de la négativation des prélèvements à six mois du début de traitement. En effet, seulement 32,1% des 28 patients en cours de traitement ont bénéficié de cette surveillance microbiologique d'après les données qui ont pu être recueillies. Ce résultat conditionne pourtant la suite de la prise en charge des patients et peut être le reflet de leur mauvais pronostic. Il est donc impossible à l'issue de cette étude d'avoir des chiffres exacts d'échecs et de succès thérapeutique.

Il est également intuitif qu'il y a une meilleure chance de guérison et de survie si les patients sont traités pendant 12 mois ou plus étant donné que l'évolution favorable des patients a augmenté de 2,6% et les séquelles ont réduit de 12,8% par rapport à six mois de traitement. Cependant, quelle que soit la durée du traitement, l'évolution défavorable des patients prime (35,9%) et les séquelles cliniques et/ou radiologiques persistent (59,0%) à la date de dernière visite des patients.

Néanmoins, il est impossible de déterminer si cette évolution défavorable des patients est liée au vieillissement de la population d'étude ou au reflet de l'évolution chronique et insidieuse de la NTM-PD. De plus, l'évolution clinique des patients a été interprétée de manière subjective à la lecture des comptes rendus médicaux sans voir le patient directement. Un biais d'interprétation est donc toujours possible. Cette interprétation générale met en lumière la balance bénéfice/risque des traitements mais doit avant tout tenir compte du ressenti du patient.

Quant aux données de mortalité, le taux de décès à deux ans du début de traitement est de 17,9%. Ce résultat est comparativement supérieur à d'autres études (Bemer *et al.* 2021; Fleshner *et al.* 2016). Cependant, plusieurs patients n'avaient pas terminé leur traitement pour évaluer leur mortalité réduisant ainsi la taille de l'échantillon et surestimant peut-être le taux. Il est également préférable d'interpréter ces données de mortalité avec celles des patients sains ou colonisés.

Par ailleurs, il semble que les formes autres et fibro-cavitaires soient associées à une plus forte mortalité notamment si l'espèce en cause fait partie du complexe MAC (63,6% de décès lié au complexe MAC). Notre étude montre aussi une diminution du risque de mortalité chez les femmes atteintes d'une NTM-PD (81,8% de décès chez les hommes). L'ensemble de ces paramètres souligne la présence de facteurs de mauvais pronostic associés à un risque plus

élevé de mortalité d'une NTM-PD, or aucun test statistique n'a été réalisé pour prouver ces faits.

L'un des principaux points forts de notre étude est le recueil exhaustif de tous les prélèvements respiratoires positifs avec révision des dossiers médicaux et imageries thoraciques ainsi que la classification des patients selon les critères diagnostiques de l'ATS/IDSA 2020. La durée de l'étude permet également d'avoir des résultats représentatifs de la population adulte tourangelle sur plusieurs années et des résultats comparatifs avec les autres études. Cependant, notre cohorte présente plusieurs limites. Par le manque d'informations, l'absence de justification dans les comptes rendus médicaux, l'absence de prélèvements de contrôles ultérieurs envoyés en Bactériologie pour recherche de mycobactéries, il a été difficile de conclure pour certains patients à l'impact clinico-biologique de la MNT sur la prise en charge clinique, le suivi, l'évolution et le succès thérapeutique. Enfin, la principale limite de cette étude est le délai entre les derniers patients inclus en 2023 et l'analyse finale. En effet, ces suivis apparaîtront dans les années à venir. A cela s'ajoute les six patients perdus de vue. Tout ceci entraîne donc une diminution du nombre de patients pour lesquels une conclusion peut être donnée.

Bien que la plateforme de recherche clinique ENNOV CLINICAL de l'étude soit un atout extrêmement utile à ce type d'analyse, elle présente aussi quelques limites notamment l'impossibilité de :

- Saisir >10 prélèvements respiratoires positifs à MNT par patient
- Écrire plusieurs plages de dates pour la durée d'un antibiotique
(Par exemple : si un traitement a été pris du 15/01/2023 au 18/01/2023 puis arrêté et repris le 01/02/2023, il n'est pas possible de l'écrire)
- Préciser la voie d'administration des traitements antibiotiques
- Écrire si des prélèvements de contrôle microbiologique ont été réalisés dans le suivi et la surveillance des patients après l'arrêt du traitement
- Saisir des valeurs de CMI pour l'Éthambutol et l'Isoniazide
- Rendre les CMI des antibiotiques > ou < à X µg/mL

Pour rappel, l'éthambutol est présent dans 93,5% des prescriptions de première ligne dans notre cohorte. Ainsi, sans saisie exacte des CMI, cette prépondérance rend difficile une analyse spécifique par espèce, car les variations de sensibilité peuvent ne pas se traduire par des différences cliniques significatives dans le contexte de l'éthambutol. Il en va également de même pour les autres CMI d'où l'absence de résultats à ce sujet dans notre étude.

Enfin, les infections à MNT présentent une variabilité importante en termes de réponse au traitement. Les résultats *in vitro* ne sont pas toujours représentatifs des résultats cliniques, ce qui complique l'établissement de corrélations fiables entre CMI et efficacité thérapeutique.

V. Conclusion

Les MNT sont des bactéries opportunistes et des pathogènes émergents. Leur identification dans les prélèvements respiratoires ne cesse d'augmenter au cours des dernières années. Elles sont responsables d'infections pulmonaires (NTM-PD) à la fois chez le sujet immunocompétent et le sujet immunodéprimé.

Cette étude épidémiologique des NTM-PD basée sur la collaboration entre microbiologistes et pneumologues nous fournit des données cliniques, microbiologiques, radiologiques et thérapeutiques complètes des patients suivis au CHU de Tours. Le complexe MAC, *M. xenopi*, *M. kansasii* et *M. abscessus* sont les principales espèces responsables des NTM-PD, survenant chez des patients ayant le plus souvent des comorbidités respiratoires.

Bien que l'altération de l'état général et les signes respiratoires soient non spécifiques et majoritairement retrouvés, les formes radiologiques peuvent quant à elles varier davantage. La prise en charge thérapeutique tourangelle est en adéquation avec les critères de traitement de l'ATS/IDSA 2020. Cependant, les problèmes de tolérance médicamenteuse restent majoritaires et les séquelles cliniques et/ou radiologiques demeurent nombreuses à la fin du suivi des patients.

Pour conclure, l'expérience rapportée dans cette thèse permet une évaluation des pratiques locales en réalisant un état des lieux du diagnostic et de la prise en charge des NTM-PD dans le but d'optimiser ultérieurement les pratiques et de parfaire nos connaissances.

VI. Bibliographie

1. Adjemian, Jennifer, D. Rebecca Prevots, Jack Gallagher, Kylee Heap, Renu Gupta, et David Griffith. 2014. « Lack of Adherence to Evidence-based Treatment Guidelines for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease ». *Annals of the American Thoracic Society* 11 (1): 9-16.
2. Bemer, Pascale, Olivia Peuchant, Hélène Guet-Revillet, Julien Bador, Charlotte Balavoine, Damien Basille, Guillaume Beltramo, et al. 2021. « Management of Patients with Pulmonary Mycobacteriosis in France: A Multicenter Retrospective Cohort Study ». *BMC Pulmonary Medicine* 21 (1): 333.
3. Brown-Elliott, Barbara A., Kevin A. Nash, et Richard J. Wallace. 2012. « Antimicrobial Susceptibility Testing, Drug Resistance Mechanisms, and Therapy of Infections with Nontuberculous Mycobacteria ». *Clinical Microbiology Reviews* 25 (3): 545-82.
4. Brown-Elliott, Barbara A., et Gail L. Woods. 2019. « Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria ». Édité par Colleen Suzanne Kraft. *Journal of Clinical Microbiology* 57 (10): e00834-19.
5. Carrillo, Maria C., Demetris Patsios, Ute Wagnetz, Frances Jamieson, et Theodore K. Marras. 2014. « Comparison of the Spectrum of Radiologic and Clinical Manifestations of Pulmonary Disease Caused by *Mycobacterium Avium* Complex and *Mycobacterium Xenopi* ». *Canadian Association of Radiologists Journal* 65 (3): 207-13.
6. CA-SFM/ EUCAST 2023_V1.0
7. Corbett, Caroline, Philipp Finger, Marion Heiß-Neumann, Juergen Bohnert, Ines B. Eder, Melanie Eisele, Inna Friesen, et al. s. d. « Development of prevalence and incidence of non-tuberculous mycobacteria in German laboratories from 2016 to 2020 ». *Emerging Microbes & Infections* 12 (2): 2276342.
8. Dailloux, M., M. L. Abalain, C. Laurain, L. Lebrun, C. Loos-Ayav, A. Lozniewski, J. Maugein, et the French Mycobacteria Study Group. 2006. « Respiratory Infections Associated with Nontuberculous Mycobacteria in Non-HIV Patients ». *European Respiratory Journal* 28 (6): 1211-15.
9. Daley, Charles L, Jonathan M Iaccarino, Christoph Lange, Emmanuelle Cambau, Richard J Wallace, Claire Andrejak, Erik C Böttger, et al. 2020. « Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline ». *Clinical Infectious Diseases* 71 (4): e1-36.
10. Fedrizzi, Tarcisio, Conor J. Meehan, Antonella Grottola, Elisabetta Giacobazzi, Giulia Fregni Serpini, Sara Tagliazucchi, Anna Fabio, et al. 2017. « Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria ». *Scientific Reports* 7 (mars):45258.

11. Fleshner, M., K. N. Olivier, P. A. Shaw, J. Adjemian, S. Strollo, R. J. Claypool, L. Folio, A. Zelazny, S. M. Holland, et D. R. Prevots. 2016. « Mortality among patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria disease ». *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 20 (5): 582-87.
12. Fröberg, Gabrielle, Florian P. Maurer, Erja Chryssanthou, Louise Fernström, Hanaa Benmansour, Samira Boarbi, Anne Torunn Mengshoel, et al. 2023. « Towards Clinical Breakpoints for Non-Tuberculous Mycobacteria – Determination of Epidemiological Cut off Values for the Mycobacterium Avium Complex and Mycobacterium Abscessus Using Broth Microdilution ». *Clinical Microbiology and Infection* 29 (6): 758-64.
13. Gopalaswamy, Radha, Sivakumar Shanmugam, Rajesh Mondal, et Selvakumar Subbian. 2020. « Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections – a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment ». *Journal of Biomedical Science* 27 (juin):74.
14. Griffith, David E., Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, Antonino Catanzaro, Charles Daley, Fred Gordin, Steven M. Holland, et al. 2007. « An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 175 (4): 367-416.
15. Hamed, Kamal A., et Glenn Tillotson. 2023. « A Narrative Review of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Microbiology, Epidemiology, Diagnosis, and Management Challenges ». *Expert Review of Respiratory Medicine* 17 (11): 973-88.
16. Haworth, Charles S, John Banks, Toby Capstick, Andrew J Fisher, Thomas Gorsuch, Ian F Laurenson, Andrew Leitch, et al. 2017. « British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) ». *Thorax* 72 (Suppl 2): ii1-64.
17. Hoefsloot, Wouter, Jakko Van Ingen, Claire Andrejak, Kristian Ängeby, Rosine Bauriaud, Pascale Bemer, Natalie Beylis, et al. 2013. « The Geographic Diversity of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from Pulmonary Samples: An NTM-NET Collaborative Study ». *European Respiratory Journal* 42 (6): 1604-13.
18. Ide, Shotaro, Shigeki Nakamura, Yoshihiro Yamamoto, Yoshihisa Kohno, Yuichi Fukuda, Hideki Ikeda, Eisuke Sasaki, et al. 2015. « Epidemiology and Clinical Features of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis in Nagasaki, Japan ». *PLoS ONE* 10 (5): e0128304.

19. Jaffré, Jérémy, Alexandra Aubry, Thomas Maitre, Florence Morel, Florence Brossier, Jérôme Robert, Wladimir Sougakoff, Nicolas Veziris, et the CNR-MyRMA (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux). 2020. « Rational Choice of Antibiotics and Media for Mycobacterium Avium Complex Drug Susceptibility Testing ». *Frontiers in Microbiology* 11 (février):81.
20. Johansen, Matt D., Jean-Louis Herrmann, et Laurent Kremer. 2020. « Non-Tuberculous Mycobacteria and the Rise of Mycobacterium Abscessus ». *Nature Reviews Microbiology* 18 (7): 392-407.
21. Koh, Won-Jung. 2017. « Nontuberculous Mycobacteria—Overview ». Édité par David Schlossberg. *Microbiology Spectrum* 5 (1): 5.1.11.
22. Kumar, Kartik, Aravind Ponnuswamy, Toby GD Capstick, Christabelle Chen, Douglas McCabe, Rhys Hurst, Lisa Morrison, et al. 2024. « Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management ». *Clinical Medicine* 24 (1): 100017.
23. Lange, Christoph, Erik C Böttger, Emmanuelle Cambau, David E Griffith, Lorenzo Guglielmetti, Jakko Van Ingen, Shandra L Knight, et al. 2022. « Consensus Management Recommendations for Less Common Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases ». *The Lancet Infectious Diseases* 22 (7): e178-90.
24. Lopes, Mariana, Micaela Batista, Teresa Garcia, Helena Alves, Luísa Boaventura, Celeste Pontes, et Fernando Rodrigues. 2022. « Non-tuberculous mycobacteria: clinical and laboratory characterisation (2009 and 2019) ». *Epidemiology and Infection* 151 (décembre):e8.
25. López-Roa, P., E. Aznar, J. Cacho, R. Cogollos-Agruñá, D. Domingo, MI García-Arata, R. Millán, et al. 2020. « Epidemiology of Non-Tuberculous Mycobacteria Isolated from Clinical Specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017 ». *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 39 (6): 1089-94.
26. Maugein, J. 2005. « Sentinel-Site Surveillance of Mycobacterium Avium Complex Pulmonary Disease ». *European Respiratory Journal* 26 (6): 1092-96.
27. Mencarini, J., C. Cresci, M. T. Simonetti, C. Truppa, G. Camiciottoli, M. L. Frilli, P. G. Rogasi, et al. 2017. « Non-tuberculous mycobacteria: epidemiological pattern in a reference laboratory and risk factors associated with pulmonary disease ». *Epidemiology and Infection* 145 (3): 515-22.
28. Monteiro, Nuno Ferreira, Susana Peres, et Kamal Mansinho. 2019. « Non-Tuberculous Mycobacteria: Seven-Year Experience of a Tertiary Hospital ». *Acta Médica Portuguesa* 32 (3): 208-13.

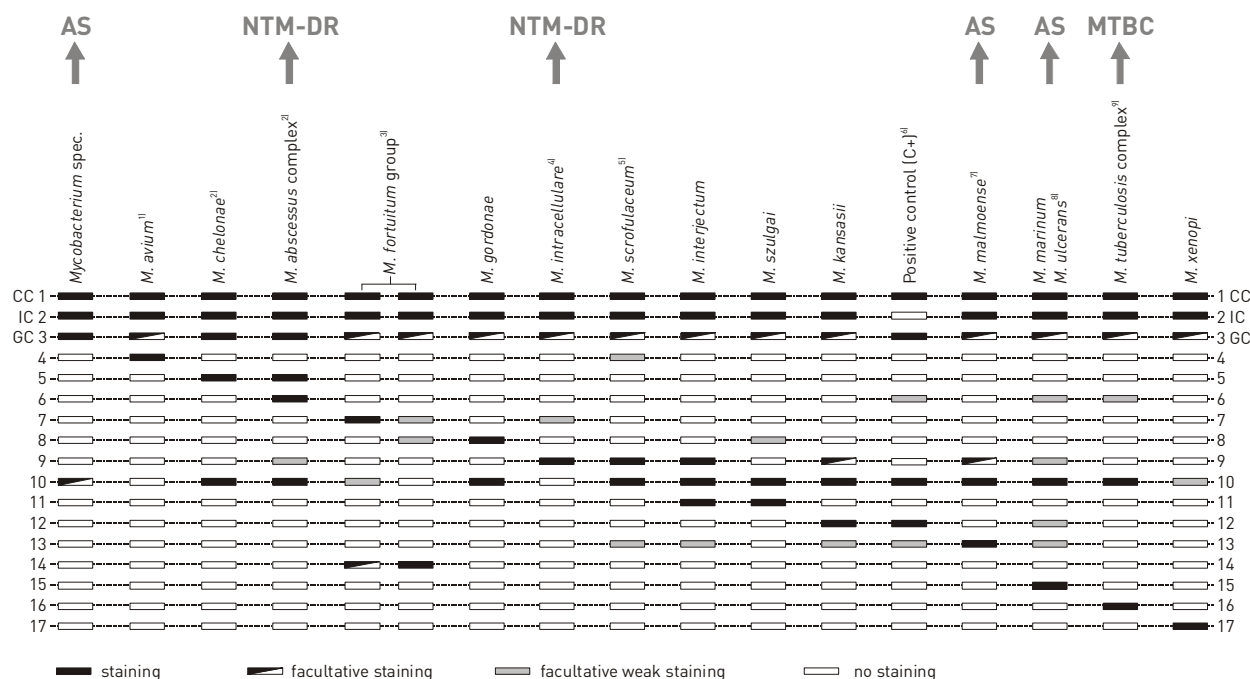
29. Moro, Hiroshi, et Toshiaki Kikuchi. 2022. « Clinical Aspects of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis ». *Internal Medicine* 61 (1): 23-27.
30. Panagiotou, Marios, Andriana I. Papaioannou, Konstantinos Kostikas, Maria Paraskeua, Ekaterini Velentza, Maria Kanellopoulou, Vasiliki Filaditaki, et Napoleon Karagiannidis. 2014. « The Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteria: Data from a General Hospital in Athens, Greece, 2007–2013 ». *Pulmonary Medicine* 2014:894976.
31. Piersimoni, Claudio, et Claudio Scarparo. 2008. « Pulmonary Infections Associated with Non-Tuberculous Mycobacteria in Immunocompetent Patients ». *The Lancet Infectious Diseases* 8 (5): 323-34.
32. Prendki, V., P. Germaud, P. Bemer, A. Masseau, et M. Hamidou. 2008. « Les infections à mycobactéries non tuberculeuses ». *La Revue de Médecine Interne* 29 (5): 370-79.
33. Schiff, H. F., S. Jones, A. Achaiah, A. Pereira, G. Stait, et B. Green. 2019. « Clinical Relevance of Non-Tuberculous Mycobacteria Isolated from Respiratory Specimens: Seven Year Experience in a UK Hospital ». *Scientific Reports* 9 (1): 1730.
34. Sharma, Megha, Bharti Malhotra, et Shreya Khandelwal. 2021. « Drug Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria by Broth Microdilution Method ». *Indian Journal of Medical Microbiology* 39 (3): 306-10.
35. Sharma, SurendraK, et Vishwanath Upadhyay. 2020. « Epidemiology, Diagnosis & Treatment of Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases ». *Indian Journal of Medical Research* 152 (3): 185.
36. Tortoli, Enrico. 2014. « Microbiological Features and Clinical Relevance of New Species of the Genus Mycobacterium ». *Clinical Microbiology Reviews* 27 (4): 727-52.
37. Van Ingen, Jakko, Dirk Wagner, Jack Gallagher, Kozo Morimoto, Christoph Lange, Charles S. Haworth, R. Andres Floto, Jennifer Adjemian, D. Rebecca Prevots, et David E. Griffith. 2017. « Poor Adherence to Management Guidelines in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Diseases ». *European Respiratory Journal* 49 (2): 1601855.
38. Vande Weygaerde, Yannick, Nina Cardinaels, Peter Bomans, Taeyang Chin, Jerina Boelens, Emmanuel André, Eva Van Braeckel, et Natalie Lorent. 2019. « Clinical relevance of pulmonary non-tuberculous mycobacterial isolates in three reference centres in Belgium: a multicentre retrospective analysis ». *BMC Infectious Diseases* 19 (décembre):1061.
39. Veziris, Nicolas, Claire Andréjak, Stéphane Bouée, Corinne Emery, Marko Obradovic, et Raphaël Chiron. 2021. « Non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases in France: an 8 years nationwide study ». *BMC Infectious Diseases* 21 (novembre):1165.

40. Vinnard, Christopher, Alyssa Mezochow, Hannah Oakland, Ross Klingsberg, John Hansen-Flaschen, et Keith Hamilton. 2018. « Assessing Response to Therapy for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Quo Vadis? » *Frontiers in Microbiology* 9 (novembre):2813.
41. Wassilew, Nasstasja, Harald Hoffmann, Claire Andrejak, et Christoph Lange. 2016. « Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria ». *Respiration* 91 (5): 386-402.

VII. Annexes

Annexe 1 : Tableau d'interprétation des tests génétiques d'identification des principales espèces de Mycobactéries après culture (GenoType Mycobacterium CM VER2.0)

Interpretation Chart



Band No. 1 [CC]: Conjugate Control

Band No. 2 [IC]: Internal Control

Band No. 3 [GC]: Genus Control

AS: GenoType Mycobacterium AS

MTBC: GenoType MTBC

NTM-DR: GenoType NTM-DR

¹⁾ Does **not** include other species of the *M. avium* complex.

²⁾ *M. immunogenum* shows the same banding pattern as *M. chelonae* or the *M. abscessus* complex.

Members of the *M. abscessus* complex can be differentiated with the **GenoType NTM-DR** kit.

³⁾ Of the *M. fortuitum* group, only the following members have been tested: *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. alvei*, and *M. septicum*. It has not been tested whether other members of the *M. fortuitum* group also show this banding pattern.

M. fortuitum shows the banding pattern as depicted in the left column.

In most cases, *M. peregrinum* shows the banding pattern as depicted in the right column. In rare cases however, *M. peregrinum* may show the banding pattern as depicted in the left column.

M. alvei and *M. septicum* show the banding pattern as depicted in the right column.

Species not belonging to the *M. fortuitum* group:

M. mageritense shows the banding pattern as depicted in the left column without band 14.

Rare *M. smegmatis* variants may also show the banding pattern as depicted in the left column without band 14. In this case, however, band 7 shows only a weak signal.

⁴⁾ *M. marseillense* and *M. chimaera* (both members of the *M. avium* complex) show the same banding pattern as *M. intracellulare*.

M. intracellulare and *M. chimaera* can be differentiated with the **GenoType NTM-DR** kit.

⁵⁾ *M. paraffinicum* and *M. parascrofulaceum* show the same banding pattern as *M. scrofulaceum*.

⁶⁾ The positive control (C+) shows an *M. kansasii* banding pattern without IC band.

⁷⁾ *M. haemophilum*, *M. palustre*, and *M. nebraskense* show the same banding pattern as *M. malmoense*.

M. haemophilum/*M. nebraskense* can be identified with the **GenoType Mycobacterium AS** kit.

⁸⁾ *M. ulcerans* can be identified with the **GenoType Mycobacterium AS** kit.

⁹⁾ Members of the *M. tuberculosis* complex can be differentiated with the **GenoType MTBC** kit.

Important notes for evaluation

M. chelonae and the *M. abscessus* complex cannot be differentiated if the amplicon hybridizing to both the Genus Control and to band 6 is suppressed due to competition of the single reactions during amplification. Therefore, a developed GC band is required for identification of *M. chelonae* and of the *M. abscessus* complex.

M. scrofulaceum and *M. malmoense* can only be differentiated by means of the intensity of band 13 when the specific bands 9, 10, and 13 are developed. If the intensity of band 13 is weaker than that of the IC band, the banding pattern indicates the presence of *M. scrofulaceum*. If the intensity of band 13 is as strong as or stronger than the IC band, the banding pattern indicates the presence of *M. malmoense*.

For *M. szulgai*, the intensity of band 11 may be weaker than that of the IC band.

For the *M. tuberculosis* complex, the intensity of bands 10 and/or 16 may be weaker than that of the IC band.

If band 15 has also stained positive, additional detection methods must be applied.

Annexe 2 : Plaque sensititre pour tester la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries à croissance rapide (RAPMYCO)



SENSITITRE™ MYCOBACTERIA PLATE FORMAT

Plate Code: **RAPMYCO**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	SXT 0.25/4.75	SXT 0.5/9.5	SXT 1/19	SXT 2/38	SXT 4/76	SXT 8/152	LZD 1	LZD 2	LZD 4	LZD 8	LZD 16	LZD 32
B	CIP 0.12	CIP 0.25	CIP 0.5	CIP 1	CIP 2	CIP 4	IMI 2	IMI 4	IMI 8	IMI 16	IMI 32	IMI 64
C	MXF 0.25	MXF 0.5	MXF 1	MXF 2	MXF 4	MXF 8	FEP 1	FEP 2	FEP 4	FEP 8	FEP 16	FEP 32
D	FOX 4	FOX 8	FOX 16	FOX 32	FOX 64	FOX 128	AUG2 2/1	AUG2 4/2	AUG2 8/4	AUG2 16/8	AUG2 32/16	AUG2 64/32
E	AMI 1	AMI 2	AMI 4	AMI 8	AMI 16	AMI 32	AMI 64	AXO 4	AXO 8	AXO 16	AXO 32	AXO 64
F	DOX 0.12	DOX 0.25	DOX 0.5	DOX 1	DOX 2	DOX 4	DOX 8	DOX 16	MIN 1	MIN 2	MIN 4	MIN 8
G	TGC 0.015	TGC 0.03	TGC 0.06	TGC 0.12	TGC 0.25	TGC 0.5	TGC 1	TGC 2	TGC 4	TOB 1	TOB 2	TOB 4
H	CLA 0.06	CLA 0.12	CLA 0.25	CLA 0.5	CLA 1	CLA 2	CLA 4	CLA 8	CLA 16	TOB 8	TOB 16	POS

ANTIMICROBICS

SXT	Trimethoprim / sulfamethoxazole
CIP	Ciprofloxacin
MXF	Moxifloxacin
FOX	Cefoxitin
AMI	Amikacin
DOX	Doxycycline
TGC	Tigecycline
CLA	Clarithromycin
LZD	Linezolid
IMI	Imipenem
FEP	Cefepime
AUG2	Amoxicillin / clavulanic acid 2:1 ratio
AXO	Ceftriaxone
MIN	Minocycline
TOB	Tobramycin
POS	Positive Control

Annexe 3 : Plaque sensititre pour tester la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries à croissance lente (SLOWMYCOI)



SENSITITRE™ MYCOBACTERIA PLATE FORMAT

Plate Code: **SLOWMYCOI**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CLA 0.06	CLA 0.12	CLA 0.25	CLA 0.5	CLA 1	CLA 2	CLA 4	CLA 8	CIP 16	STR 64	DOX 16	ETH 20
B	CLA 16	CLA 32	CLA 64	MXF 8	RIF 8	SXT 8/152	AMI 64	LZD 64	CIP 8	STR 32	DOX 8	ETH 10
C	RFB 8	EMB 16	INH 8	MXF 4	RIF 4	SXT 4/76	AMI 32	LZD 32	CIP 4	STR 16	DOX 4	ETH 5
D	RFB 4	EMB 8	INH 4	MXF 2	RIF 2	SXT 2/38	AMI 16	LZD 16	CIP 2	STR 8	DOX 2	ETH 2.5
E	RFB 2	EMB 4	INH 2	MXF 1	RIF 1	SXT 1/19	AMI 8	LZD 8	CIP 1	STR 4	DOX 1	ETH 1.2
F	RFB 1	EMB 2	INH 1	MXF 0.5	RIF 0.5	SXT 0.5/9.5	AMI 4	LZD 4	CIP 0.5	STR 2	DOX 0.5	ETH 0.6
G	RFB 0.5	EMB 1	INH 0.5	MXF 0.25	RIF 0.25	SXT 0.25/4.75	AMI 2	LZD 2	CIP 0.25	STR 1	DOX 0.25	ETH 0.3
H	RFB 0.25	EMB 0.5	INH 0.25	MXF 0.12	RIF 0.12	SXT 0.12/2.38	AMI 1	LZD 1	CIP 0.12	STR 0.5	DOX 0.12	POS

ANTIMICROBICS

CLA	Clarithromycin
RFB	Rifabutin
EMB	Ethambutol
INH	Isoniazid
MXF	Moxifloxacin
RIF	Rifampin
SXT	Trimethoprim / sulfamethoxazole
AMI	Amikacin
LZD	Linezolid
CIP	Ciprofloxacin
STR	Streptomycin
DOX	Doxycycline
ETH	Ethionamide
POS	Positive Control

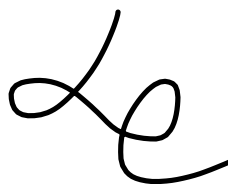
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Clémence LEGENDRE**,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22113832

N° Thèse :

Nom et Prénom : **LEGENDRE Clémence**

Sujet : Suivi épidémiologique des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses au CHU de Tours entre 2015 et 2023

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Pr Denys BRAND

LEGENBRE Clémence

N° 75

TITRE DE LA THÈSE

**Suivi épidémiologique des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses au
CHU de Tours entre 2015 et 2023**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Afin d'améliorer les connaissances et la prise en charge des Mycobactéries Non Tuberculeuses (MNT) à tropisme respiratoire, il a été décidé de réaliser une étude descriptive rétrospective épidémiologique des infections pulmonaires (NTM-PD) diagnostiquées et suivies au CHU de Tours entre 2015 et 2023.

Les MNT sont des bactéries ubiquitaires de l'environnement et des pathogènes opportunistes émergents. Elles sont responsables d'infections pulmonaires à la fois chez le sujet immunodéprimé et le sujet immunocompétent.

À partir des 415 prélèvements respiratoires revenus positifs à une MNT entre le 01/01/2015 et le 31/12/2023, 48 patients infectés ont été inclus dans la base de surveillance nationale ENNOV CLINICAL. Ces patients remplissaient les critères diagnostiques : cliniques, radiologiques et microbiologiques définis par l'*American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) 2020. Parmi eux, 60% étaient des hommes et 40% des femmes. La médiane d'âge au diagnostic était de 66 ans. Des comorbidités respiratoires ont été retrouvées dans 71% des cas. *Mycobacterium avium complex* (MAC) était principalement en cause dans la majorité des NTM-PD (70%). Après relecture des données d'imagerie par un pneumologue, les deux formes radiologiques principalement mises en évidence étaient la forme autre (40%) et la forme fibro-cavitaire (33%). Bien que la forme autre n'est pas clairement décrite à l'heure actuelle dans la littérature, celle-ci s'est révélée à la fois sous formes de condensation pulmonaire et de formes nodulaires multiples. Dans 83% des cas, les patients ont reçu un traitement respectant les critères de traitement ATS/IDSA 2020. Cependant, les problèmes de tolérance médicamenteuse restent majoritaires (44%) et les séquelles cliniques et/ou radiologiques demeurent nombreuses à la fin du suivi des patients (59%). Par ailleurs, le taux de mortalité à deux ans était de 18%. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic associés à un risque plus élevé de mortalité ont été identifiés.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Mycobactéries non tuberculeuses, infection pulmonaire, épidémiologie, prélèvements respiratoires, clinique, radiologie, microbiologie

JURY

PRÉSIDENT : **Pr Philippe LANOTTE**, PU-PH, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène-Hospitalière, CHU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours

MEMBRES :

Pr Sylvain MARCHAND-ADAM, PU-PH, Service de Pneumologie, CHU de Tours et Faculté de Médecine de Tours

Dr Cécile LE BRUN, PH, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène Hospitalière, CHU de Tours

Dr Coralie LEMAIRE, Assistante Hospitalière, Service de Bactériologie-Virologie et Hygiène Hospitalière, CHU de Tours

Dr Aurélie GUILLOUZOUIC, PH, Service de Bactériologie, CHU de Nantes

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 18 Octobre à 16h, UFR de Sciences Pharmaceutiques