

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAT</b>	: alpha1 antitrypsine
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: acide ribonucléique
<b>ARV</b>	: antirétroviral
<b>ATS</b>	: american thoracic society
<b>BAAR</b>	: bacille acido-alcoolo-résistant
<b>BPCO</b>	: broncho-pneumopathie chronique obstructive
<b>BTP</b>	: bâtiment et travaux publics
<b>BTS</b>	: british thoracic society
<b>CD4</b>	: cluster of differentiation 4
<b>CHNU</b>	: centre hospitalier national universitaire
<b>CMI</b>	: concentration minimale d'inhibition ou inhibitrice
<b>CRP</b>	: C-reactive protein
<b>DDB</b>	: dilatation des bronches
<b>dl</b>	: décilitre
<b>ECG</b>	: électrocardiogramme
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>g</b>	: gramme
<b>HPLC</b>	: Chromatographie en phase liquide à haute performance
<b>HTA</b>	: hypertension artérielle
<b>HTP</b>	: hypertension artérielle pulmonaire
<b>IDSA</b>	: infectious disease society of America
<b>IFN-γ</b>	: interféron gamma
<b>IL-12</b>	: interleukine 12
<b>IMC</b>	: indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	: imagerie par résonnance magnétique

<b>kg</b>	: kilogramme
<b>l</b>	: litre
<b>L.J.</b>	: Lovenstein-Jensen
<b>LBA</b>	: lavage broncho-alvéolaire
<b>LED</b>	: Lampe à diode électroluminescente
<b>LPA</b>	: Line probe assay
<b>M.</b>	: <i>mycobacterium</i>
<b>m<sup>2</sup></b>	: mètre-carrée
<b>MABS</b>	: <i>mycobacterium abscessus</i>
<b>MAC</b>	: <i>mycobacterium avium intracellulare</i>
<b>mg</b>	: milligramme
<b>MGIT</b>	: Mycobacteria Growth Indicator Tube
<b>MNT</b>	: mycobactérie non tuberculeuse
<b>MTB</b>	: <i>mycobactérium tuberculosis</i>
<b>NA</b>	: non applicable
<b>NADH</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide
<b>ND</b>	: non déterminé
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>OMI</b>	: œdème des membres inférieures
<b>PA</b>	: paquet-année
<b>PCR</b>	: polymerase chain reaction
<b>PNT</b>	: Programme National de lutte contre la Tuberculose
<b>RGM</b>	: rapid growth mycobacteria
<b>RGO</b>	: reflux gastro-œsophagien
<b>SEDIMA</b>	: Syndicat National des Entreprises de Services et Distribution du Machinisme Agricole
<b>SERAS</b>	: société d'exploitation des ressources animales du Sénégal
<b>SIDA</b>	: syndrome d'immunodéficience acquise

<b>TB</b>	: tuberculose
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: tomographie par émission de positon
<b>TNF-α</b>	: tumor necrosis factor alpha
<b>UV</b>	: ultra-violet
<b>VIH</b>	: virus de l'immunodéficience humaine

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Différentes formes de présentation radiologique d'infections à MNT .....	21
<b>Figure 2</b> : A-Forme fibro-cavitaire de la maladie pulmonaire à <i>Mycobacterium intracellulare</i> chez un homme de 62 ans. Le patient a subi un traitement antituberculeux et une lobectomie supérieure droite à 30 ans. La tomodensitométrie thoracique montre une grande cavité dans le champ pulmonaire supérieur droit. Notez l'emphysème dans les deux poumons. ....	22
<b>Figure 3</b> : <i>M. tuberculosis</i> .....	26
<b>Figure 4</b> : Colonies de <i>M. Kansassii</i> sur milieu de Löwenstein Jensen .....	27
<b>Figure 5</b> : Répartition selon le sexe.....	73
<b>Figure 6</b> : Répartition selon le groupe d'âge .....	74
<b>Figure 7</b> : Répartition des professions du secteur informel.....	75
<b>Figure 8</b> : Répartition du nombre d'épisode de tuberculose pulmonaire bacillifère.....	76
<b>Figure 9</b> : Répartition des facteurs favorisant .....	77

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Classification des principales mycobactéries atypiques selon Runyon .....	7
<b>Tableau II</b> : Classification des MNT selon le temps de croissance.....	8
<b>Tableau III</b> : Distribution des prélèvements selon la nature des sites et les résultats.....	12
<b>Tableau IV</b> : Sources des MNT .....	15
<b>Tableau V</b> : Notation des résultats de l'examen direct d'expectoration .....	25
<b>Tableau VI</b> : LPA disponibles dans le commerce pour l'identification des MNT. .....	30
<b>Tableau VII</b> : Cibles utilisées pour l'identification des espèces mycobactériennes .....	31
<b>Tableau VIII</b> : Principe et caractéristiques des méthodes de détection moléculaire des mycobactéries à partir d'échantillons cliniques-identification.	38
<b>Tableau IX</b> : Critères cliniques et microbiologiques permettant de diagnostiquer la maladie pulmonaire à MNT. ....	39
<b>Tableau X</b> : Traitement des mycobactéries communes à croissance lente .....	55
<b>Tableau XI</b> : Traitement des mycobactéries à croissance rapide.....	58
<b>Tableau XII</b> : Effets indésirables fréquents de certains medicaments .....	63
<b>Tableau XIII</b> : Répartition selon la résidence.....	78
<b>Tableau XIV</b> : Répartition suivant les habitudes alimentaires et l'environnement domestique .....	78
<b>Tableau XV</b> : Répartition selon les signes fonctionnels respiratoires .....	79
<b>Tableau XVI</b> : Répartition selon les signes généraux.....	80
<b>Tableau XVII</b> : Répartition selon les signes physiques.....	80
<b>Tableau XVIII</b> : Répartition selon les signes radiologiques .....	81
<b>Tableau XIX</b> : Repartitions selon les signes tomodensitométriques .....	82

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	1
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	4
1. DEFINITION .....	5
2. CLASSIFICATION-IDENTIFICATION DES MNT .....	6
3. EPIDEMIOLOGIE .....	8
4. SOURCE D'INFECTION.....	13
5. FACTEURS FAVORISANTS .....	16
5.1. Défense de l'hôte et défauts immunitaires.....	16
5.2. Les infections pulmonaires.....	16
5.3. Morphotype du corps .....	17
5.4. Inhibition du facteur de nécrose tumorale.....	17
6. DIAGNOSTIC.....	18
6.1. Clinique .....	18
6.2. Les tableaux clinico-radiologiques .....	19
6.3. Bactériologie .....	22
6.3.1. Examen direct des expectorations .....	24
6.3.2. Cultures des expectorations.....	26
6.3.3. Identification du germe .....	28
6.3.4. Antibiogramme.....	33
6.3.5. Biologie moléculaire .....	35
6.4. Les critères diagnostiques .....	38
6.5. Difficultés diagnostiques.....	40
7. Traitement des infections à MNT.....	42
7.1. Traitement préventif.....	42
7.1.1. Mesures d'hygiène .....	42
7.1.2. Lutte contre les facteurs favorisant .....	43
7.1.3. Prévention de la contamination iatrogène .....	43

7.1.4. Vaccination BCG .....	44
7.1.5. Chimioprophylaxie .....	44
7.2. Traitement curatif .....	45
7.2.1. Décision de mise sous traitement .....	46
7.2.2. Durée du traitement .....	47
7.2.3. Médicaments utilisés .....	48
7.2.3.1. Macrolides .....	48
7.2.3.2. Aminoglycosides .....	49
7.2.3.3. Rifampicine .....	50
7.2.3.4. Ethambutol .....	50
7.2.3.5. Fluoroquinolones .....	51
7.2.3.6. Linézolide .....	51
7.2.3.7. Clofazimine .....	51
7.2.3.8. Bédaquiline .....	52
7.2.4. Indications du traitement selon le germe en cause .....	52
7.2.4.1. Les MNT à croissance lente .....	52
7.2.4.2. Les MNT à croissance rapide .....	56
7.2.5. Traitements chirurgicaux et autres .....	59
7.3. Surveillance et évolution .....	61
7.3.1. Surveillance .....	61
7.3.2. Evolution .....	64
<b>DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE .....</b>	<b>65</b>
1. OBJECTIFS .....	66
1.1. Objectif principal .....	66
1.2. Objectifs spécifiques .....	66
2. METHODOLOGIE .....	66
2.1. Type et période d'étude .....	66
2.2. Cadre d'étude .....	66
2.3. Population d'étude .....	67

2.4. Critères de sélection .....	68
2.5. Modalités pratiques .....	69
2.6. Analyse des données .....	71
2.7. Considérations éthiques et administratives .....	72
3. RESULTATS .....	73
3.1. Etude descriptive .....	73
3.1.1. Caractéristiques socio-démographiques.....	73
3.1.2. Données cliniques .....	75
3.1.3. Données paracliniques.....	81
4. DISCUSSION ET COMMENTAIRES .....	84
4.1. Contraintes et limites de l'étude.....	84
4.2. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée .....	84
4.3. Antécédents et comorbidités .....	86
4.4. Symptomatologie clinico-radiologique.....	87
4.5. Signes biologiques.....	90
<b>CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>94</b>

# **INTRODUCTION**

Les *mycobactéries non tuberculeuses* (MNT) ou *Mycobactéries atypiques*, contrairement à ceux du *complexe tuberculosis*, responsables de la tuberculose, ne sont pas des pathogènes stricts de l'homme. Ce sont des espèces saprophytes qui peuvent devenir pathogènes dans certaines circonstances d'immunodépression locale et/ou systémique. Ubiquitaires dans l'environnement, nous sommes chaque jour en contact avec ces germes que nous ingérons et inhalons régulièrement. Il n'est donc pas rare que ces micro-organismes colonisent nos voies respiratoires et digestives par l'intermédiaire de la poussière, d'aérosols d'eau, de la nourriture et des boissons. Ils ont un réservoir environnemental, hydro-tellurique et sont fréquemment retrouvées dans le sol et l'eau à la fois dans les sources naturelles, mais également dans les réseaux urbains de distribution, même après traitement [1].

Le pneumologue est particulièrement interpelé par les MNT car les poumons sont le site de prédilection d'infection opportuniste due aux mycobactéries atypiques. Elles entraînent les mêmes manifestations que la tuberculose, aussi bien dans ses formes pulmonaires qu'extra pulmonaires. Autant sur le plan clinique que paraclinique (radiologique, bactériologique et anatomo-pathologique) ces manifestations sont souvent impossibles à distinguer d'une tuberculose [2, 3]. La tuberculose étant endémique dans notre région et posant un problème de santé publique, la plupart des pneumopathies trainantes fébriles dont la bacilloscopie révèle la présence de BAAR et/ou ne répondant pas aux antibiotiques non spécifiques sont étiquetées tuberculeuses. Ce constat est d'autant plus fréquent chez les patients ayant déjà fait un premier traitement de la tuberculose, chez qui est suspecté alors une résistance aux antituberculeux ou une rechute [4]. On a longtemps cru que les MNT ne jouaient un rôle chez l'homme qu'en tant que contaminants saprophytes des lésions tuberculeuses.

Toutefois, la mise en évidence de MNT dans un produit pathologique n'est pas synonyme d'infection. Chez un patient symptomatique, ceci peut poser un problème : s'agit-il d'une réelle infection, d'une contamination des prélèvements au laboratoire ou d'une simple colonisation ? Cette distinction est très importante car la prise en charge des MNT est difficile et mal connue. Le traitement est bien codifié pour certaines espèces mais, de manière générale, le traitement est très long, coûteux, émaillé de problèmes de tolérance et n'est pas toujours couronné de succès [1, 2, 3]. Il est donc important de confirmer le diagnostic d'infection avant de débuter un traitement.

Depuis l'avènement du GeneXpert au Sénégal, des cas de plus en plus fréquents d'isolement de MNT dans les prélèvements respiratoires interpellent. S'agit-il d'une réelle infection ou d'une simple colonisation ? Serait-ce dû à une amélioration du diagnostic de MNT grâce aux techniques de biologie moléculaire ou une progression de l'incidence de la maladie ? C'est dans ce contexte, que cette étude a été réalisée, dans le but d'évaluer leur importance en santé publique au Sénégal afin d'optimiser leur prise en charge diagnostique et thérapeutique. Pour cela, nous nous étions fixés comme objectif principal de déterminer la prévalence des mycobactéries atypiques parmi les patients chez qui était suspectée une tuberculose pulmonaire. Les objectifs spécifiques étaient de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients souffrant de mycobactériose atypique ; et d'identifier les espèces mycobactériennes en cause.

**PREMIERE PARTIE : REVUE DE  
LA LITTERATURE**

## 1. DEFINITION

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des *Mycobacteriaceae*. Elles possèdent une paroi épaisse et riche en lipides qui leur confère des propriétés tinctoriales particulières, notamment l'acido-alcoolo-résistance et une résistance relative à de nombreux antiseptiques comme la soude ou certains détergents. En plus de l'alcoolo-acido-résistance, les critères minimaux pour appartenir au genre *Mycobacterium* sont un contenu en guanine cytosine de l'ADN élevé entre 61 et 71 % et une composition en acides mycoliques spécifique d'espèce. Elles sont aérobies et ont un temps de doublement le plus souvent prolongé. Les colonies de mycobactéries dites à croissance rapide se développent en trois à sept jours, celles à croissance lente en plusieurs semaines. Parmi ces mycobactéries, on retrouve des espèces pathogènes strictes de l'homme ou des animaux qui sont responsables de la tuberculose (complexe *tuberculosis* avec *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*) et de la lèpre (*Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium lepraemurium*). Il existe un deuxième groupe comprenant les espèces habituellement non pathogènes strictes pour l'homme, les *mycobacterium non tuberculosis* ou mycobactérie atypique [1].

Les mycobactéries atypiques désignent les mycobactéries non tuberculeuses, et sont des mycobactéries environnementales sans transmission interhumaine. Elles forment un grand groupe de bacilles, moins agressifs pour l'homme que celui de la tuberculose, dont les manifestations, d'évolution habituellement progressive, sont variables et seront d'autant plus marquées que les défenses immunitaires de l'hôte seront réduites [5]. Ces bactéries se différencient des germes banals par la présence d'une paroi épaisse et riche en lipides, qui leur confère l'acido-alcoolo-résistance, et une résistance relative à de nombreux antiseptiques. Les MNT se distinguent également des bacilles de la tuberculose par leurs caractères

biochimiques, culturaux, morphologiques et par leur résistance aux antibiotiques. Elles sont caractérisées par leur pigmentation et leur vitesse de croissance. Les colonies de mycobactéries dites à « croissance rapide » se développent en 3 à 7 jours, celles à croissance lente en plusieurs semaines [6].

## **2. CLASSIFICATION-IDENTIFICATION DES MNT**

Il y a trente ans, les MNT ont été identifiées et classées en utilisant des critères phénotypiques lents et insensibles qui reposaient sur la morphologie des colonies et les schémas du métabolisme biochimique. Ce système de classification a été nommé le système de classification de Runyon (tableau1), d'après le Dr Ernest H. Runyon, qui a organisé et promu cet important système de classification précoce. Le nombre total d'espèces de MNT reconnues était d'environ 40 à 50 [1 ; 7 ; 8]. L'utilisation de cette classification est rendue caduque. Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ont une distribution relativement ubiquitaire, avec quelques variations géographiques [2 ; 8].

L'identification de MNT cliniquement isolées s'est rapidement améliorée en termes de vitesse et de précision avec l'application de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et l'introduction de méthodes de laboratoire moléculaire, y compris des sondes d'ADN (qui ont également été utilisées pour l'identification précoce du MTB) et des techniques de séquençage de gènes. Les sondes HPLC et ADN avaient une utilité limitée et se limitaient à l'identification des espèces MNT les plus fréquemment isolées. L'identification des espèces MNT s'est rapidement développée d'une manière sans précédent avec l'application généralisée du séquençage du gène de l'ARNr 16S, un gène qui serait hautement conservé au sein des espèces MNT. En grande partie sur la base de cette technique, le nombre d'espèces MNT reconnues est passé à près de 200. Il est également maintenant évident que le gène de l'ARNr 16S n'est pas aussi bien conservé au sein des espèces que supposé, de sorte qu'il n'est

malheureusement pas toujours satisfaisant ou précis. Le processus d'identification des organismes par le séquençage des gènes s'est étendu bien au-delà du séquençage de l'ARNr 16S et est devenu si sophistiqué que la discrimination entre de nombreuses espèces de MNT nécessite soit un séquençage multi-gènes soit un séquençage du génome entier. Le génotypage des organismes s'est également révélé être un outil utile pour évaluer les niches environnementales des MNT, fournissant ainsi des informations sur les voies d'acquisition des agents pathogènes des MNT. Cette technique permet également de distinguer les véritables rechutes de la maladie et la réinfection (présumée) [7]. A ce jour, plus de 150 espèces ont été identifiées ([www.bacterio.net](http://www.bacterio.net)), de croissance lente ou rapide selon le délai de croissance après repiquage au laboratoire (plus ou moins de 7 jours en milieu solide), voire tableau I [8].

**Tableau I : Classification des principales mycobactéries atypiques selon Runyon [1]**

Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV
Photochromogènes	Scotochromogènes	Non	A croissance
			Photochromogènes rapide
			Complexe
			<i>aurum</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. gordonaë</i>	<i>M. malmoëns</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. marinum</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M.</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. flavescent</i>	<i>M. haemophilum</i>	<i>peregrinum</i>
	<i>M. xenopi</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. cheloneae</i>
		<i>intracellulare</i>	<i>M. abscessus</i>
		<i>complexa terrae</i>	

**Photochromogènes: se pigmentent à la lumière ; schotochromogènes: se pigmentent à la lumière et à l'obscurité.**

**Tableau II : Classification des MNT selon le temps de croissance [8].**

MNT à croissance lente	MNT à croissance rapide
<i>Complexe aviaire (MAC) : M. avium, M. intracellulare et M. chimaera</i>	<i>Complexe abscessus (MABS) : M. abscessus, M. bolleti et M. massiliense</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. szulgai, M. malmoense, M. simiae</i>	

### 3. EPIDEMIOLOGIE

Il est difficile de comparer l'incidence et la prévalence des infections dues aux MNT dans les différentes zones géographiques parce que la déclaration des infections aux MNT par les autorités de santé publique n'est pas nécessaire dans la plupart des pays. Des études sur l'incidence et la prévalence des infections dues aux MNT sont effectuées différemment selon les pays. Pour comparer les rapports concernant l'évolution de l'incidence et de la prévalence de la maladie due aux MNT au cours des temps dans une zone géographique limitée, il faut comparer les rapports qui ont utilisé les mêmes méthodes. De nombreux rapports épidémiologiques et les examens ont montré que la maladie à MNT est en augmentation depuis les années 1950 [8 ; 9]. Au cours des deux dernières décennies, l'amélioration des techniques microbiologiques ont amélioré l'isolement et l'identification des MNT d'expressions respiratoires. Il semble y avoir eu une véritable augmentation de la prévalence des maladies pulmonaires dues à ces organismes. Cette augmentation de la proportion des infections pulmonaires causées par les MNT semble être associée à un effet de diminution simultanée de l'incidence de la tuberculose. Cependant, l'obtention des données précises de l'épidémiologie des infections liées aux MNT est compromise par le fait que ces infections ne sont pas à signaler obligatoirement dans la plupart des

pays dans le monde. Une grande partie des données épidémiologiques disponibles sur les MNT pulmonaires proviennent donc de la surveillance sentinelle et études en laboratoire sur la microbiologie, avec les limitations correspondantes de ces genres d'études. En outre, la description de l'épidémiologie de l'infection pulmonaire aux MNT est compliquée par plusieurs défis: (1) la détermination du cas (par exemple, les patients présentent une symptomatologie variée, et le diagnostic dépend souvent des images tomographiques, qui ne sont pas universellement disponibles et / ou utilisées); (2) la présence de l'organisme dans l'environnement, ce qui accroît l'importance d'une culture positive chez un patient donné; (3) la définition de la maladie basée sur peu de preuves; et (4) rapport sur les infections à MNT ne sont pas requises ou pratiquées dans de nombreuses juridictions, entraînant des bases de données différentes sur la population [1 ;8 ; 10].

Au Canada (Ontario), la prévalence annuelle de l'isolement des MNT à partir d'échantillons respiratoires (sans considérer du diagnostic de la maladie) a récemment varié de 14,1 à 22,2 pour 100 000 habitants, tandis qu'aux États-Unis (Oregon), la prévalence estimée des MNT pulmonaires était de 8,6 pour 100 000 habitants. Une prévalence de 47 pour 100 000 habitants a été observée chez les adultes âgés de plus de 65 ans aux États-Unis [8 ; 10].

Les informations disponibles en Amérique centrale et du Sud ont été limitées, avec un potentiel important de biais de sélection qui appelle à la possibilité de généraliser les données en question. La prévalence de la maladie pulmonaire due aux MNT, comme indiqué, était d'environ 1 pour 100 000 habitants ou même moins [1 ; 8 ; 10].

En Europe, en raison de la diversité des méthodologies d'étude dans les populations sous-jacentes étudiées, la prévalence rapportée d'isolement des MNT à partir d'échantillons respiratoires et de la prévalence de cette maladie ont été divergentes. Par exemple, dans le Royaume-Uni, Grèce et Pays-Bas, les taux

d'isolement des MNT d'environ 2,9 pour 100 000, 7,0 pour 100 000 et 6,3 pour 100 000, respectivement, ont été découverts. Et la prévalence des infections pulmonaires à MNT a été estimée à 1,7 pour 100 000 ; 0,7 pour 100 000 et 1,4 pour 100 000, respectivement. Pour ce continent, les données récentes ont également révélé des variabilités des espèces isolées chez les patients. Le *MAC* a été isolé le plus souvent en Europe du Nord (44% des MNT) qu'au Sud de l'Europe (31% de l'ensemble des MNT). Le *M. avium* était la sous-espèce prédominante, *M. xenopi* était plus fréquemment isolé dans l'Europe du Sud (21% de tous les isolats de MNT) qu'en Europe du Nord (6% seulement) [8 ; 10].

En Asie, il n'y a eu aucune étude basée sur la population concernant l'épidémiologie des isolats pulmonaires de MNT et des infections pulmonaires à MNT pour permettre une compréhension en profondeur de l'ampleur du problème. Les données disponibles proviennent d'études entreprises dans certains pays et zones géographiques d'Asie orientale, notamment le Japon, Corée du Sud, Inde, Chine, Thaïlande et Taiwan. Ces études ont systématiquement montré que la proportion de MNT parmi les cultures de mycobactéries positives augmente. Dans une étude d'observation de 10 ans, la proportion de MNT parmi toutes les cultures de mycobactéries positives a augmenté de 43% en 2001 à 70% en 2011. En outre, le taux d'isolats de MNT provenant d'échantillons à frottis positifs pour le BAAR est passé de 9% en 2001 à 64% en 2011. Une étude récente du Japon a estimé la prévalence nationale des infections pulmonaires à MNT à 33 à 65 pour 100 000 en 2005, la plupart des cas étant dus au *MAC* [10 ; 11]. Dans certains pays d'Asie où le pilier du diagnostic de tuberculose est la recherche des BAAR dans les expectorations , il y a des préoccupations qu'un certain nombre de patients atteints de tuberculose, en particulier tuberculose pharmaco-résistante, pourrait en fait être des infections pulmonaires à MNT (30,7% des isolats testés

résistants à l'isoniazide et la rifampicine et 4% des cas de retraitement de la tuberculose dans une étude de la Chine, semblable aux données africaines ci-dessous). Par exemple, une étude réalisée en Chine a démontré que 3,4% des échantillons d'expectoration à frottis positif ont développé des MNT, principalement à *MAC* [8 ; 10].

En Australie et en Nouvelle-Zélande, il y a eu quelques études sur la population portant sur l'épidémiologie des isolements des MNT et des infections pulmonaires à MNT. Les données les plus récentes ont suggéré une incidence / prévalence croissante de la maladie qui a atteint 3 pour 100 000. Le *MAC* a toujours été l'espèce des MNT pulmonaires la plus souvent isolée et associée à une maladie pulmonaire [10].

En Afrique, il y a eu récemment un enthousiasme pour la recherche de MNT chez les patients suspects de tuberculose pulmonaire. Les études n'ont pas catégorisé les maladies pulmonaires dues aux MNT, les résultats suggèrent qu'une proportion de patients avec suspicion la tuberculose (3,7 à 15%) pourrait en fait être atteinte de MNT au lieu de tuberculose. De même, d'autres études ont suggéré qu'une proportion significative de patients chez qui on suspecte une tuberculose multirésistante (18% dans chacune des deux études) pourrait être une infection pulmonaire à MNT [10].

Au Sénégal, une étude réalisée en 1999, dans l'environnement de Dakar a montré un taux de positivité de 37% des échantillons. Elle consistait au prélèvement de la boue, de la terre, des eaux de robinet et de piscine dans les écoles publiques, les mosquées, les hôpitaux et piscines, les fermes, les abattoirs, les marchés, les fontaines publiques et les jardins publics. Seulement 13,60% des cultures étaient interprétables. Les sites les plus colonisés par les MNT étaient les marchés (28%), les mosquées (24%), les jardins publics (16%) et les fontaines (14%). La majorité des espèces identifiées était constituée de *M. saprophytes* dont *M. terrae* (20%) et *M. nonchromogenicum* (16%). Les souches

du *complexe MAC* retrouvées provenaient de la boue, de l'eau de robinet de la mosquée, de terre de marché, et de terre d'écoles publiques. Les eaux des hôpitaux et des piscines contenaient faiblement des MNT. Au total 35 souches ont été identifiées (tableau III) [12]:

- *M. terrae* : 10 souches
- *M. nonchromogenicum* : 9 souches
- *M. nonchromogenicum rose* : 1 souche
- *M. gordonaee* : 3 souches
- *M. fortuitum* : 4 souches
- *MAC* : 3 souches
- *M. sp à croissance rapide non chromogène* : 3 souches
- *M. sp à croissance rapide scotochromogène* : 1 souche
- *M. sp : mycobacterium* espèce nouvelle : 1 souche

**Tableau III : Distribution des prélèvements selon la nature des sites et les résultats [12]**

Nature du site	Résultats		Total
	Interprétables	Autres	
Hôpitaux et piscines	2 (2,8%)	68	70
Ferme (SEDIMA)	0 (0%)	60	60
Abattoirs (SERAS)	1 (1,5%)	64	65
Ecoles et marchés	20 (39,2%)	31	51
Fontaines publiques	7 (17%)	34	41
Jardins publiques	8 (18,18%)	36	44
Mosquées	12 (34,28%)	23	35
Total	50 (13,66)	316	366

Ainsi, les données disponibles, notamment celles tirées de la population des études fondées sur des études menées dans des pays d'Amérique du Nord, d'Europe et d'Australie ont suggéré une augmentation continue de la prévalence des isolats de MNT pulmonaires et de la maladie à MNT dans ces continents. Des études de certains pays et zones géographiques en Asie orientale, comme le Japon, la Corée du Sud et Taiwan, ont fait écho de ce phénomène. La prévalence croissante des maladies pulmonaires dues aux MNT est particulièrement notable chez les personnes âgées, notamment par le vieillissement de la population dans de nombreux pays. La prédominance du genre est souvent confondue par la prévalence différentielle de lésions pulmonaires associées au tabagisme chez les hommes et les femmes [10].

#### **4. SOURCE D'INFECTION**

Les MNT sont des agents pathogènes environnementaux naturels. Ces organismes ont été isolés de l'eau naturelle, notamment les rivières, les lacs, les marais et ruisseaux, ainsi que le sol (tableau IV). Elles sont largement distribuées dans les environnements domestiques conçus. Les systèmes de distribution d'eau sont aménagés pour être une voie naturelle de transmission principale de réservoirs d'eau à la maison. Ces organismes ont été isolés des canalisations d'eau potable et des réservoirs d'eau. Le nombre de MNT augmente de 2 fois dans un système de distribution d'eau potable, c'est-à-dire de l'usine de traitement à l'utilisateur final. L'hydrophobicité de surface des cellules est un déterminant majeur de la survie et la prolifération des MNT dans les systèmes de distribution d'eau. Ces organismes peuvent s'attacher aux surfaces des tuyaux et former des biofilms, ce qui les empêche d'être chassés de l'eau du système de distribution. De plus, les MNT sont plus résistantes aux désinfectants communs, tels que le chlore. Par conséquent, l'utilisation de désinfectants tue les concurrents et sélectionne les MNT. Les systèmes de

plomberie des ménages et des bâtiments fournissent un habitat contenant un désinfectant, limité en éléments nutritifs, idéal pour la croissance et la persistance des MNT. Comme les MNT sont relativement résistantes à haute température, elles peuvent survivre dans l'eau réchauffée et les conduites d'eau chaude. Elles se fixent aux surfaces, résistent à l'eau qui s'écoule et se développent à l'intérieur des pommes de douche et des tuyaux de plomberie [11 ; 9 ; 13].

Les MNT ont une membrane externe riche en lipides, ce qui est un facteur clé de sa survie et de sa prolifération dans l'environnement naturel. La membrane externe riche en lipides a pour effet de rendre ces organismes résistants à l'acide, aux antibiotiques, aux désinfectants, et à la haute température. Elles peuvent survivre au sein des amibes. Ces agents pathogènes sont assez hydrophobes en raison de leur richesse en lipides dans la membrane externe et préfèrent se fixer aux surfaces et ensuite former des biofilms. Ces organismes sont facilement aérosolisés à partir des eaux et les sols naturels en raison de leur surface hydrophobe [11]. L'inhalation d'aérosols produits par l'eau et contenant des MNT pourrait causer une infection pulmonaire. Les spas, les douches et les humidificateurs libèrent tous des aérosols contenant des MNT qui pourraient être inhalées. Les piscines intérieures (peut-être en raison d'une mauvaise aération comparativement aux piscines extérieures) ont été associées à des maladies pulmonaires à MNT chez les personnes atteintes de fibrose kystique. Bien que l'eau potable soit probablement associée à un risque moindre que celui de ces activités, l'aspiration (avec ou sans reflux) pourrait occasionner une infection pulmonaire aux organismes présents dans l'eau potable. Ces mycobactéries sont dispersées largement dans la nature et ont été isolées de l'eau naturelle et traitée ainsi qu'au sol, bien que l'exposition soit courante, la maladie est rare [14].

Dans l'environnement, les MNT vivent librement, mais vivent aussi dans les biofilms et à l'intérieur des protozoaires, et ces trois styles de survie peuvent s'affecter. Cependant, *MAC* et d'autres espèces de MNT n'ont pas encore été directement identifiés dans les protozoaires. L'examen approfondi de l'écologie et des interactions entre les styles de survie des MNT, le mécanisme permettant de surmonter la concurrence avec d'autres microbes à croissance rapide, y compris les systèmes de réglementation qui les gouvernent, est nécessaire. Ces enquêtes sont cruciales pour mieux comprendre les mécanismes d'infection par les MNT et pour développer une stratégie pour éradiquer ces pathogènes dans les niches et les hôtes [9].

**Tableau IV: Sources des MNT**

<b>Environnement naturel</b>	<b>Environnement domestique</b>	<b>Environnement hospitalier</b>
Eau naturelle dans les lacs, les rivières, les ruisseaux et les marais	Systèmes de plomberie domestiques  Eau potable et réseaux de distribution  Pommes de douche et robinets	Systèmes de plomberie hospitaliers  Système de distribution d'eau de l'hôpital  Dispositif médical contaminé: appareils de chauffage et de refroidissement
Sols et poussières des sols	Bains à remous, spas, piscines d'hydrothérapie et bains de pieds  Humidificateurs  Réfrigérateur eau et glace  Jardins et terreaux	Machines à filtre et à glace

## **5. FACTEURS FAVORISANTS**

### **5.1. Défense de l'hôte et défauts immunitaires**

Les mycobactéries sont initialement phagocytées par les macrophages, qui répondent à la production d'IL-12, qui à son tour régule à la hausse l'interferon- $\gamma$ . L'interferon- $\gamma$  active les neutrophiles et les macrophages pour tuer les agents pathogènes intracellulaires, y compris les mycobactéries. Il existe une boucle de rétroaction positive entre l'IFN- $\gamma$  et l'IL-12, ce qui est essentiel pour le contrôle des mycobactéries, ainsi que de certaines autres infections intracellulaires. La maladie disséminée à MNT est une manifestation définitive de défauts immunologiques, soit acquis, tels que le VIH et les facteurs iatrogènes, soit génétiques, causés par des défauts dans les gènes de la voie IFN- $\gamma$  / IL-12 ci-dessus. Cependant, ces facteurs génétiques ne prédisposent qu'à une maladie disséminée [15 ; 16].

### **5.2. Les infections pulmonaires**

La maladie pulmonaire due aux MNT survient fréquemment dans les maladies pulmonaires structurelles, telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la bronchectasie, la mucoviscidose, la pneumoconiose, la tuberculose antérieure, la protéinose alvéolaire pulmonaire et les troubles de la motilité œsophagienne (RGO). Des génotypes anormaux au cours de la fibrose kystique et des phénotypes de l' $\alpha$ 1-antitrypsine (AAT) peuvent prédisposer certains patients à une infection par les MNT. La maladie pulmonaire à MNT survient également chez les femmes sans facteurs de prédisposition clairement reconnus. La bronchiectasie et l'infection à MNT, généralement *MAC*, coexistent souvent, ce qui rend la causalité difficile à déterminer. Ces patients peuvent être porteurs de plusieurs souches *MAC* au fil du temps, suggérant soit une infection polyclonale, soit une infection récurrente avec des souches distinctes. Il n'est pas

clair si ce problème est dû à des anomalies locales (par exemple, bronchiectasie) ou à des défauts immunitaires [15 ; 16].

### **5.3. Morphotype du corps**

Les femmes atteintes d'infections pulmonaires nodulaires à MNT associées à une bronchiectasie ont des caractéristiques cliniques et un type de corps similaires, comprenant parfois une scoliose, un pectus excavatum, un prolapsus valvulaire mitral et une hypermobilité articulaire. Ces caractéristiques phénotypiques peuvent représenter des marqueurs pour des génotypes spécifiques qui affectent à la fois le morphotype corporel et la sensibilité aux infections par les MNT. Alternativement, le morphotype lui-même peut influencer la sensibilité aux infections mycobactériennes, par des caractéristiques telles qu'un mauvais drainage de la sécrétion trachéobronchique ou une clairance mucociliaire inefficace [15 ; 16].

### **5.4. Inhibition du facteur de nécrose tumorale**

L'interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) et l'IL-12 contrôlent les mycobactéries en grande partie grâce à la régulation à la hausse du facteur de nécrose tumorale (TNF) - $\alpha$ , fabriqué principalement par les monocytes / macrophages. Le rôle critique du TNF- $\alpha$  dans le contrôle des infections intracellulaires est mis en évidence par l'utilisation d'agents bloquant le TNF- $\alpha$ . Les puissants anticorps bloquant le TNF- $\alpha$ , l'infliximab et l'adalimumab, et l'étanercept, un récepteur soluble, sont des agents anti-inflammatoires efficaces et conduisent à des taux de développement relativement élevés de tuberculose active chez les personnes infectées de façon latente. L'apparition de la tuberculose après l'administration de l'infliximab varie de quelques semaines à plusieurs mois. En plus de la tuberculose, les agents bloquant le TNF- $\alpha$  prédisposent aux infections fongiques invasives, telles que l'aspergillus, l'histoplasmosse et la coccidioidomycose. Des

infections par des mycobactéries et des champignons sont observées avec les trois agents, mais beaucoup plus avec l'infliximab qu'avec l'étanercept. L'adalimumab doit être considéré comme présentant des risques similaires. Le risque posé par les agents bloquant le TNF- $\alpha$  pour prédisposer aux infections à MNT ou favoriser la progression d'une infection à MNT active est inconnu. Jusqu'à ce que plus d'informations soient disponibles, l'opinion des experts est que les patients atteints de maladie active à MNT ne devraient recevoir d'agents bloquant le TNF- $\alpha$  que s'ils reçoivent également un traitement adéquat pour la maladie à MNT [15 ; 16].

## 6. DIAGNOSTIC

### 6.1. Clinique

Les symptômes de la maladie pulmonaire à MNT sont variables et non spécifiques. Cependant, pratiquement tous les patients rapportent avoir une toux chronique ou récurrente. Le plus souvent, la maladie pulmonaire à MNT se manifeste chez des personnes d'âge moyen à âge avancé aux prises avec une toux productive variable chronique sans cause apparente qui ne répond généralement pas aux approches empiriques typiques, y compris l'usage d'inhalateurs (bronchodilatateurs et (ou) corticostéroïdes). La maladie touche le plus souvent des femmes, mais aussi des hommes [16]. Les autres symptômes incluent des expectorations, une asthénie, un malaise, une dyspnée, une fièvre, une hémoptysie, une douleur thoracique et amaigrissement. La prévalence des symptômes constitutionnels sont croissantes avec la progression de la maladie pulmonaire à MNT. L'évaluation est souvent compliquée par des symptômes causés par des maladies pulmonaires coexistantes, telles que la bronchiectasie, la BPCO post-tabagique, la fibrose kystique et la pneumoconiose. Les signes physiques ne sont pas spécifiques et reflètent les lésions pulmonaires de la pathologie sous-jacente, comme la bronchiectasie et les maladies pulmonaires

obstructives. A l'auscultation thoracique, l'on retrouve souvent des rhonchi, des craquements, une respiration sifflante et couinements. Les patients avec nodules / la bronchectasie se rencontrent généralement chez une femme ménopausée, beaucoup d'entre elles, ont aussi un morphotype caractéristique avec un corps mince et peuvent aussi présenter une scoliose, un pectus excavatum, et le prolapsus de la valve mitrale [16 ; 17].

## **6.2. Les tableaux clinico-radiologiques**

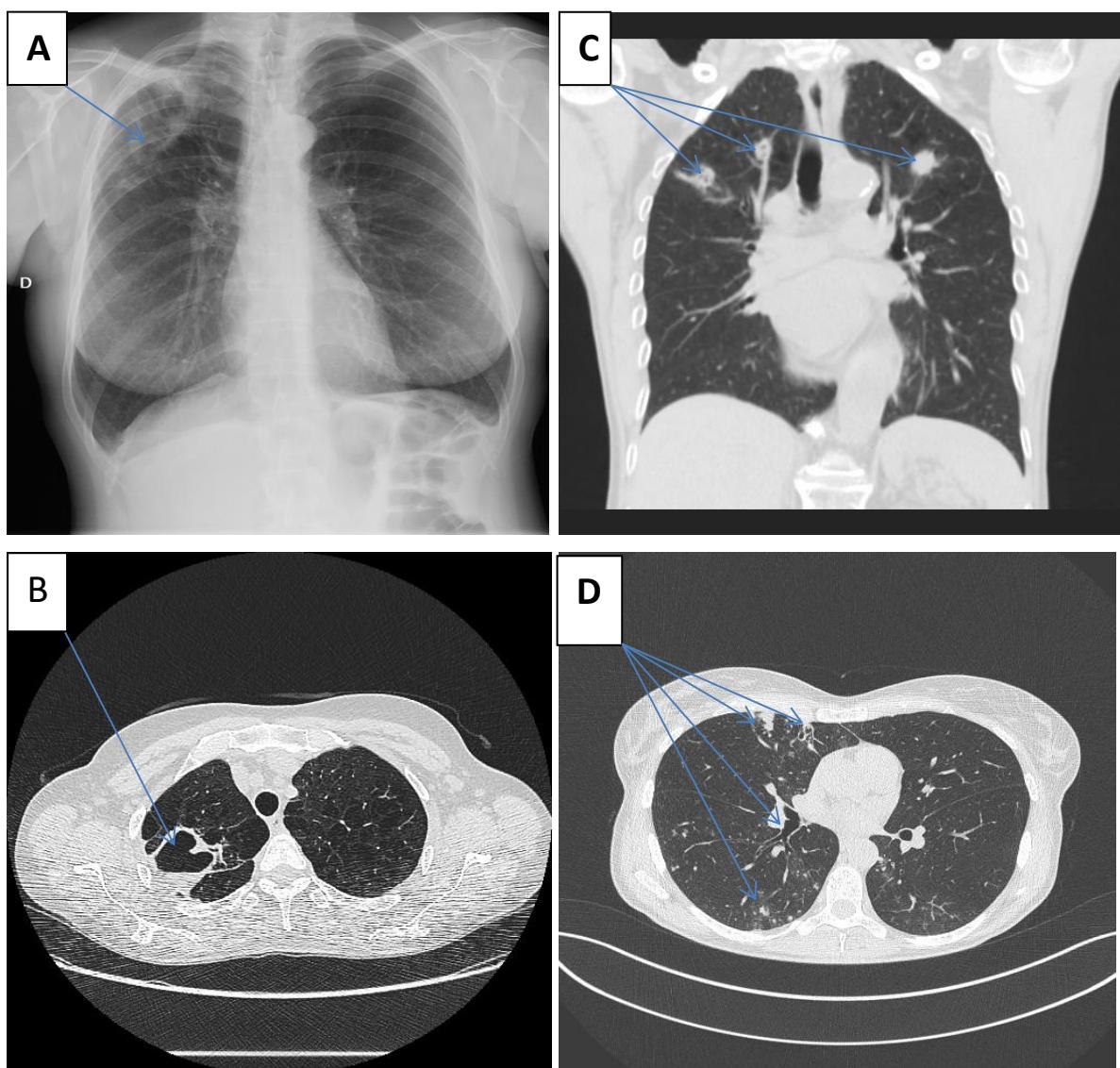
L'étude radiographique préférée pour l'évaluation de la maladie pulmonaire en cas de suspicion d'infection pulmonaire à MNT est un tomodensitomètre à haute résolution, bien que des données récentes suggèrent que l'imagerie par résonance magnétique thoracique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP) sont des modalités émergentes qui pourraient être utiles. À l'avenir, les tomodensitogrammes sont significativement plus sensibles que la radiographie thoracique simple pour la détection de bronchectasie et de nodules pulmonaires [10].

La forme fibro-cavitaire présente des lésions cavitaires prédominantes dans les lobes supérieurs, avec des résultats radiographiques similaires à ceux de la tuberculose pulmonaire (Fig. 1A, 2A); cette manifestation se développe fréquemment chez les hommes âgés ayant des antécédents de tabagisme et une maladie pulmonaire sous-jacente, telle que la tuberculose antérieure et la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO), et est associée à une progression relativement rapide de la maladie. Quant à la forme nodulaire avec bronchiectasie, qui peut se présenter sous forme de bronchiectasie multifocale, d'amas de petits nodules et de structures linéaires ramifiées impliquant fréquemment le lobe moyen droit et le segment lingulaire du lobe supérieur gauche (Fig. 2B) [18 ; 8].

Parfois le tableau est celui de nodules multiples, notamment dans les infections pulmonaires à *M. xenopi* (figure 1C). Une présentation rare (moins de 10% des cas) est la forme nodulaire unique posant le problème du diagnostic différentiel avec une lésion tumorale. Le patient est souvent asymptomatique et le diagnostic obtenu après biopsie ou résection chirurgicale du fait de la négativité des prélèvements bronchiques en microbiologie (figure 1D). *MAC* et *M. xenopi* sont le plus souvent isolés dans cette situation [8].

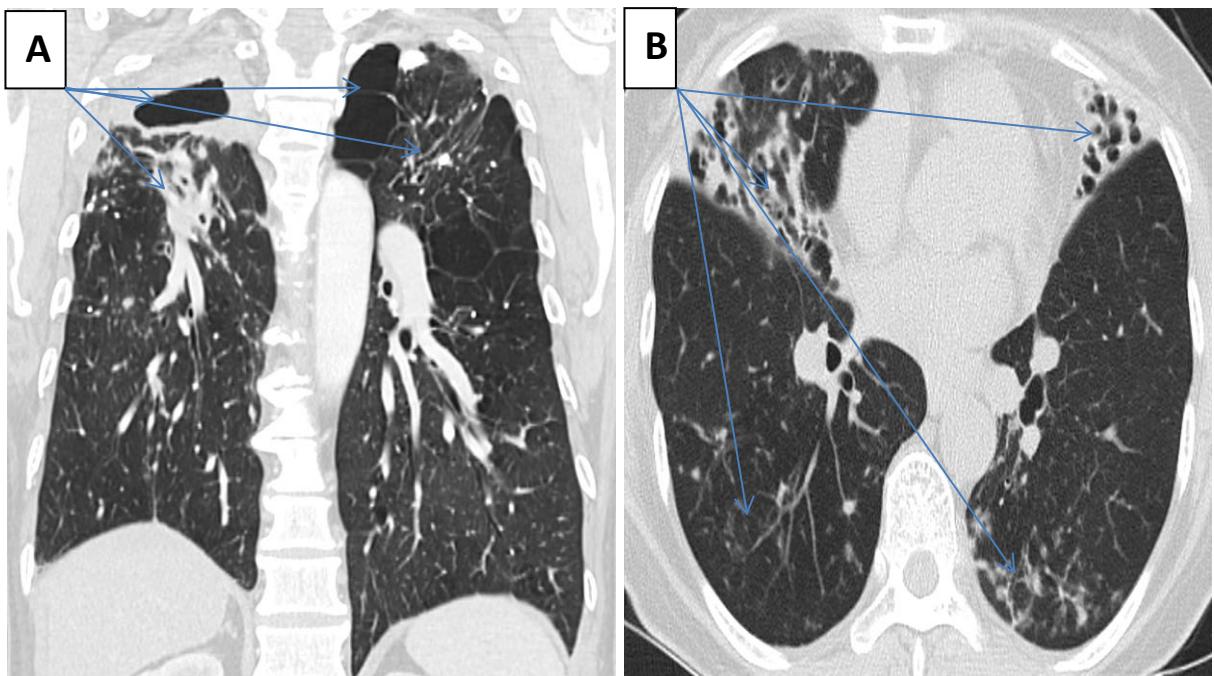
Chez le patient immunodéprimé, la présentation peut être plus sévère et plus rapidement évolutive sous la forme d'un infiltrat diffus avec micronodules et consolidations.

Une radiographie thoracique simple peut être adéquate pour évaluer les patients atteints d'une maladie fibro-cavitaire. Cependant, le scanner thoracique à haute résolution est maintenant couramment indiqué pour démontrer les anomalies caractéristiques de la maladie pulmonaire nodulaire avec bronchiectasie due aux MNT [16].



**Figure 1 : Différentes formes de présentation radiologique d'infections à MNT [8]**

- A** : Opacité pulmonaire excavée apicale droite en rapport avec une infection pulmonaire à *M. xenopi*, contexte de BPCO avec emphysème
- B** : Aspect scannographique chez la même patiente A
- C** : Nodules pulmonaires multiples secondaires à une infection pulmonaire à *M. xenopi*, chez une patiente ayant une BPCO post-tabagique
- D** : Infection pulmonaire à *M. avium* avec association de micronodules pulmonaires bronchiolaires multiples bilatéraux, bronchectasies et nodules au niveau du lobe moyen



**Figure 2 : A-Forme fibro-cavitaire de la maladie pulmonaire à *Mycobacterium intracellulare* chez un homme de 62 ans. Le patient a subi un traitement antituberculeux et une lobectomie supérieure droite à 30 ans. La tomodensitométrie thoracique montre une grande cavité dans le champ pulmonaire supérieur droit. Notez l'emphysème dans les deux poumons.**

[19]

**B-** Maladie pulmonaire à *Mycobacterium abscessus* chez une patiente âgée de 63 ans. La tomodensitométrie thoracique montre une bronchectasie sévère dans le lobe moyen droit et dans le segment lingulaire du lobe supérieur gauche. Notez les multiples petits nodules et l'apparence d'arbres en bourgeons suggérant une bronchiolite dans les deux poumons.

### 6.3. Bactériologie

La collecte de tous les spécimens doit éviter les sources potentielles de contamination, en particulier l'eau du robinet. Les spécimens doivent être soumis sans les fixatifs et observer les précautions de sécurité de routine en collectant des échantillons stériles, étanches, jetables, étiquetés, approuvés par le

laboratoire. Les moyens de transport et les conservateurs ne sont généralement pas recommandés, bien que la réfrigération des échantillons à 4 ° C soit préférable si le transport au laboratoire est retardé de plus de 1 heure. Les échantillons pour l'analyse des mycobactéries peuvent être expédiés ou envoyés par la poste. L'expédition de nuit avec des réfrigérants tels les compresses froides sont optimales, même si les mycobactéries peuvent encore être récupérées plusieurs jours après la collecte, même sans ces mesures. Cependant plus le délai entre la collecte et le traitement est long, plus le risque de prolifération bactérienne est grand. Le traitement avec des antibiotiques couramment utilisés tels que les macrolides et les quinolones pourraient nuire au rendement de la récupération des MNT. Par conséquent, dans la mesure du possible, l'utilisation d'antibiotiques devrait être limitée pendant le traitement et l'évaluation diagnostique des maladies liées aux MNT [16]. La culture de MNT peut être délicate à cause des bactéries omniprésents dans l'environnement et peuvent contaminer les échantillons cliniques provenant de sites non stériles. La contamination peut se produire avant, pendant et même après l'échantillonnage [19].

Pour établir le diagnostic de maladie pulmonaire à MNT, la collection de trois spécimens tôt le matin à des jours différents est préférable. Pour les patients incapables de produire des expectorations, les expectorations peuvent également être induites. Si les crachats ne peuvent pas être obtenues, une bronchoscopie avec ou sans biopsie pulmonaire peut être nécessaire [16]. Il est recommandé d'utiliser 2 à 3 échantillons d'expectoration tôt le matin, à des jours différents, pour le diagnostic des maladies pulmonaires à MNT [17].

### **6.3.1. Examen direct des expectorations**

Les mycobactéries apparaissent comme de fins bacilles plus ou moins régulier roses à l'Auramine Rhodamine, d'où une spécificité de 100% de cette méthode pour les mycobactéries, contre la méthode de Ziehl-Nielsen utilisant la fuchsine phéniquée à chaud, suivie d'une décoloration par une solution d'acide et d'alcool mélangée et d'une contre coloration au bleu de méthylène sur un fond bleu-vert irréversible de colorant tel que la fuchsine et l'Auramine.

L'observation des frottis se fait au grossissement (objectif X100) du fait du bacille, des BAAR, et une observation d'au moins 300 champs est nécessaire avant de rendre un résultat négative (20 min / lame). Cela représente l'inconvénient majeur de cette technique pour l'observation. C'est une alternative à la coloration de Ziehl-Nielsen pour la mise en évidence des mycobactéries. Elle permet d'augmenter la sensibilité de l'examen direct et permet un screening plus rapide. Un résultat positif à la coloration par l'auramine doit être confirmé par une coloration de Ziehl-Nielsen (qui peut être réalisé sur la même lame).

Plusieurs laboratoires ont remplacé la technique de Ziehl-Nielsen par celle de la coloration à l'auramine rhodamine qui présente les mêmes propriétés que la fuchsine phéniquée pour colorer les mycobactéries. L'observation est effectuée sur un microscope à fluorescence sous la lumière bleue ou rayonnement UV, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaune vert brillants sur fond sombre. C'est pourquoi les frottis colorés par l'Auramine peuvent être examiné avec les objectifs de faibles grossissements X25 et X40 ceux qui permettent d'examiner la totalité du frottis en 5 minutes au moins.

La surface de chaque champ microscopique observé étant 16 fois plus grande qu'avec un objectif à immersion de grossissement X100, l'examen microscopique est plus rapide, plus aisé et plus sensible.

Le nombre de bacille observé dans un frottis reflète la gravité de la maladie et de la contagiosité du malade. Il est donc important de noter le nombre de bacille observé sur chaque frottis.

En effet, un examen direct positif semble en faveur d'une charge bactérienne plus élevée puisqu'il faut au moins 5000 à 10 000 bacilles par millilitre (ml) de produit pathologique pour voir au moins un bacille acido-alcoolo résistant (BAAR) sur un frottis avec une probabilité supérieure à 95 % (tableau V) [5 ; 1].

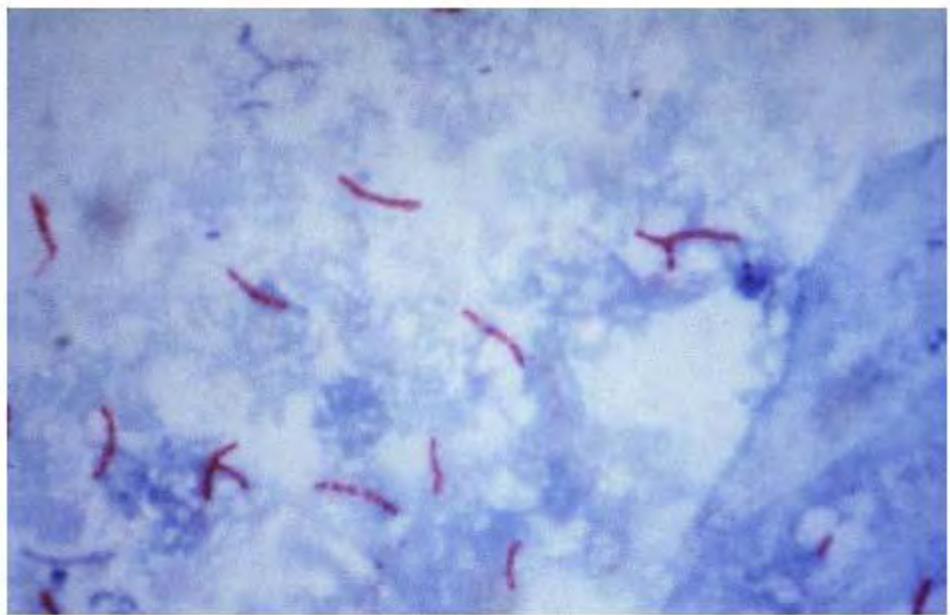
**Tableau V : Notation des résultats de l'examen direct d'expectoration**

0 BAAR	Par 100 champs à Négatif l'immersion	
1 à 9 BAAR	Par 100 champs à Faiblement positif « l'immersion Rares BAAR »	
10 à 99 BAAR	Par 100 champs à Positif 1+ l'immersion	
1 à 10 BAAR	Par champ	Positif 2+
Plus de 10 BAAR	Par champ	Positif 3+

La microscopie a connu des progrès considérables avec l'avènement de la technologie LED (Diode Electro-Luminescent) qui a été incorporé au microscope primo star de Zeiss.

Ce microscope doté d'objectifs très performant permet d'optimiser la lecture des lames avec des résultats très satisfaisants. Près de 50 % des malades atteints de tuberculose pulmonaire à culture positive ont des bacilles visibles à l'examen microscopique.

En cas d'infection par le VIH, le taux de positivité des frottis dépend du degré de l'immunodéficience [5].



**Figure 3 : *M. tuberculosis* (coloration de Ziehl-Neelsen) [5].**

### 6.3.2. Cultures des expectorations

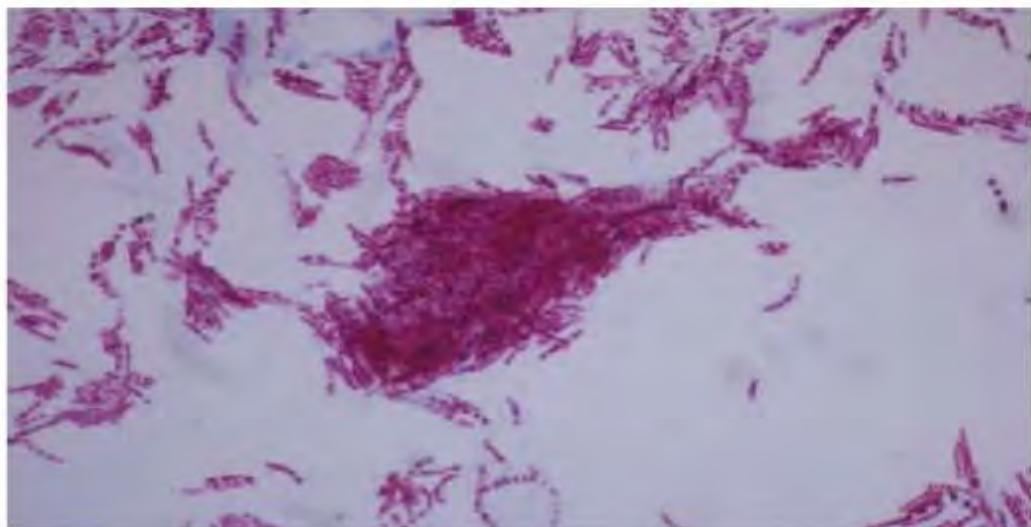
Toutes les cultures pour les mycobactéries doivent comporter à la fois un solide et un milieu de bouillon (liquide) pour la détection et l'amélioration de la croissance. Cependant, les cultures en milieux de bouillon peuvent ne pas être satisfaisantes en raison de la prolifération bactérienne. Les cultures en bouillon ont un rendement plus élevé de mycobactéries et donnent des résultats plus rapides que ceux sur des supports solides. Les avantages des supports solides sur les milieux de bouillon sont qu'ils permettent l'observation de la morphologie des colonies, le taux de croissance, la reconnaissance de la diversité (plus d'un), les infections et la quantification de l'organisme infectant, et servent de sauvegarde lorsque les cultures en milieux liquides sont contaminées [1 ; 16].

Le milieu de bouillon le plus largement utilisé est le tube indicateur de croissance des mycobactéries non radiométriques (MGIT) (Becton Dickinson, Sparks, MD), qui contient une modification du bouillon Middlebrook 7H9 en conjonction avec une fluorescence et un capteur d'oxygène à base d'extinction pour détecter la croissance mycobactérienne. Lorsque les mycobactéries se

développent et épuisent l'oxygène présent, l'indicateur devient fluorescent lorsqu'il est soumis à la lumière ultraviolette.

Les milieux solides recommandés incluent soit des supports à base d'œufs, tels que l'agar Löwenstein-Jensen ou des supports à base d'agar tels que les milieux Middlebrook 7H10 et 7H11. Les milieux à base de gélose peuvent également être utilisés pour les tests de sensibilité. Les milieux biphasiques, comme le système Septi-Chek (Becton Dickinson), fournissent des récupérations de la plupart des MNT dans un système, mais ce ne sont pas des systèmes de détection rapide.

Un seul échantillon respiratoire positif avec un faible nombre de colonies (par exemple, culture en bouillon positive uniquement) est moins susceptible d'être cliniquement significative qu'un échantillon avec un nombre élevé de colonies (par exemple, croissance à la fois en milieu solide et milieu de bouillon) [1 ; 8 ; 16].



## *M. Kansassii* (épais et zèbré)

Figure 4 : Colonies de *M. Kansassii* sur milieu de Löwenstein Jensen [5].

### **6.3.3. Identification du germe**

L'identification des espèces de MNT est nécessaire car le traitement peut varier d'une espèce à l'autre. Cependant, il n'est pas nécessaire d'identifier tous les isolats obtenus en laboratoire car un certain nombre d'entre eux peuvent être présents en tant que contaminants. Le microbiologiste doit connaître les antécédents cliniques du patient pour pouvoir discerner l'importance du MNT isolé. Par conséquent, la coordination entre le laboratoire et le clinicien est de la plus haute importance [20].

❖ Direct probe hybridization assay

Les tests d'hybridation par sonde directe permettent une identification rapide car ils ne nécessitent pas d'étape d'amplification. Le système d'identification de la culture AccuProbe (AccuProbe; Hologic, Inc., San Diego, Californie, États-Unis) est un test commercial approuvé par la FDA des États-Unis pour l'identification du complexe *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *MAC*, *M. gordonaiae*, et *M. kansasii* provenant de la croissance dans des milieux de culture solides ou liquides. Ce test utilise une sonde à ADN simple brin, avec un marqueur chimioluminescent à l'acridinium, qui s'hybride avec l'ARNr libéré par l'organisme cible. Les hybrides stables ADN: ARN double brin sont détectés par chimioluminescence mesurée en unités de lumière relative. Bien que le système AccuProbe présente une précision accrue par rapport aux méthodes biochimiques, la sensibilité et la spécificité de l'AccuProbe varient selon l'espèce ou le complexe. Il a été signalé que la sonde *MAC* réagissait de manière croisée avec *M. arosiense*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. nebraskense*, *M. palustre*, *M. paraense*, *M. paraffinicum*, *M. saskatchewanense* et *M. vulnérans*. Une réaction croisée de la sonde du complexe *M. tuberculosis* avec *M. celatum* types 1 et 3 et avec *M. terrae* a également été rapportée et était liée à la température d'hybridation. De plus, des résultats faux négatifs peuvent être générés par une variation de séquence intraspécifique. L'inconvénient majeur de

cette méthode est cependant l'incapacité de détecter certaines espèces de MNT d'importance clinique telles que le *MABS* [21].

❖ Line probe assay (LPA)

Les LPA sont basés sur l'hybridation inverse des produits de PCR sur leurs sondes complémentaires et sont largement utilisés dans les laboratoires cliniques pour l'identification des mycobactéries, car ils se sont révélés rapides et fiables. Le principal avantage des LPA est qu'une variété d'espèces peut être identifiée par une seule sonde; ainsi, cette méthode permet la détection simultanée d'espèces dans des cultures mixtes. De nombreuses études ont évalué la précision diagnostique des LPA commerciaux et ont rapporté des résultats satisfaisants. Cependant, chaque test peut donner des résultats faux positifs ou négatifs en raison d'une hybridation infructueuse causée par une hétérogénéité dans la région de liaison à la sonde. Le tableau VI donne un aperçu des LPA commerciaux. [21].

**Tableau VI : LPA disponibles dans le commerce pour l'identification des MNT.**

<b>Test (fabricant)</b>	<b>Gène cible</b>	<b>Couverture de mycobactéries</b>	<b>Identification différentielle</b>	
			<i>MAC</i>	<i>MABS</i>
<b>INNO-LiPA Mycobacteria v2 (Fujirebio)</b>	Région d'espacement d'ARNr 16S-23S	16 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare, M. chimaera</i>	ND
<b>GenoType CM (Hain Lifescience)</b>	Gène de l'ARNr 23S	14 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare</i>	ND
<b>GenoType AS (Hain Lifescience)</b>	Gène de l'ARNr 23S	16 espèces	NA	ND
<b>NTM-DR (Hain Lifescience)</b>	Gène de l'ARNr 23S	7 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare, M. chimaera</i>	<i>M. abscessus, M. massiliense, M. bolletii</i>
<b>Speed-oligo Mycobacteria (Vircell)</b>	Régions d'ARNr 16S et 16S-23S	14 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare</i>	ND
<b>AdvanSure Mycobacteria GenoBlot assay (LG Chem, inc)</b>	Région d'espacement d'ARNr 16S-23S	21 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare</i>	ND
<b>REBA Myco-ID Diagnostics</b>	gène rpoB	17 espèces	<i>M. avium, M. intracellulare</i>	<i>M. abscessus, M. massiliense</i>

❖ Séquençage d'ADN ciblé

Le séquençage de l'ADN permet un niveau élevé de discrimination et une identification rapide des MNT par rapport aux méthodes conventionnelles. Cette méthode a servi de norme de référence pour l'identification des espèces de MNT et a été utilisée comme méthode d'identification principale dans de nombreux laboratoires cliniques. De nombreuses cibles génétiques ont été utilisées pour l'identification de MNT, telles que le gène 16S de l'ARNr, hsp65, rpoB, l'espace interne transcrit (ITS), le gyrB, le danA, le recA et le secA.

Cependant, la séquence de l'ARNr 16S a un pouvoir discriminant limité pour certains complexes de MNT, notamment les *complexes MAC, MABS* et *M. fortuitum* (tableau VII) [21].

**Tableau VII : Cibles utilisées pour l'identification des espèces mycobactériennes**

Espèces	ARNr 16S	Autres cibles
<i>MAC</i>	Résolution limitée ( <i>M. intracellulare</i> et <i>M. chimaera</i> )	ITS, hsp65
<i>MAB, M. chelonae</i>	Résolution limitée	ITS, hsp65, rpoB
<i>M. gordonaie</i>	Résolution limitée (pas de séparation entre <i>M. gordonaie</i> et <i>M. paragordonaie</i> )	rpoB, hsp65
<i>M. kansasii</i>	Résolution limitée (pas de séparation entre <i>M. kansasii</i> et <i>M. gastri</i> )	hsp65, rpoB
<i>M. fortuitum group</i>	Résolution limitée	rpoB, sodA
<i>M. xenopi</i>	Résolution aux espèces	Prestation supplémentaire limitée
<i>M. malmoense</i>	Résolution aux espèces	Prestation supplémentaire limitée

## ❖ MALDI-TOF MS

MALDI-TOF, un nouvel outil révolutionnaire pour l'identification microbienne, a été introduit dans les laboratoires de microbiologie clinique au cours des dix dernières années.

La plupart des bactéries peuvent être identifiées de manière fiable avec MS MALDI-TOF en utilisant des préparations à base de cellules entières grâce à une procédure simple qui consiste à appliquer une colonie directement sur une plaque. Cette technique rapide et fiable est bien adaptée à une utilisation courante et à haut débit dans les laboratoires cliniques. Toutefois, les mycobactéries nécessitent un traitement supplémentaire et spécial avant d'être analysées par MALDI-TOF MS en raison de problèmes de sécurité biologique et de leurs caractéristiques structurelles. L'inactivation est nécessaire pour une manipulation sans danger de ces organismes, y compris le complexe *M. tuberculosis*.

Actuellement, deux systèmes MS MALDI-TOF disponibles dans le commerce sont largement utilisés: le biotypeur MALDI (Bruker Daltonics, Brême, Allemagne) et le système VITEK MS (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). La base de données la plus récemment publiée pour le biotypeur MALDI, la librairie MBT Mycobacteria IVD version 1.0, couvre 164 des 180 espèces de mycobactéries actuellement connues et est certifiée pour une utilisation en diagnostic in vitro. Le VITEK MS V3 contient une base de données marquée CE et approuvée par la FDA des États-Unis, comprenant 49 espèces et sous-espèces de mycobactéries revendiquées et non revendiquées par la FDA [21].

#### **6.3.4. Antibiogramme**

Le test de sensibilité aux médicaments pour les MNT est difficile et controversé en raison des différences entre la sensibilité *in vitro* et les résultats cliniques *in vivo*. Le test de sensibilité est réalisé en utilisant la méthode de microdilution en bouillon selon un protocole normalisé de la Clinical and Laboratory Standards Institute et, parmi les mycobactéries à croissance lente, des corrélations claires ont été établies pour les macrolides et l'amikacine dans la maladie pulmonaire à *MAC* et la rifampine dans la maladie pulmonaire à *M. kansasii*. La résistance aux macrolides dans les *MAC* est provoquée par des mutations dans le site de liaison aux macrolides de l'ARNr 23S. Un test de sensibilité aux macrolides est recommandé pour tous les isolats de *MAC*, et la clarithromycine est recommandée en tant qu'agent de classe pour le test des macrolides, car la clarithromycine et l'azithromycine partagent une résistance croisée et des profils similaires de sensibilité aux organismes. La rifampine et la clarithromycine sont les médicaments actuellement recommandés pour les tests de sensibilité primaires à *M. kansasii*. Pour les mycobactéries à croissance rapide, les agents à tester sont l'amikacine, la céfoxitine, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la doxycycline (ou minocycline), l'imipénème, le linézolide, la moxifloxacine, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, et tobramycine. En outre, à moins que la résistance ne soit reconnue plus tôt, il est recommandé d'effectuer la lecture finale de la clarithromycine après au moins 14 jours afin de détecter une résistance inducible aux macrolides chez les mycobactéries à croissance rapide, notamment *M. abscessus*. Une résistance aux macrolides inducible a été récemment découverte chez *M. abscessus*, avec une résistance altérée à la clarithromycine observée au cours du test de sensibilité *in vitro* après une incubation prolongée (susceptible au jour 3 mais résistante au jour 14) ou après une préincubation dans un milieu contenant des macrolides. Cette résistance inducible à la clarithromycine est due au fonctionnement d'un gène

erythromycin ribosomalméthylase, erm, présent dans la plupart des souches de *M. abscessus* subsp. *abscessus* mais pas chez *M. abscessus* subsp. *Massiliense* [18].

Contrairement à *M. tuberculosis*, la corrélation entre les résultats des tests de sensibilité aux antimicrobiens et les résultats cliniques peut varier en fonction de l'espèce de MNT et de l'agent antimicrobien spécifique. Par conséquent, les tests de sensibilité aux antimicrobiens devraient être utilisés pour aider à orienter la sélection des médicaments antimicrobiens à des fins thérapeutiques, mais pas nécessairement [22].

Une résistance aux macrolides inductible par l'expression d'un gène ribosomal méthyltransférase de l'érythromycine, plus communément appelé gène erm, a été identifiée dans de nombreuses mycobactéries à croissance rapide, y compris le complexe *M. fortuitum*, *M. abscessus* subsp *abcès*, *M. abscessus* subsp *bolletii* (mais pas *M. abscessus* subsp *massilien*) et le groupe *Mycobacterium smegmatis*. Par conséquent, une résistance inductible aux macrolides phénotypiques (souvent appelée incubation prolongée de macrolides ou expression génique du gène erm) est recommandée avant le début du traitement d'association contenant des macrolides. L'identification phénotypique de l'expression du gène erm peut être déterminée in vitro en prolongeant la durée d'incubation de l'organisme dans un milieu contenant de la clarithromycine jusqu'à 14 jours. *MAC* et *M. cheloneae* ne contiennent pas le gène erm, mais la résistance aux macrolides peut encore se développer par d'autres mécanismes. Certains fournisseurs peuvent choisir d'inclure un macrolide (par exemple, l'azithromycine) malgré l'expression du gène erm pour ses propriétés anti-inflammatoires chez certains patients atteints de fibrose kystique, de bronchectasie réfractaire et d'autres affections pulmonaires chroniques; cependant, il ne doit pas être compté comme agent antimicrobien actif. L'utilisation de macrolides dans l'identification des gènes ultérieurs n'est pas non

plus utile sur le plan clinique, comme par exemple une synergie ou un bénéfice anti-inflammatoire [22].

### 6.3.5. Biologie moléculaire

Pour pallier la lenteur relative des méthodes de cultures, même si celles-ci ont vu leur temps de réponse significativement raccourci avec les cultures en milieu liquide, de nombreuses techniques de détection et d'amplification du génome des mycobactéries ont été mises au point puis commercialisées. Les résultats de la culture de MNT n'étant disponibles qu'au bout de 6 à 12 semaines, les méthodes de détection moléculaire directe sont hautement garanties. Bien que de tels tests soient disponibles dans le commerce (par exemple, analyse de restriction PCR basée sur le gène *rpoB*, PCR en temps réel quantitative), ils ne sont pas validés cliniquement et ne sont donc pas encore recommandés pour une utilisation clinique courante [23].

La détection moléculaire des MNT dans les échantillons cliniques n'est pas une pratique courante, et la première étape du test de diagnostic de l'infection par les MNT devrait être une méthode rapide permettant d'exclure la tuberculose. Néanmoins, une détection rapide des MNT peut être nécessaire chez les patients immunodéprimés, tels que ceux atteints de fibrose kystique. Plusieurs méthodes moléculaires commerciales ou internes ont été développées pour la détection des MNT ou la détection et la discrimination simultanées du complexe *M. tuberculosis* et des MNT, mais elles ne sont approuvées. La spécificité des amorces de PCR pour les MNT aura une influence considérable sur la capacité d'un test à faire la distinction entre MNT et des espèces non mycobactériennes étroitement apparentées. Phylogénétiquement, un certain nombre de genres tels que *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Segniliparus* et *Gordonia* sont étroitement apparentés aux mycobactéries; appartiennent au même sous-ordre, *Corynebacterineae*; et peut conduire à des résultats faussement positifs dans les

tests de MNT. De plus, étant donné que les MNT sont présentes dans l'environnement, en particulier dans l'eau du robinet, il est important de collecter correctement les échantillons pour éviter la contamination des échantillons. Pour identifier les espèces de MNT le plus rapidement possible, un certain nombre de publications ont décrit des approches moléculaires permettant d'identifier les espèces de MNT pertinentes sur le plan clinique directement à partir d'échantillons cliniques, sur la base du test par sonde linéaire (LPA) ou de la PCR en temps réel. Un LPA commercial, le GenoType CM direct (Hain Lifescience, Nehren, Allemagne), est maintenant disponible et permet de détecter le complexe *M. tuberculosis* ainsi que *M. avium*, *M. chelonae*, *MABS*, le groupe *M. fortuitum*, *M. gordonaiae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum / M. ulcerans*, et *M. xenopi*. Cependant, plusieurs études sont nécessaires pour déterminer son utilité clinique [21].

Les méthodes de détection (colorimétriques ou fluorométriques) des produits amplifiés sont variées et de plus en plus souvent automatisées, et permettent une détection des produits en temps réel au fur et à mesure du déroulement de la réaction d'amplification (PCR en temps réel) pour certaines d'entre elles (Tableau VIII). Les méthodes de détection des produits amplifiés sont variées et font appel à des agents intercalants ou des sondes. Les principaux avantages de ces techniques sont l'absence d'étapes post-PCR, avec pour conséquences une rapidité de la technique, du rendu des résultats, d'une diminution des risques de contamination et la possibilité d'ajouter des contrôles internes coamplifiés et corévélés.

Les principaux coffrets commercialisés sont :

-le test classique de PCR (Amplicor Mycobacterium Tuberculosis Test®, Roche ; MTBC Genoquick ® , Hain Diagnostika), et la méthode plus récente en temps réel Amplicor COBAS ® TaqMan ® MTB Test) ;

-l'amplification transcriptionnelle associant l'action de deux enzymes d'une transcriptase inverse et d'une ARN polymerase (Amplified Mycobacterium Tuberculosis MTD ® Direct Test, Gene-Probe) ;

-l'amplification par déplacement de brin (Strand [SDA], BectonDisplacement Amplification ®Dickinson) : technique complexe utilisant l'enzyme de Klenow dépourvue d'activité exonucléasique, une enzyme de restriction Hinc II, des désoxynucléotides dont l'un est modifié (dATP) et deux jeux d'amorces complémentaires. Cette réaction est isotherme ; la déshybridation est entretenue par une enzyme de restriction à la place de l'action de la chaleur;

- la technique NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) qui est une technique isotherme d'amplification d'ARN. Un ARN cible est recopié en son ADN complémentaire à l'aide d'une transcriptase inverse. Une RNase H permet l'élimination de l'ARN, puis l'ADNc est transcrit en ARN à l'aide d'une ARN polymérase. Ce processus aboutit en quelques cycles à une amplification d'environ 100 fois la quantité d'ARN présente dans l'échantillon. Cette technique est utilisée dans le coffret GenoType Direct Mycobacteria ® (Hain Diagnostika). Le test GenoQuick MTB ® (Hain Diagnostika) repose sur une amplification générée par PCR spécifique et détectée qualitativement sur bandelette. En premier lieu, les amplicons simple brin s'hybrident avec les sondes spécifiques contenues dans le mélange amorces–nucléotides.

Ces complexes se fixent ensuite sélectivement à la bande test et sont visualisé en 15 minutes grâce à un marquage à l'or (tableau VIII) [5].

**Tableau VIII : Principe et caractéristiques des méthodes de détection moléculaire des mycobactéries à partir d'échantillons cliniques-identification**

Méthode	Amplicor®	AMTD®	SDA®	Genoquick MTB®	GenoType Direct Myco®	Xpert MTB/RIF®
Fabricant	Roche	Gen Probe	Becton Dickinson	Hain diagnostika	Hain diagnostika	Cepheid
Principe de détection	Fluorescence	Luminescence	Luminescence	Colorimétrie	Colorimétrie	Fluorescence
Gène cible	ADN 16S	ADN 16S	ADN 16S – IS6110	IS 6110	ADN23S	rpoB
Étape d'amplification	Point final	Point final	Temps réel	Point final	Point final	Temps réel
Type de méthode	PCR	AMTDT	SDA	PCR	NASBA	PCR
Temps d'exécution	6 h	6 h	2,5 h	3 h	5 h	2 h
Détection de résistance associée	-	-	-	-	-	Rifampicine
Espèces						
MTB*	+	+	+	+	+	+
<i>M. avium</i>			+		+	
<i>M. intracellulare</i>					+	
<i>M. kansasi</i>					+	
<i>M. malmoense</i>					+	

\* Mycobactéries du complexe de la tuberculose.

#### 6.4. Les critères diagnostiques

Des critères trop rigoureux pourraient retarder ou prévenir le diagnostic, avec le risque ultérieur de survenue progressive de la maladie. Inversement, des critères trop cléments pourraient en résulter l'exposition inutile des patients à des thérapies potentiellement toxiques et coûteuses. Parce que la maladie à MNT est généralement lentement progressive (par rapport à la tuberculose), il y a généralement suffisamment de temps pour recueillir le matériel clinique adéquat, en particulier les échantillons respiratoires multiples nécessaires pour poser un diagnostic pour les patients chez qui le diagnostic n'est pas clair, il faut consulter un expert. Compte tenu du grand nombre d'espèces de MNT identifiées, le large spectre de virulence des MNT et la sensibilité variable de l'hôte pour les MNT. Il est peu probable qu'un seul ensemble de critères de diagnostic serait utile ou précis pour toutes les espèces de MNT dans toutes les

circonstances des cas cliniques. L'ensemble des critères de diagnostic a été mis au point par nécessité, ils ont été développés sur la base de l'expérience avec des agents pathogènes respiratoires courants et bien décrits tels que *MAC*, *M. kansasii* et *M. abscessus*. Il est supposé, mais pas prouvé, que les concepts décrits dans ces directives sont pertinents pour autres agents pathogènes respiratoires moins courants. Les critères suggérés pour le diagnostic de la maladie pulmonaire à MNT sont énumérés dans le tableau IX [1 ; 8 ; 16].

**Tableau IX : Critères cliniques et microbiologiques permettant de diagnostiquer la maladie pulmonaire à MNT.**

Clinique (les deux requis)

1. Symptômes pulmonaires, opacités nodulaires ou cavitaires sur une radiographie thoracique ou une tomodensitométrie à haute résolution montrant une bronchectasie multifocale avec plusieurs petits nodules (A, I)  
Et
2. Exclusion appropriée des autres diagnostics (A, I)

Microbiologique

1. Résultats de culture positifs d'au moins deux échantillons distincts d'expectorations (A, II). Si les résultats de (1) ne sont pas concluantes, envisager de répéter l'exploration des expectorations par frottis et par cultures (C, III).  
Ou
2. Culture positive résultant d'au moins un lavage bronchique ou lavage (C, III)  
Ou
3. Biopsie pulmonaire transbronchique ou autre présentant des caractéristiques histopathologiques mycobactériennes (inflammation granulomateuse ou BAAR) et culture positive pour MNT ou biopsie présentant des caractéristiques histopathologiques mycobactériennes (inflammation granulomateuse ou AFB) et un ou plusieurs lavages bronchiques positifs pour la culture pour MNT (A, II)
4. La consultation d'experts devrait être obtenue lorsque les MNT récupérées sont peu fréquentes ou représentent généralement une contamination de l'environnement. (C, III)
5. Les patients suspects d'une maladie pulmonaire liée aux MNT mais qui ne répondent pas aux critères de diagnostic doivent être suivis jusqu'à ce que le diagnostic soit fermement établi ou exclu (C, III)
6. Le diagnostic de maladie pulmonaire à MNT ne nécessite pas, en soi, l'instauration d'un traitement, qui est une décision fondée sur les risques et les avantages potentiels des thérapies individuels pour les patients (C, III)

## 6.5. Difficultés diagnostiques

L'isolement d'une MNT dans les prélèvements respiratoires n'apporte pas la certitude d'une infection pulmonaire à MNT. En effet, étant donnée leur caractère environnemental, leur présence peut n'être liée qu'à une contamination du prélèvement. Certaines espèces sont quasiment exclusivement des contaminants. C'est le cas de *M. gordonaë*, *M. terrae complexe*, *M. mucogenicum*, *M. nonchromogenicum* [8]. Le réservoir des MNT étant environnemental (terre, eau à la fois dans les sources naturelles, mais également dans les réseaux de distribution, même après traitement), la présence d'une MNT dans un prélèvement ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'infection. La première difficulté diagnostique est donc de différencier colonisation et infection. À l'opposé, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai* ont une signification pathologique plus importante. À l'opposé, la sensibilité des prélèvements pour la recherche de MNT n'est pas de 100% notamment dans les formes nodules + bronchectasies. Il arrive fréquemment que les patients aient peu ou pas d'expectorations. En cas de suspicion d'infection et de négativité des expectorations, celles-ci doivent être répétées au cours du temps et/ou une fibroscopie réalisée. En effet, la sensibilité des expectorations dans les formes nodules/bronchectasies est estimée à environ 50% alors que celle des prélèvements endo-bronchiques est meilleure. La culture de *M. xenopi* est assez fastidieuse et lente, nécessitant une culture de 3 mois, qui n'est pas pratiquée par tous les laboratoires, pour optimiser sa détection [1 ; 8].

Pour plusieurs raisons, il peut être difficile de déterminer si une MNT tirée d'un échantillon des voies respiratoires est significative sur le plan clinique. Les échantillons cliniques peuvent se retrouver contaminés par des MNT, qui sont très répandues dans l'environnement. Une exposition considérable aux MNT présentes dans l'eau potable peut occasionner leur accumulation temporaire dans le pharynx /les voies respiratoires supérieures et donner des résultats faussement

positifs. Les personnes qui ont des poumons anormaux et des difficultés de désobstruction des voies respiratoires (p. ex. bronchectasie associée ou non à la fibrose kystique, l'emphysème/ la bronchopneumopathie chronique obstructive), peuvent ne pas évacuer spontanément les MNT, comme on s'y attendrait chez les sujets en santé. Chez ces personnes, la présence de MNT dans les poumons n'est pas automatiquement signe de maladie. On utilise souvent le terme « colonisation » pour décrire la présence chronique de MNT dans les poumons sans développement de maladie. Quand la présence de MNT cause une infection significative, on parle alors de maladie pulmonaire à MNT. Il est parfois difficile de faire la distinction entre maladie et colonisation, et des lignes directrices ont été élaborées pour faciliter la tâche [16].

Dans les dernières recommandations communes à l'ATS et à l'Infectious Disease Society of America (IDSA), établies en 2007 [16], le nombre de prélèvements pulmonaires positifs, quel que soit le résultat de l'examen direct, est réduit à deux, sauf pour LBA où un seul prélèvement positif reste suffisant au diagnostic. Ces nouveaux critères, en réduisant le nombre de prélèvement nécessaire pour affirmer l'infection, vont probablement augmenter le nombre de patients considérés comme ayant une infection pulmonaire à MNT. C'est pourquoi les recommandations précisent que toutes les infections ne nécessitent pas forcément un traitement, ce qui peut augmenter la complexité de la prise en charge de ces patients. À l'heure actuelle, les critères de définition des infections à MNT restent controversés [16].

Dans les recommandations britanniques de 1999, la présence d'au moins deux cultures positives sur des prélèvements réalisés au moins à sept jours d'intervalle, avec des lésions radiologiques compatibles, quelle que soit la symptomatologie clinique, permet d'affirmer le diagnostic d'infection pulmonaire à MNT. De plus, la BTS insiste sur le fait qu'une « colonisation » peut être suivie à plus ou moins long terme d'une réelle infection à MNT. Dans

tous les cas, l'idéal est d'avoir des prélèvements multiples réalisés des jours différents afin d'augmenter la valeur prédictive positive de l'analyse microbiologique. Compte tenu de la lente évolution de la pathologie, la persistance de prélèvements positifs réalisés sur une période de temps longue plaide en faveur d'une réelle infection, non contenue par l'immunité locale ou générale de l'individu. Les recommandations américaines concernant les MNT sont essentiellement déduites des données scientifiques concernant *M. avium intracellulare*. Par ailleurs, dans l'étude de cohorte danoise, le fait d'être colonisé ou infecté ne semblait pas influencer le pronostic, contrairement à l'espèce de mycobactérie ou le terrain [24].

## 7. Traitement des infections à MNT

### 7.1. Traitement préventif

#### 7.1.1. Mesures d'hygiène

Une contamination interhumaine a été recherchée pour expliquer la forte incidence de *M. avium* à la phase terminale du SIDA. Sans conclure de façon définitive, ces études ont mis principalement en accusation, l'alimentation en eau et ont exclu une contamination interhumaine. Une contamination interhumaine comme facteur de risque d'infection n'est à ce jour démontré que pour *MABS* dans le contexte particulier de la mucoviscidose. Il n'y a donc aucune raison que le patient adopte des mesures de protection respiratoire vis-à-vis de son entourage [8 ; 25].

La contamination iatrogène par les bactéries *M. avium*, *M.chelonae*, *M. xenopi* a été décrite. Elle traduit l'insuffisance des procédures faisant intervenir en un point de la procédure, de l'eau non réellement stérile contenant des mycobactéries [25].

La survenue d'une infection à MNT reflétant une susceptibilité du patient à ce type de pathogène, les activités à risque d'inhalation de gouttelettes d'eau contaminées (hammam, balnéothérapie, jacuzzi) peuvent être déconseillées aux patients à risque. Il n'y a pas cependant pas d'études qui répondent à cette question comme à d'autres non résolues : Contamination par la consommation d'eau du robinet ? Rôle préventif d'une intervention sur le réseau d'eau domestique ? Une température d'eau chaude inférieure à 50°C versus supérieure à 55°C a été montrée associée à un plus grand risque de contamination du réseau d'eau domestique alors que le nettoyage régulier du pommeau de douche par la javel est inefficace [8].

### **7.1.2. Lutte contre les facteurs favorisant**

Dans les affections pulmonaires, il est proposé des exérèses limitées, thoracoplasties, ou plombage acrylique, chez les patients porteurs des cavités séquellaires de tuberculose ou d'autres affections, mais aucune preuve de l'efficacité de cette technique n'existe. Lutter contre l'immunodépression prolongée est efficace pour prévenir les infections à mycobactéries, mais également pour les traiter. Avec la remontée de l'immunité, les malades atteints du SIDA guérissent sans antibiotiques des infections disséminées à *M. avium*. A noter que quelques malades ont cependant présenté des infections localisées sévères lors de la remontée brutale de l'immunité, la dissémination générale du germe s'étant focalisée dans quelques foyers [25].

### **7.1.3. Prévention de la contamination iatrogène**

Les infections à MNT peuvent parfois être secondaires à l'inoculation d'eau ou de matériel contaminé. La plupart des épidémies rapportées ont impliqué les mycobactéries à croissance rapide, notamment *M. fortuitum* et *MABS* en chirurgie cardiaque, chirurgie plastique et esthétique, chirurgie orthopédique,

après injection, chirurgie laser de la cornée, contamination des bains de dialyse, sur des cathéters centraux, facilitées par la résistance des MNT aux désinfectants organo-mercuriels, chlorés, formaldéhyde à 2% et glutaraldéhyde. Leur prévention repose sur l'utilisation d'eau ou de sérum physiologique stérile à usage unique pour les procédures de soins avec injection ou aérosols. Tout matériel utilisé pour des techniques chirurgicales ou en milieu stérile doit faire l'objet d'une procédure de stérilisation contrôlée, notamment par chaleur humide (auto-clavage) ou par un processus de désinfection de haut niveau qui doit toujours comporter un rinçage à l'eau stérile [8]. Le respect des procédures de stérilisation et d'utilisation du matériel à usage unique permet de prévenir les infections iatrogènes à mycobactéries. Ces accidents iatrogènes au cours de l'acupuncture, de la mésothérapie, d'infiltrations médicales ou d'actes de petite chirurgie sont toujours liés au maniement de dispositifs médicaux pollués par des mycobactéries provenant d'une eau non réellement stérile. Il s'agit le plus souvent d'aiguilles utilisées en mésothérapie, d'aiguilles d'infiltration articulaire, d'outils de nucléolyse ou d'endoscopes [25].

#### **7.1.4. Vaccination BCG**

Elle diminue l'incidence des infections ganglionnaires à mycobactéries atypiques de l'enfant, mais il ne s'agit que d'effet latéral de la vaccination. Avec la suppression de la vaccination dans certains pays, une augmentation des infections ganglionnaires à mycobactéries chez l'enfant dans les années à venir reste possible [25].

#### **7.1.5. Chimioprophylaxie**

Au cours de l'infection par le VIH, l'incidence de l'infection disséminée à *M. avium* peut être réduite par l'antibioprophylaxie, envisagée chez les patients fortement immunodéprimés. Les recommandations françaises conseillent

l'utilisation de l'azithromycine, en une prise hebdomadaire de 1200 mg, lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 75 par millimètre cube. La rifabutine (300 mg/j) est une alternative non recommandée compte tenu des interactions avec les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse. La clarithromycine (1000 mg/j) est une autre possibilité [26].

## 7.2. Traitement curatif

Le traitement contre les MNT doit être supervisé par une ou un spécialiste, habituellement une ou un pneumologue ou médecin spécialiste des maladies infectieuses. Dans certains cas, la consultation d'une ou un spécialiste des MNT est également nécessaire. L'antibiothérapie repose sur l'administration de plusieurs médicaments sur une longue période et doit s'accompagner d'une surveillance étroite de la toxicité et des avantages du traitement. Le traitement ne guérit pas toujours l'infection, et les taux de rechute sont élevés. Les personnes aux prises avec une maladie pulmonaire à MNT nécessitent un suivi pendant toute leur vie [16]. Cependant, les médicaments utilisés pour traiter la maladie des MNT sont souvent coûteux; l'évolution est longue et le traitement est souvent corrélé à des toxicités liées aux médicaments [19]. Du fait des effets indésirables fréquents et de la fréquence non nulle des échecs et des rechutes de ce type d'infection, il est possible de proposer une abstention thérapeutique lorsque l'infection pulmonaire est peu symptomatique, peu évolutive et que le pronostic de l'infection à MNT est au deuxième plan du fait de l'âge extrême et/ou des comorbidités du patient [1 ; 8].

L'intervention chirurgicale est sans aucun doute bénéfique pour certains patients atteints d'une maladie pulmonaire à MNT. La chirurgie peut jouer un rôle important dans la gestion du patient. En général, plus l'organisme MNT est résistant aux antibiotiques, plus l'intervention chirurgicale est potentiellement

importante. Pour une cicatrisation adéquate de la plaie postopératoire, l'antibiothérapie doit être optimisée pour chaque patient [27].

### **7.2.1. Décision de mise sous traitement**

Pour chaque patient, la décision de traiter une infection pulmonaire à MNT est potentiellement difficile et implique de trouver un équilibre entre les avantages du traitement et les risques de toxicité des médicaments. Le scénario idéal est que les patients atteints de cette infection soient gérés dans des centres expérimentés par des médecins et des équipes multidisciplinaires qui gèrent un grand nombre de patients atteints de MNT et aient accès aux installations microbiologiques et aux données de sensibilité aux antibiotiques nécessaires pour prendre les décisions les plus éclairées. C'est le cas pour seulement une infime minorité de patients dans le monde. L'infection pulmonaire à MNT est généralement une infection lentement évolutive. Par conséquent, il n'est pas urgent d'instaurer un traitement comme dans le cas de tuberculose pulmonaire, à moins que le patient ne soit immunodéprimé ou qu'il ait une maladie invasive. Les patients peuvent être observés sans traitement pour déterminer si la maladie est évolutive sur le plan radiologique ou clinique. Une découverte microbiologique des MNT, même avec l'identification des espèces et de la sensibilité aux médicaments, n'incite pas toujours à débuter le traitement [17].

La décision de traiter implique donc une analyse avantages-risques tenant compte des symptômes, de la progression et d'autres facteurs, notamment des comorbidités, une maladie pulmonaire préexistante et des conditions prédisposantes génétiques ou iatrogènes, ainsi que les préférences du patient. La charge bactérienne et la signification clinique de l'espèce infectante sont également des facteurs importants pour la prise de décision thérapeutique. Les MNT à faible virulence, telles que *M. fortuitum*, et les analyses environnementales, telles que *M. gordonaë* et *M. terrae*, sont souvent associées

à la contamination et ne justifient généralement pas un traitement. L'infection par l'espèce à croissance rapide, *M. kansasii*, ressemble beaucoup à une maladie semblable à la tuberculose et est généralement facile à traiter, ce qui entraîne un seuil bas pour l'antibiothérapie. En revanche, le complexe de *M. abscessus* est difficile à éradiquer dans la majorité des cas. La décision de traiter dépend également des objectifs thérapeutiques de ce patient, l'éradication n'étant pas toujours possible et une amélioration ou une stabilité pouvant être l'objectif principal du traitement. Pour l'éradication, le critère principal du traitement microbiologique est 12 mois de cultures d'expectorations négatives au cours du traitement. L'échec du traitement est généralement lié à l'absence de réponse microbiologique, clinique ou radiographique après six mois de traitement approprié. Certains auteurs ont suggéré l'échec comme un manque de conversion des expectorations après 6 ou 12 mois de traitement [1 ; 8 ; 23].

### **7.2.2. Durée du traitement**

La durée du traitement est classiquement basée sur la date de négativation des prélèvements respiratoires. Ainsi, il est recommandé de traiter pendant 12 mois après négativation des cultures et au maximum pendant 18 mois. Cette recommandation implique la réalisation régulière d'examens cytobactériologiques des crachats [1 ; 8 ; 16]. L'ATS/IDSA 2007 recommande la réalisation mensuelle d'examen cytobactériologique des crachats [16]. Sous traitement bien conduit, les patients doivent avoir négativé leurs prélèvements dans les 12 mois après le début du traitement et s'être améliorés cliniquement dans les trois à six mois après le début du traitement. En pratique, les examens cytobactériologiques des crachats sont rarement faits de manière mensuelle, mais devraient au minimum être réalisé à un mois, trois mois, six mois, neuf et 12 mois après le début du traitement. L'idéal est également d'avoir un prélèvement réalisé à la fin du traitement, puis à distance de l'arrêt pour

s'assurer de l'absence de rechute. La guérison est affirmée lorsque les prélèvements restent négatifs trois ans après l'arrêt du traitement [16].

### 7.2.3. Médicaments utilisés

#### 7.2.3.1. Macrolides

Les macrolides (clarithromycine et azithromycine) sont les médicaments clés pour le traitement de la maladie liée aux MNT. Les macrolides agissent en se liant au tunnel de sortie peptidique du ribosome, empêchant ainsi la chaîne peptidique en croissance d'évacuer le centre de la peptidyl transférase du ribosome. Les mécanismes de résistance acquise à ces agents impliquent des modifications du site de liaison au médicament afin de réduire la liaison des agents. La résistance acquise est presque toujours associée à une mutation du gène de l'ARNr 23S conduisant à un changement de base en position 2058 ou 2059 (numérotation de l'*E. coli*), résidus essentiels de l'ARNr impliqués dans la liaison des macrolides aux ribosomes. Dans les années 1990, les mécanismes de résistance aux macrolides de *MAC* ont été étudiés au niveau moléculaire et il a été découvert que des mutations ponctuelles aux positions A2058 et A2059 du gène ARNr 23S étaient responsables de la résistance aux macrolides d'isolats cliniques. Depuis leur identification, ces mutations ponctuelles ont été découvertes à des fréquences élevées (80 à 100%) dans des isolats de *MAC* résistants aux macrolides. Malheureusement, le pronostic de la maladie *MAC* résistante aux macrolides est très mauvais.

Un deuxième mécanisme de résistance aux macrolides, la résistance inductible, a été décrit chez *M. abscessus* et *M. bolletii*. Au cours du test de sensibilisation, ce mécanisme est mis en évidence par l'absence de croissance en présence de macrolides au jour 3 de l'incubation de culture, mais de croissance au jour 14 en raison de l'induction de la synthèse d'une méthyltransférase ribosomale codée par le gène erm. Contrairement aux deux autres membres du *MABS*, *M.*

*massiliense* possède un gène erm non-fonctionnel partiellement déléte, de sorte qu'il ne se produit pas de résistance inductible. Les taux de réponse du traitement aux antibiotiques à base de macrolides étaient beaucoup plus élevés chez les patients atteints de la maladie de *M. massiliense* que chez ceux de la maladie pulmonaire à *M. abscessus* en raison de l'absence et de la présence, respectivement, d'un gène erm fonctionnel. En plus de la résistance inductible aux macrolides, la résistance aux macrolides acquise chez *M. abscessus* et *M. massiliense*, démontrée par la résistance aux macrolides au jour 3 du test de sensibilisation, peut se développer pendant le traitement antibiotique par les macrolides en raison de mutations aux positions 2058 et 2059 du gène ARNr de 23S. La résistance acquise se produit non seulement chez *M. abscessus* avec le sequevar erm C28 sensible au macrolide, mais également chez *M. abcessus* avec le sequevar erm T28 intrinsèquement résistant aux macrolides. Le pronostic de la maladie acquise de *M. abscessus* et *M. massiliense* résistant aux macrolides est également très médiocre [21].

#### 7.2.3.2. Aminoglycosides

Les aminosides, y compris la kanamycine, l'amikacine, la gentamicine et la tobramycine, se lient à la sous-unité bactérienne du ribosome 30S, provoquant un manque de fidélité dans le processus de traduction entraînant la mort cellulaire. La résistance aux aminosides peut être conférée par une mutation ponctuelle en position 1408 (numérotation de l'*E. coli*) du gène de l'ARNr 16S (rrs). La résistance aux aminosides chez *M. abscessus* et *M. cheloneae*, tant chez les mutants sélectionnés *in vitro* que chez les isolats cliniques, est associée à une mutation A à G en position rrs 1408. En outre, des mutations aux positions 1406, 1409 et 1491 de la également associé à la résistance aux aminosides chez des mutants de *M. abscessus* résistants aux aminosides sélectionnés *in vitro*. Sur 30 isolats cliniques du *MABS* résistants à l'amikacine, deux de *M. abscessus* et

deux de *M. massiliense* avaient une mutation rrs A1408G. En outre, sept isolats de *MAC* résistants à l'amikacine présentaient une mutation rrs A1408G [21].

#### **7.2.3.3. Rifampicine**

La rifampine est le médicament le plus important pour le traitement de la maladie à *M. kansasii* et l'un des trois médicaments utilisés dans un schéma thérapeutique oral à base de macrolide pour le traitement de la maladie à *MAC*. La rifampine se lie à la sous-unité β de l'ARN polymérase codée par *rpoB* et inhibe l'ARN polymérase dépendante de l'ADN bactérien, bloquant physiquement l'elongation de la chaîne d'ARN [21].

#### **7.2.3.4. Ethambutol**

L'éthambutol est l'un des médicaments clés pour le traitement de la maladie *MAC* et de *M. kansasii*. L'éthambutol inhibe la biosynthèse de l'arabinogalactane dans la paroi cellulaire et sa résistance a été associée à des mutations acquises dans l'opéron *embCAB*, qui code pour l'arabinosyl transférase mycobactérienne impliquée dans la synthèse de l'arabinogalactane. L'altération du gène *embB* dans le codon 306 est le mécanisme de résistance le plus couramment signalé à ce jour. La résistance à l'éthambutol de *M. avium* est associée à une surexpression des gènes *embAB*. Les mutants de *M. smegmatis* résistants à l'éthambutol, générés *in vitro*, présentaient une mutation ponctuelle dans *embB*. En outre, huit sous-types distincts de *M. kansasii* présentaient tous une substitution M306I dans la région de l'*embB* déterminant la résistance à l'éthambutol, ainsi que des altérations G406P et M423I; cependant, ces mutations ont été découvertes chez *M. kansasii* de type IV résistant à l'éthambutol et chez *M. kansasii* de type V sensible à l'éthambutol. À ce jour, les variations génétiques de la résistance à l'éthambutol sont encore inconnues pour *MAC* et *M. kansasii* [21].

#### **7.2.3.5. Fluoroquinolones**

Les fluoroquinolones telles que la moxifloxacine sont recommandées dans le traitement de la maladie à *MAC* résistante aux macrolides et de la maladie à *MABS*, en fonction des résultats des tests de sensibilité. Chez *M. tuberculosis*, environ 90% des

Les souches résistantes à la fluoroquinolone présentent des mutations dans la région de détermination de la résistance à la quinolone (QRDR) de *gyrA* et de *gyrB*, qui codent pour l'ADN gyrase, une cible unique des fluoroquinolones [21].

#### **7.2.3.6. Linézolide**

Le linézolide, qui a été utilisé pour le traitement de la *MAC* réfractaire et de la maladie à *MABS*, fait partie de la classe des antibiotiques oxazolidinone et agit en tant qu'inhibiteur de la synthèse protéique en se liant au centre de la peptidyl transférase ribosomale. Les résidus spécifiques mutés dans le gène de l'ARNr 23S qui sont impliqués dans la résistance au linézolide sont distincts de ceux qui confèrent une résistance aux macrolides. En plus des mutations dans le gène de l'ARNr 23S, une mutation du gène *rplC*, codant pour la protéine ribosomale L3, a été identifiée chez *M. tuberculosis* résistant au linézolide [21].

#### **7.2.3.7. Clofazimine**

La clofazimine est de plus en plus utilisée pour le traitement de la maladie pulmonaire *MAC* ou *MABS*, mais son mécanisme d'action n'est pas bien compris. On a supposé que la clofazimine, un antibiotique de la riminophénazine, se liait aux bases guanine de l'ADN bactérien, bloquant ainsi la fonction de matrice de l'ADN et inhibant la prolifération bactérienne, mais un tel mécanisme n'expliquera probablement pas l'activité antibiotique du médicament. Il a été suggéré que la clofazimine, hautement lipophile, pourrait

perturber la membrane bactérienne, rendant les phospholipides intégraux plus sensibles à l'attaque de la phospholipase A2 et conduisant ainsi à la libération et à l'accumulation des produits d'hydrolyse enzymatique enzymatique, le lysophospholipide. La clofazimine est un précurseur de médicament réduit par la NADH oxydoréductase chez *M. smegmatis*, libérant des espèces réactives de l'oxygène telles que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène par le biais de la voie cyclique rédox, entraînant la mort cellulaire. De plus, la clofazimine est en compétition avec la ménaquinone, un cofacteur clé de la chaîne de transfert d'électrons mycobactériens, pour la réduction par la NADH oxydoréductase [21].

#### **7.2.3.8. Bédaquiline**

La bédaquiline, qui s'est révélée efficace dans le traitement de la tuberculose multirésistante, a récemment été introduite pour traiter les *MAC* réfractaires et les maladies à *MABS*. Le mécanisme d'action principal de la bédaquiline est l'inhibition de l'ATP synthase mycobactérienne codée par *atpE* (*Rv1305*) [21].

### **7.2.4. Indications du traitement selon le germe en cause**

#### **7.2.4.1. Les MNT à croissance lente**

##### ➤ Le complexe avium

Au cours des trois prochaines décennies, des études ultérieures ont confirmé l'utilité des macrolides / azalides pour traiter les *MAC* de n'importe quel site, y compris le poumon. Le traitement de la maladie pulmonaire *MAC* a malheureusement été relativement stagnant depuis l'adoption généralisée des schémas thérapeutiques *MAC* contenant du macrolide / azalide. Bien que les résultats du traitement aient été généralement favorables, il est encore trop évident que le succès du traitement du *MAC* est encore à la traîne par rapport aux résultats du traitement antituberculeux prévisibles et fiables.

Malheureusement, de nombreux autres agents pathogènes MNT, tels que *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium abcessus* et *Mycobacterium simiae*, restent encore plus difficiles à traiter que les *MAC* [7]. Le *complexe avium (MAC)* comprend 8 espèces, dont *M avium*, *M intracellulare* et *M chimaera*. La majorité des laboratoires de microbiologie ne font pas la distinction entre les différentes espèces de *MAC*, car les schémas thérapeutiques et les résultats cliniques sont similaires. Certaines des espèces rarement isolées ne sont pas aussi virulentes ni associées à une maladie grave. Les cliniciens doivent être familiarisés avec les caractéristiques microbiologiques des infections à *MAC*, car elles diffèrent du *MTB* et de la tuberculose de manière importante. La différence la plus importante, et difficile à comprendre pour les cliniciens, est peut-être que, contrairement au *MTB*, les profils de susceptibilité in vitro de *MAC* ne sont pas toujours en corrélation ou prédition avec la réponse clinique. Pour cette raison, les directives actuelles de l'ATS / IDSA [17] recommandent les tests de sensibilité in vitro pour les macrolides (par exemple, la clarithromycine et l'azithromycine) uniquement, car la sensibilité in vitro de ces médicaments est la seule à corrélérer avec ou prédire la réponse au traitement. Plus récemment, l'amikacine a été corrélée à une réponse clinique et peut donc prédire le succès du traitement. En revanche, les susceptibilités in vitro d'autres médicaments fréquemment utilisés dans le traitement des *MAC*, telles que l'éthambutol, la moxifloxacine, la streptomycine, la clofazimine et les rifamycines, ne sont pas en corrélation avec la réponse au traitement et leurs profils de susceptibilité in vitro n'en informent donc pas nécessairement. Une conséquence pratique importante de cette disparité est que l'éthambutol est un élément essentiel du schéma de traitement du *MAC*, quel que soit le résultat de la susceptibilité in vitro, car il protège contre l'apparition de la résistance aux macrolides. En revanche, la moxifloxacine et les autres fluoroquinolones ne jouent aucun rôle, encore une fois, quels que soient les résultats de sensibilité in

vitro. Il est impératif que les cliniciens familiarisés avec les particularités de la gestion des antibiotiques *MAC* soient impliqués dans leurs soins [27]. Le tableau 10 résume les indications.

➤ **M. kansasii**

La maladie pulmonaire à *M. kansasii* est similaire à la tuberculose et est souvent associée à une maladie fibro-cavitaire du lobe supérieur. Les résultats du traitement avec des schémas thérapeutiques antibiotiques comprenant de la rifamycine sont généralement bons. Le traitement standard recommandé par l'ATS / IDSA [16] est un schéma thérapeutique quotidien comprenant 3 médicaments: isoniazide, rifampicine et éthambutol plus pyridoxine (50 mg / j). La dose de rifampicine est de 10 mg / kg par jour jusqu'à un maximum de 600 mg par jour et l'éthambutol est administré à raison de 15 mg / kg par jour. Une dose initiale de 2 mois d'éthambutol à 25 mg / kg par jour n'est plus recommandée. La durée du traitement est généralement comprise entre 18 et 24 mois, bien que de bons résultats aient été obtenus avec une durée de traitement de 12 mois alors que les cultures d'expectorations sont négatives (voir tableau X). Le rôle de l'isoniazide dans ce schéma posologique n'est pas clair (les CMI sont 100 fois plus élevées qu'avec le *MTB*). La clarithromycine, cependant, est très active avec *M kansasii* comme avec d'autres espèces de MNT à croissance lente. Un régime oral à 3 médicaments 3 fois par semaine (azithromycine ou clarithromycine, rifampicine et éthambutol) avec 12 mois de négativité de la culture a été rapporté avec des taux de guérison excellents. Les auteurs sont favorables à un schéma thérapeutique comprenant de la rifampine, de l'éthambutol et du macrolide. Contrairement à la maladie pulmonaire *MAC*, les flouorquinolones ont une activité in vitro et in vivo significative contre *M. kansasii* et peuvent être utilisées dans les schémas thérapeutiques de sauvetage de la maladie de *M. kansasii* résistante à la rifamycine [27].

**Tableau X : Traitement des mycobactéries communes à croissance lente**

Type de MNT	Traitement médicamenteux	Durée du traitement
<b>MAC</b>	<p>Bronchectasie/ nodule:</p> <p>Clarithromycine, 500 mg par voie orale deux fois par jour, <b>ou</b> azithromycine, 500–600 mg / jour</p> <p><b>Plus</b> éthambutol, 25 mg / kg po /jour</p> <p><b>Plus</b> de la rifampine, 600 mg par jour ou par dose, <b>ou</b> rifabutine, 150–300 mg par jour ou 300 mg par jour</p> <p>Cavitaire: azithromycine, 250–500 mg par jour, <b>ou</b> clarithromycine, 500 mg deux fois par jour</p> <p><b>Plus</b> Ethambutol, 15 mg / kg po par jour</p> <p><b>Plus</b> de rifampine, 600 mg ou de rifabutine, 150–300 mg par jour</p> <p><b>Plus</b> un aminoside: amikacine, 5–15 mg / kg IV par IV, <b>ou</b> streptomycine, 5-15 mg / kg IM ou IV</p>	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<b>M. Kansasii</b>	<p>Rifampicine, 600 mg par jour, <b>ou</b> rifabutine, 150–300 mg par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Ethambutol, 15 mg / kg po par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Azithromycine, 250 mg par jour, <b>ou</b> clarithromycine, 500 mg par voie orale, <b>ou</b> moxifloxacine, 400 mg par jour</p>	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<b>M. Xenopi</b>	<p>Clarithromycine, 500 mg deux fois par jour, <b>ou</b> azithromycine, 250 mg par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Isoniazide, 300–600 mg par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Rifampicine, 600 mg par jour, <b>ou</b> rifabutine, 150–300 mg</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Ethambutol, 15 mg / kg po par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Streptomycine ou amikacine IV</p>	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<b>M. Szulgai</b>	<p>Rifampine, 600 mg par jour, <b>ou</b> rifabutine, 150–300 mg</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Ethambutol, 15 mg / kg po par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Azithromycine, 250 mg par jour, <b>ou</b> clarithromycine, 500 mg par voie orale, <b>ou</b> moxifloxacine, 400 mg par jour</p>	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<b>M. simiae</b>	<p>Sulfaméthozaole (forte double) po deux fois par jour</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Amikacine, 5–15 mg / kg par voie intraveineuse</p> <p><b>Plus</b></p> <p>Azithromycine, 250 mg par jour, <b>ou</b> clarithromycine, 500 mg par voie orale <b>ou</b> moxifloxacine, 400 mg par jour</p>	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives

#### **7.2.4.2. Les MNT à croissance rapide**

##### ➤ *M. abscessus*

*M. abscessus* est souvent regroupé dans un grand *complexe* *M. abcessus* et constitue la mycobactérie la plus répandue aux États-Unis et à la croissance la plus rapide. La nomenclature au sein du *complexe* *M. abscessus* peut être difficile à naviguer, en particulier à la lumière des multiples changements survenus. La nomenclature consensuelle la plus récente pour le *complexe* *M. abscessus* inclut *M. abscessus subsp abscessus*, *M. abscessus subsp bolletii* et *M. abscessus subsp massiliense*. *M abscessus subsp abscessus* est l'isolat le plus courant de *Mycobacterium* à croissance rapide en Amérique du Nord, 80% d'entre eux possédant un gène actif *erm41*, ce qui confère une résistance inductible aux macrolides. Les isolats de *M. abscessus subsp bolletii* sont également résistants aux macrolides par ce mécanisme. En revanche, *M. abscessus subsp massiliense* a un gène *erm* inactif et est généralement sensible aux macrolides, comme en témoigne l'amélioration des résultats du traitement clinique avec les schémas thérapeutiques contenant du macrolide. Les médicaments pouvant être utiles pour traiter les organismes du *complexe* *M. abcessus* comprennent les macrolides (pour les organismes sensibles aux macrolides uniquement), le linézolide, la tigécycline, l'imipénème, l'amikacine et la céfoxidine. Le traitement d'association est obligatoire en cas de maladie grave, l'objectif global étant de 12 mois de cultures d'expectorations négatives au cours du traitement. Pour les isolats de *M. abscessus* sensibles aux macrolides et sensibles aux macrolides, une association de médicaments à usage parentéral doit être utilisée en fonction de la sensibilité in vitro. La surveillance des effets secondaires et la réduction des doses d'antibiotiques sont souvent nécessaires pour atteindre les objectifs thérapeutiques [27] (tableau X).

➤ *M. chelonae*

*M. chelonae* cause rarement de maladie pulmonaire et ne possède pas de gène erm actif, de sorte qu'elle est généralement sensible aux macrolides.

➤ *M. fortuitum*

*M. fortuitum* est reconnu comme une cause rare de maladie pulmonaire, associé presque toujours chez les patients présentant une achalasie et rarement d'autres troubles du reflux gastro-œsophagien avec une maladie pulmonaire à répétition. La plupart des isolats de *M. fortuitum* ont un gène erm fonctionnel, de sorte que la plupart sont résistants aux macrolides. Les isolats de *M. fortuitum* sont généralement sensibles aux fluoroquinolones, à la doxycycline et à la minocycline (50%); les sulfonamides et le triméthoprime / sulfaméthoxazole; et amikacine, imipénème et tigécycline, et environ la moitié des isolats sont sensibles à la céfoxidine. Si le trouble gastro-œsophagien sous-jacent n'est pas traité, la maladie pulmonaire à *M. fortuitum* ne répond généralement pas aux médicaments [27] (tableau XI).

**Tableau XI : Traitement des mycobactéries à croissance rapide**

Type de MNT	Traitement médicamenteux	Durée du traitement
<i>M. abscessus</i>	Amikacine IV, 10–15 mg / kg par jour plus 2 des éléments suivants: <i>subsp</i> imipenem IV <i>abscessus</i> céfoxitine IV tigécycline IV Linézolide oral, 300–600 mg par jour Clofazimine, 50–100 mg par jour	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<i>M. abscessus</i> <i>massiliense</i>	Azithromycine, 250 mg par jour Plus Amikacine IV, 10–15 mg / kg par jour, Plus 1 des éléments suivants: Imipenem IV Cefoxotine IV Tigécycline IV Linézolide oral, 300 à 600 par jour Clofazimine, 50–100 mg par jour	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<i>M. abscessus</i> <i>boletti</i>	Amikacine IV, 10–15 mg / kg par jour, Plus 2 des éléments suivants: Imipenem IV Cefoxotine IV Tigécycline IV Linézolide oral, 300 à 600 par jour Clofazimine, 50–100 mg par jour	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives
<i>M. fortuitum</i>	2 médicaments en fonction de la sensibilité, par exemple sulfaméthozaole, fluoroquinolones	pendant 12 mois de traitement après cultures négatives

### **7.2.5. Traitements chirurgicaux et autres**

Selon les directives de l'ATS / IDSA [16], la chirurgie ne devrait être envisagée que chez certains patients répondant aux critères de diagnostic de la maladie pulmonaire par MNT. En particulier, ils doivent avoir une maladie localisée jugée susceptible d'être réséquée et avoir une réserve pulmonaire suffisante. En règle générale, les indications pour la chirurgie se divisent en trois catégories: (1) supprimer un foyer de maladie pour optimiser les chances de guérison; (2) retirer une partie du poumon détruite pour soulager les symptômes ou prévenir un saignement catastrophique; et (3) limiter le taux de progression de la maladie dans les cas de faible réponse au traitement médical. Il est indiqué qu'à l'ère de la préclarithromycine, la plupart des traitements chirurgicaux étaient utilisés à un stade précoce de l'infection conjointement avec un traitement médical pour tenter de guérir la maladie des MNT. Cependant, depuis que les macrolides de nouvelle génération (en particulier la clarithromycine) sont disponibles, la chirurgie a principalement été utilisée en cas d'échec du traitement (71% des cas). La mauvaise réponse au traitement antibiotique a été définie comme le manque de clairance des expectorations et / ou les caractéristiques en cours de la maladie active et la destruction pulmonaire progressive en imagerie. La sensibilité à la clarithromycine est un facteur important lors de la résection chirurgicale, étant donné que les souches résistantes à la clarithromycine ont considérablement réduit les taux de conversion des expectorations (environ 25%) sous antibiothérapie par rapport aux souches sensibles (environ 85%). Une hémoptysie excessive peut être mortelle et constitue le symptôme le plus courant menant à une résection chirurgicale. La toux intractable est une autre indication symptomatique de la chirurgie si cela a un impact négatif majeur sur la qualité de vie du patient. Dans certains cas, une intervention chirurgicale cherche à soulager les symptômes ou à prévenir une complication mettant la vie en danger, indépendamment de la guérison clinique. La troisième indication est de recourir

à la chirurgie pour protéger le poumon non affecté ou résiduel en retirant un foyer de maladie intraitable qui reste une source de sécrétions infectées avec un risque de propagation intrapulmonaire [28].

Dans certains cas, la chirurgie peut être appropriée, mais il n'existe aucun critère établi pour la sélection du patient. Les patients dont la maladie pulmonaire à MNT est principalement localisé dans un poumon et / ou un lobe et qui peuvent tolérer une résection chirurgicale peuvent être candidats à une chirurgie dans certaines circonstances. Ceux-ci incluent une faible réponse à l'antibiothérapie, une maladie résistante aux macrolides ou des complications graves liées à la maladie, y compris l'hémoptysie. Étant donné que les résections pulmonaires dues à une maladie à mycobactéries sont potentiellement associées à des complications graves, celles-ci doivent être effectuées de préférence dans des centres spécialisés dans la prise en charge médicale et chirurgicale des maladies à mycobactéries. Pour améliorer le résultat, la chirurgie ne doit être effectuée que lorsque tous les autres facteurs ajustables ont été optimisés, par exemple l'état nutritionnel. Plusieurs études rétrospectives monocentriques incluant un petit nombre de patients suggèrent que la chirurgie peut être associée à une issue favorable du traitement. La résection chirurgicale d'un nodule pulmonaire solitaire due à une MNT est considérée par les experts comme étant curative, bien que des données supplémentaires soient nécessaires pour appuyer cette affirmation. Dans l'ensemble, la résection chirurgicale d'une maladie limitée chez des patients appropriés peut constituer une stratégie intéressante en association avec une polychimiothérapie pour le traitement de la maladie pulmonaire *MAC* [23].

L'utilisation de traitements d'appoint en plus des antibiotiques doit être envisagée. Les modalités offrant une clairance accrue du mucus, en particulier chez les patients atteints de bronchiectasie, incluent plusieurs méthodes telles que l'inhalation de solution saline hypertonique ou de mannitol. D'autres

interventions peuvent être utiles, en fonction des possibilités individuelles et de l'équipement médical accessible, par exemple des appareils à pression expiratoire oscillante et des appareils à compression thoracique à haute fréquence. Les patients doivent jouer un rôle clé dans la gestion quotidienne de la maladie et doivent être informés du fait que l'abandon du tabac est important pour améliorer la fonction des voies respiratoires. Un programme individuel d'entraînement physique en étroite collaboration avec un physiothérapeute est essentiel au bien-être des patients et aide à préserver leur capacité physique. La fonction physique peut être surveillée à l'aide d'un test d'exercice, tel que le test de marche de 6 minutes. La perte de poids involontaire est un facteur pronostique négatif, et l'état nutritionnel du patient doit être évalué en collaboration avec un diététicien. Une carence sévère en vitamine D peut prédisposer au développement ou à la progression de la maladie liée aux MNT [23].

### **7.3. Surveillance et évolution**

#### **7.3.1. Surveillance**

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

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

La réponse au traitement est assez lente que ce soit en imagerie ou sur le plan microbiologique. L'échec microbiologique est défini par la persistance de mycobactéries en culture à 6 mois de traitement. Il est donc recommandé de

réaliser des expectorations de contrôle tous les 1 à 2 mois pendant la durée du traitement. Chez les patients qui ne peuvent pas produire d'expectorations, il est logique de contrôler la fibroscopie à 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration significative du scanner thoracique. Le scanner thoracique est habituellement contrôlé tous les 6 mois. La radiographie de thorax est utile pour le suivi surtout en cas de forme cavitaire.

En cas d'échec à 6 mois ou de rechute, un traitement de deuxième ligne est proposé. Une prise en charge spécialisée par des médecins experts, est utile pour ces situations difficiles au cours desquelles les chances d'éradication microbienne sont plus faibles [8].

L'amélioration clinique et radiologique peut être difficile à affirmer car le patient peut présenter au cours du traitement des exacerbations de sa maladie sous-jacente, qui, dans le contexte, pourraient être confondues avec une rechute ou un échec du traitement. Un monitorage des effets indésirables doit être systématiquement entrepris [1]. La surveillance doit être :

- ophtalmologique avec évaluation de l'acuité visuelle (éthambutol et rifabutine), de la vision des couleurs (éthambutol) ;
- hépatique (clarithromycine, azithromycine, rifabutine, rifampicine, isoniazide, éthionamide, moxifloxacine) ;
- audiométrique et de la fonction vestibulaire (streptomycine, amikacine mais aussi macrolides) ;
- fonction rénale (streptomycine et amikacine) ;
- numération sanguine (rifabutine) ;
- ECG (moxifloxacine).

Les patients recevant à la fois de la clarithromycine et de la rifabutine peuvent présenter des effets indésirables liés à l'interaction des deux médicaments. La clarithromycine majore la toxicité de la rifabutine (uvéite bilatérale) alors que la rifabutine diminue le taux sérique de clarithromycine (tableau XII).

**Tableau XII : Effets indésirables fréquents de certains médicaments [27].**

<b>Médicaments utilisés</b>	<b>Effets secondaires les plus courants</b>
<b>Macrolides (clarithromycin, Azithromycin)</b>	Nausées, vomissements, ototoxicité, allongement de l'intervalle QT, myopathie, hépatite granulomateuse (clarithromycine), perte auditive
<b>Ethambutol</b>	Changements visuels / névrite optique, neuropathie périphérique, éruption cutanée, insuffisance rénale
<b>Rifamycins (rifampine, rifabutine)</b>	Eruption cutanée, suppression de la moelle osseuse, uvéite (rifabutine), décoloration des fluides corporels, hépatotoxicité, nausée, interactions médicamenteuses
<b>Aminoglycosides (streptomycine, amikacine)</b>	Engourdissement périoral, éosinophilie, néphrotoxicité, ototoxicité, neurotoxicité
<b>Clofazimine</b>	Décoloration de la peau, changements visuels, douleurs articulaires, entérite à éosinophiles, nausée
<b>Fluoroquinolones</b>	Douleurs articulaires ou musculaires, douleur aux tendons, allongement du QT, hépatotoxicité, néphrotoxicité, éruption cutanée, vertiges, maux de tête
<b>Bedaquiline</b>	Allongement de l'intervalle QT, nausée, anomalies électrolytiques
<b>Isoniazide</b>	Hépatotoxicité, neuropathie, jaunisse, éruption cutanée, neurotoxicité, névrite optique, interactions médicamenteuses, syndrome pseudo-lupique
<b>Tigecycline</b>	Nausée, vomissements, diarrhée, anorexie
<b>Cefoxitine</b>	Eruption cutanée, nausée, diarrhée
<b>Imipenem</b>	Nausée, éruption cutanée, troubles visuels, vertiges, convulsions
<b>Linezolide</b>	Nausée, neuropathie périphérique, myélosuppression, éruption cutanée, effets secondaires gastro-intestinaux, névrite optique
<b>Trimethoprime sulfamethoxazole</b>	Eruption cutanée, fièvre, myélosuppression, insuffisance rénale, agranulocytose, hépatotoxicité, myalgies
<b>Amikacine inhalé</b>	Acouphène, toux, enrouement, perte auditive

### **7.3.2. Evolution**

Malgré l'existence d'un certain nombre d'antibiotiques actifs, les mycobactéries sont naturellement peu sensibles aux antibiotiques. Les niveaux de CMI observés pour les souches dites sensibles sont plus élevés que ceux observées pour une souche de *M. tuberculosis* sensible par exemple. Cette résistance naturelle aux antibiotiques résulte de plusieurs mécanismes qui peuvent être associés (imperméabilité du fait d'une paroi riche en cire, présence de pompes d'efflux, dégradation enzymatique, résistance inductible). Les recommandations établies par l'ATS pour guider le traitement ont pour but d'optimiser le traitement de première ligne afin de diminuer le risque d'échec et de sélection de mutants résistants en proposant la meilleure combinaison d'antibiotiques (au moins 3) pour une durée prolongée. Malgré cela, les échecs et les rechutes sont fréquents, notamment pour *MAC* et les souches de *MABS* résistantes aux macrolides. De plus, les infections concomitantes ou successives à plusieurs MNT ou plusieurs souches au sein d'une même espèce ne sont pas rares, traduisant la susceptibilité du patient à ce type d'infection. Enfin, en cas d'absence de reconstitution immunitaire chez l'hôte, des rechutes itératives peuvent survenir et alors avec acquisition de divers mécanismes de résistance [8].

Les résultats du traitement diffèrent selon l'espèce bactérienne. Les meilleurs résultats thérapeutiques ont été observés dans les infections à *M. kansasii* et à *M. malmoense*. Les plus mauvais résultats concernent le *complexe Mycobacterium avium* et de très mauvais résultats ont été rapportés chez des patients atteints de MNT pulmonaire causée par *M. xenopi*, *M. simiae*, et en particulier *M. abscessus subsp. abscessus* [29].

## **DEUXIEME PATIE : NOTRE ETUDE**

## **1. OBJECTIFS**

### **1.1. Objectif principal**

Il était de déterminer la prévalence des mycobactérioses atypiques parmi les patients chez qui était suspectée une tuberculose.

### **1.2. Objectifs spécifiques**

Ils étaient les suivants :

- Déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients souffrant de mycobactériose atypique
- Identifier les espèces mycobactériennes en cause

## **2. METHODOLOGIE**

### **2.1. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude rétrospective et transversale à visée descriptive réalisée sur une période de 3 ans et 9 mois (01 janvier 2016 au 30 septembre 2019).

### **2.2. Cadre d'étude**

L'étude a été menée l'unité de mycobactériologie de la Clinique de Pneumologie du Centre Hospitalier National Universitaire (CHNU) de FANN (Etablissement Public de Santé de Niveau 3) et au laboratoire du Programme Nationale de lutte contre la Tuberculose (PNT).

L'unité de mycobactériologie du CHNU de FANN dispose du matériel pour l'examen direct des expectorations et des liquides biologiques à la recherche des BAAR (microscope optique et à fluorescence), et du dispositif (GeneXpert MTB-Rif) pour la détection de l'ADN du *Mycobacterium tuberculosis*. Cette unité est rattachée au laboratoire de Bactériologie et Virologie du CHNU de Fann.

Le laboratoire du PNT est situé dans le bâtiment du PNT, dont ce dernier se trouve au 20 Rue FN 20, Dakar. Ce laboratoire dispose de plusieurs moyens diagnostiques de la tuberculose, notamment matériel :

- Pour l'examen direct à la recherche des BAAR et la détection de l'ADN du *Mycobacterium tuberculosis* (GeneXpert) dans les expectorations et les liquides biologiques.
- Pour la culture sur milieu spécifique mais seulement solide, à savoir Lowenstein-Jensen. Ce milieu permet l'observation de la morphologie des colonies, des taux de croissance, de la reconnaissance des infections mixtes (plus d'une espèce mycobactérienne) et de la quantification de l'organisme infectieux, et servent de sauvegarde lorsque les cultures de milieux liquides sont contaminé. Les cultures en ce milieu solide ont un rendement moins élevé en mycobactéries et produisent des résultats moins rapides (3 à 6 semaines) que celles en milieu liquide.

Ce laboratoire a les possibilités de distinguer les mycobactéries tuberculeuses des MNT. Il dispose des moyens pour faire le phénotypage du *Mycobacterium tuberculosis* et de tester aussi la sensibilité par rapport aux médicaments du protocole du programme national de lutte contre la tuberculose. Malheureusement il n'est pas en mesure de faire le phénotypage des mycobactéries non tuberculeuses ni de tester leur sensibilité.

### **2.3. Population d'étude**

Elle était constituée par l'ensemble des patients adressés pour diagnostic bactériologique de tuberculose (bacilloscopie, culture et/ou GeneXpert).

## **2.4. Critères de sélection**

- **Critères d'inclusion**

Était inclus tout patient ayant un prélèvement respiratoire (expectoration, liquide d'aspiration, liquide de lavage broncho-alvéolaire), contenant des BAAR à l'examen direct et GeneXpert négatif, sur 2 prélèvements.

- **Critères d'exclusion**

Etaient exclus les patients ne présentant pas de signes cliniques et/ou paracliniques d'infection pulmonaire évolutive et/ou au moins 1 culture positive à Mycobactérie atypique.

- **Critères d'infection pulmonaire évolutive à MNT**

Nous avons adopté certains critères de l'American Thoracic Society/IDSA établis en 2007 qui considère comme cas de mycobactériose atypique l'association de signes cliniques et paracliniques suivants :

- symptomatologie clinique associant de façon variable des signes aspécifiques : toux, augmentation du volume de l'expectoration, fièvre, asthénie, amaigrissement, altération de l'état général, majoration de la dyspnée et apparition d'une hémoptysie.
- signes radiologiques principalement constitués de lésions excavées prédominant au sommet, de condensations pneumoniques et de nodules pulmonaires solitaires
- Au moins 2 expectorations positives en culture à la même mycobactérie
- ou culture positive d'une aspiration bronchique ou lavage broncho-alvéolaire disponible

## **2.5. Modalités pratiques**

- **Aspect éthique**

Les données recueillies ont été traitées et archivées de façon à sauvegarder la confidentialité de chaque patient.

- **Echantillonnage**

L'échantillonnage a été exhaustif. Tout patient remplissant les critères de jugement durant la période d'étude a été recruté.

- **Déroulement de l'étude**

Les patients répondant aux critères d'inclusion étaient répertoriés à partir des registres de BAAR/GeneXpert des 2 laboratoires. Ils étaient ensuite contactés et convoqués par téléphone à l'hôpital. Ils étaient soumis, dans un premier temps, à un interrogatoire minutieux orienté par un questionnaire. Ils bénéficiaient ensuite d'un examen clinique complet. Un certain nombre de bilans biologiques (en fonction des moyens financiers du patient) étaient demandés. La réalisation d'une radiographie thoracique de face récente et d'une culture sur milieux de Lowenstein-Jensen étaient nécessaires pour vérifier la conformité aux critères de jugement.

Les paramètres étudiés étaient les suivants (**annexe**) :

- ❖ **L'âge et le sexe**
- ❖ **Le lieu de résidence** : Dakar-ville, Dakar-banlieue, Région
- ❖ **Le niveau d'instruction** : Non instruit, Primaire, Secondaire, Université, école coranique
- ❖ **La profession** : Secteur formel (fonctionnaire), Secteur informel, Préciser la profession

❖ **Le niveau socio-économique**

- Revenus mensuels
- La prise en charge : auto-prise en charge, famille-amis, service social, imputation budgétaire.
- Type de travail, Durée du travail
- Notion d'exposition à un polluant atmosphérique

❖ **Facteurs favorisants de MNT**

- Tuberculose antérieure (recherche de séquelles), pathologie bronchopulmonaire chronique
- Immunodépression locale ou générale : diabète, infection à VIH, corticothérapie au long court orale ou générale, maladie hépatique chronique, maladie rénale chronique, maladie du système, pathologie cancéreuse,
- PE : traumatisme récent avec plaie ouverte, intervention chirurgicale récente,
- Tabagisme : date de début, nombre de paquet-années, notion de sevrage,
- Drogue : notion de consommation, alcool

❖ **Autres comorbidités**

- Asthme, HTA, drépanocytose

❖ **Enquête sur l'environnement**

- Provenance géographique Lieux d'habitation et milieux professionnel
- Habitudes alimentaires et boisson
- Fréquentation de piscines, cours d'eau

❖ **Paramètres Anthropométriques**

- Poids actuel, Taille

- Indice de masse corporelle

❖ **Signes Cliniques**

- Signes généraux
- Signes fonctionnels respiratoires
- Données de l'examen physique respiratoire et extra-respiratoire

❖ **Paraclinique**

- Bacilloscopie, GeneXpert, Culture sur milieu de LJ
- Radio du Thorax
- ECG, Echographie doppler cardiaque
- TDM Thoracique
- Gaz du sang, Spirométrie
- NFS, Urée sanguine, créatininémie, glycémie, transaminases, ionogramme sanguin, CRP, albuminémie
- Sérologie rétrovirale VIH

## 2.6. Analyse des données

L'encodage et la saisie des données ont été réalisés à l'aide : **des logiciels Microsoft Word 2007, Microsoft Excel, Le Sphinx Plus<sup>2</sup> Version5.** Les pourcentages ont été comparés à l'aide du test khi carre ou de Ficher exact. Toute différence inférieure à 0.05 a été considérée comme un résultat statistiquement significatif.

## **2.7. Considérations éthiques et administratives**

La note d'information et le formulaire de consentement ont respectés les considérations administratives. Il s'agissait d'une étude observationnelle, non expérimentale à caractère académique qui n'a pas été soumise au comité d'éthique. Nous n'avons pas de conflit d'intérêt

### **3. RESULTATS**

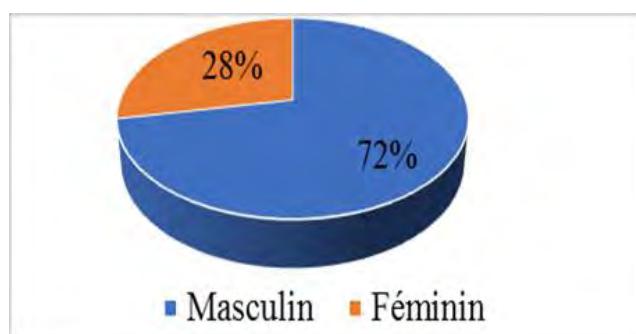
De janvier 2016 au 30 septembre 2019, nous avions 145 patients suspects de MNT (crachat BAAR positif, genXpert négatif), la culture a été positive dans 67,59% (n=98), négative dans 3,45% (n=5) des cas. La culture n'a pas été réalisée chez 28,96% (n=42) des patients. Le recrutement des patients a été fait sur la base des registres des deux laboratoires de mycobactériologie. Les patients ont été convoqués pour l'administration du questionnaire. Ceux qui n'ont pas pu répondre (soit par manque des coordonnées ou par indisponibilité) à la convocation sont exclus systématiquement de l'étude. Donc seulement 50 cas de Mycobactérioses atypiques ont été inclus dans notre étude. Leurs caractéristiques étaient les suivantes.

#### **3.1. Etude descriptive**

##### **3.1.1. Caractéristiques socio-démographiques**

###### **❖ Le sexe**

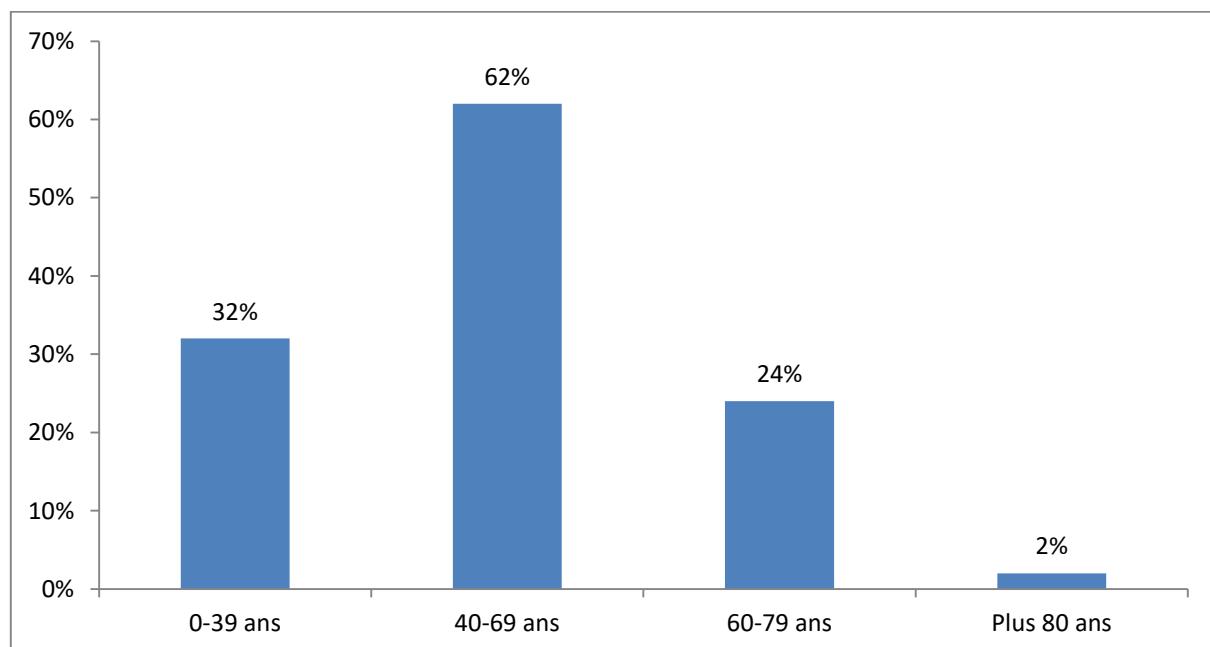
Les hommes étaient majoritaires (72%) avec un sex-ratio de 2,57.



**Figure 5 : Répartition selon le sexe**

## ❖ L'âge

L'âge médian était de 45,5 ans, avec des extrêmes de 16 ans et 82 ans. La proportion active de la population (40 et 69 ans) était la plus touchée (62%).

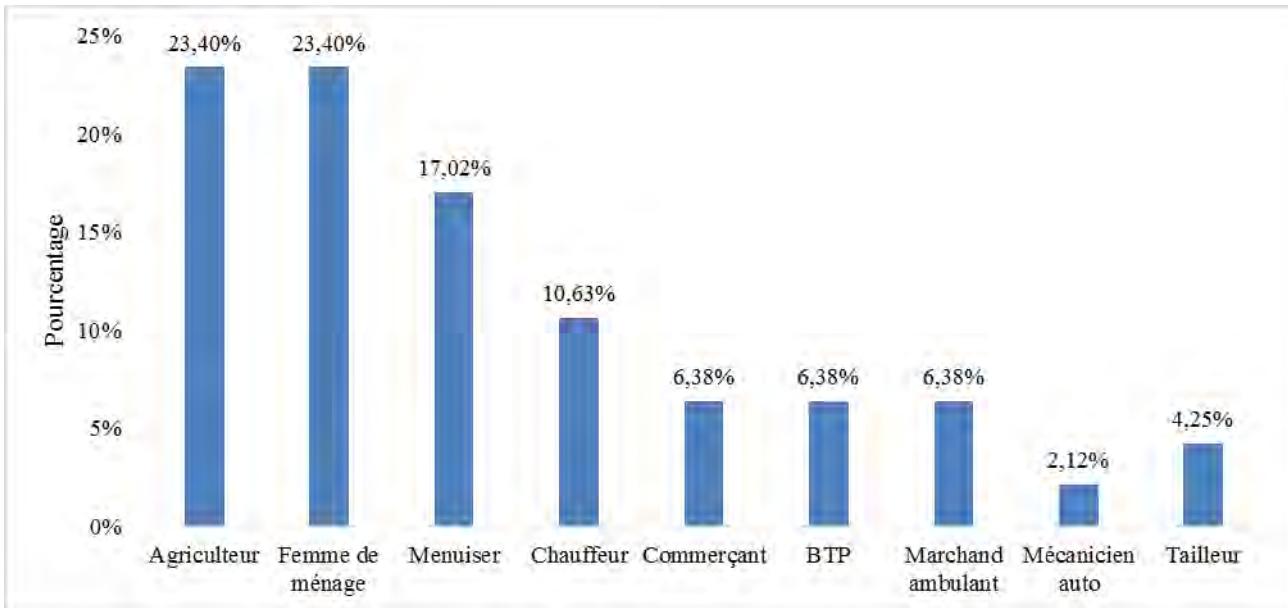


**Figure 6 : Répartition selon le groupe d'âge**

## ❖ La profession

Le secteur professionnel le plus représenté était le secteur informel (94%). Les métiers les plus fréquents étaient ceux exposant à la terre et à l'eau: les agriculteurs (23,4%), les techniciennes de surface (23,4%), les menuisiers (17,02%) et les chauffeurs (10,63%).

La notion d'exposition à la terre au lieu de travail a été retrouvée chez 22% (n=11) de nos patients.



**Figure 7: Répartition des professions du secteur informel**

#### ❖ Le niveau socio-économique

Le niveau socio-économique était bas chez 88% ( $n=44$ ) de nos patients avec des revenus financiers irréguliers. La prise en charge se faisait par le malade lui-même, par la famille ou par le service social. Un seul patient (2%) avait une imputation budgétaire.

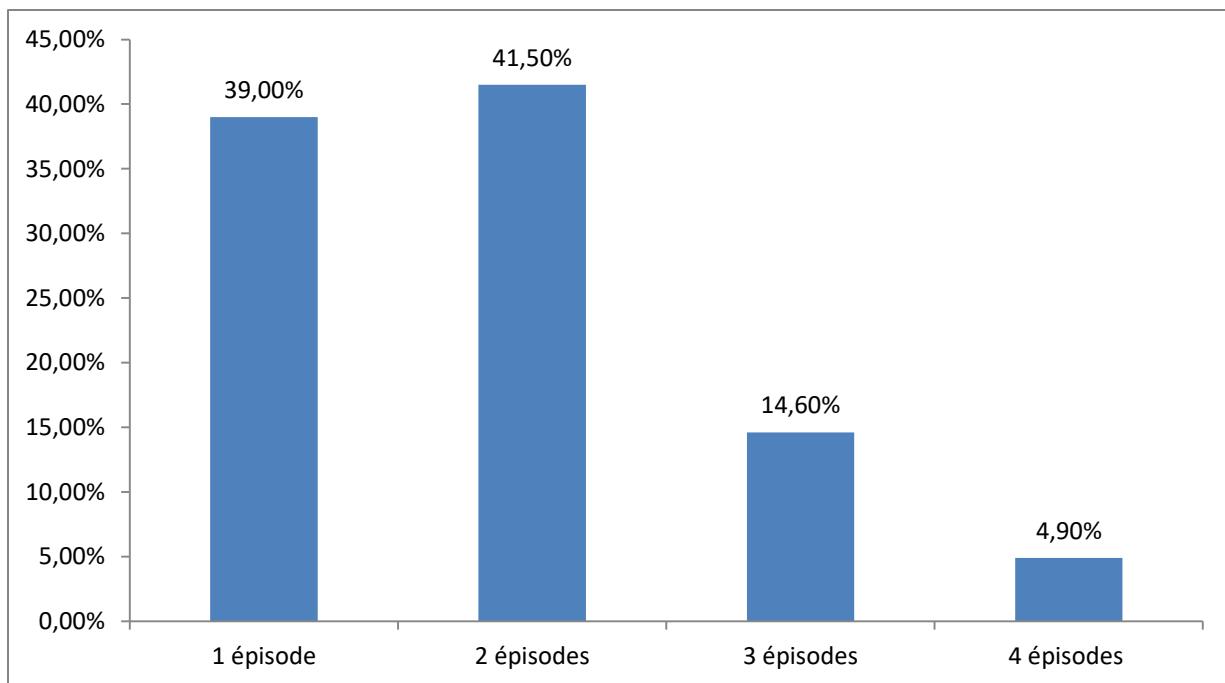
#### 3.1.2. Données cliniques

##### ❖ Facteurs favorisants de MNT

##### ✓ Antécédents respiratoires et pathologies respiratoires sous-jacentes

###### • Antécédents de Tuberculose pulmonaire

Au moins un antécédent de tuberculose pulmonaire était retrouvé chez 82 % ( $n=41$ ) des patients, tous bacillifères et tous avaient reçu un traitement antituberculeux pour chaque épisode selon le protocole du PNT. Le nombre d'épisode de tuberculose pulmonaire bacillifère étaient de 2 dans 41,50% ( $n=17$ ), un épisode dans 39,00% ( $n=16$ ), 3 épisodes dans 14,6% ( $n=6$ ) et 4 épisodes dans 4,9% ( $n=2$ ).



**Figure 8: Répartition du nombre d'épisode de tuberculose pulmonaire bacillifère**

#### •Autres affections respiratoires

Un terrain d'asthme était retrouvé chez 4%(n=2) de nos patients avec prise fréquente de corticothérapie orale. Un seul patient avait des antécédents de tuberculose.

#### ✓ Immunodépression locale ou générale

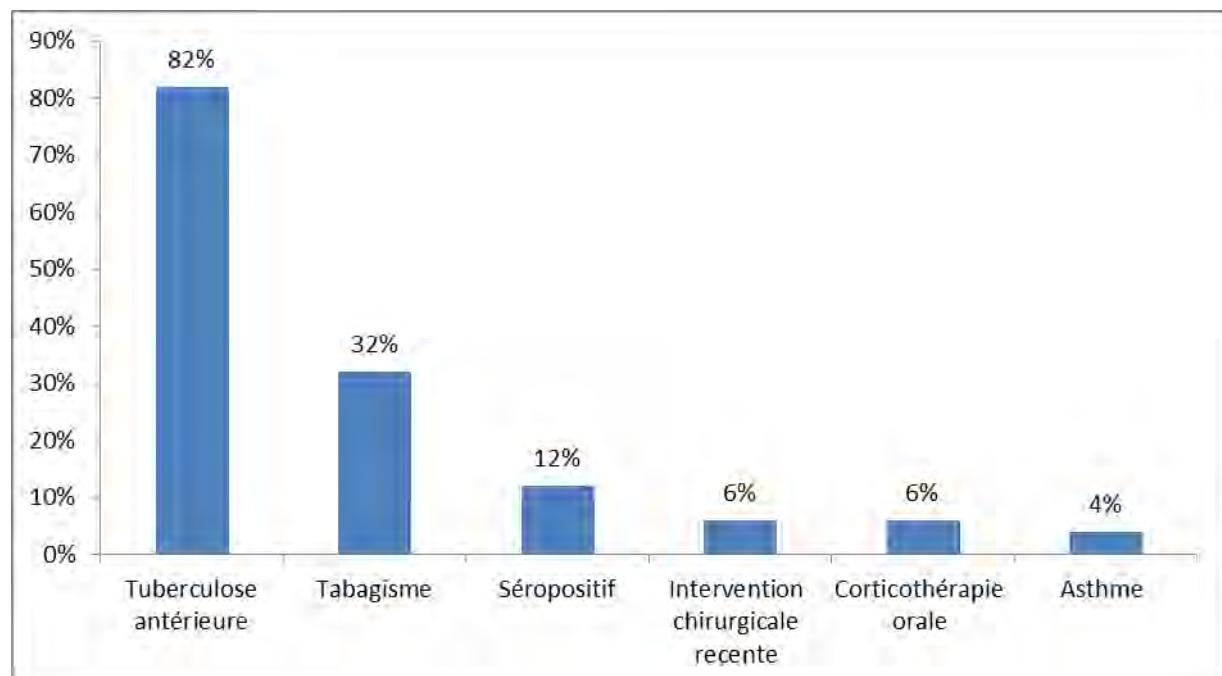
Un facteur d'immunodépression était retrouvé chez 26 patients (52%). Il s'agissait :

- VIH1 : 6 patients (12%) dont 83,3% sous ARV. Parmi ces patients, seulement un seul avait des antécédents de tuberculose.
- Corticothérapie orale au long cours a été retrouvée chez 3 patients (6%), un patient pour affection dermatologique sans antécédent de tuberculose, les 2 autres pour asthme mal suivi.
- intervention chirurgicale récente : 3 patients (6%) dont la nature n'a pu être

identifiée (cause non traumatique).

### ✓ Tabagisme

La notion du tabagisme a été retrouvée chez 32% (16) de nos patients dont 56,25% (9) fumaient toujours au cours de l'enquête avec âge moyen d'entrée en tabagisme de  $17,44 \pm 3,21$  ans (extrêmes 15ans-25ans). On notait une moyenne de consommation de tabac à 30 PA avec des extrêmes (1,5 PA et 37,5 PA). La notion de consommation de chanvre indien a été retrouvée chez 8% (n=4) de nos patients. Tous ces patients avaient des antécédents de tuberculose.



**Figure 9: Répartition des facteurs favorisant**

### ❖ Enquête sur l'environnement

- Provenance géographique

La plupart de nos patients vivaient dans la banlieue de Dakar (48%), les régions représentaient 36% et Dakar-ville 16%.

**Tableau XIII : Répartition selon la résidence**

Résidence	Fréquence
<b>Dakar-Banlieue</b>	24 (48%)
<b>Régions</b>	18 (36%)
<b>Dakar-Ville</b>	8 (16%)

- Situation zone d'habitat

Dans notre étude, nous avons retrouvé un cours d'eau au voisinage dans 20% des cas, un contact avec le bétail 28%.

- Habitudes alimentaires

La consommation des produits laitiers d'origine animale a été retrouvée dans 28% des cas. La consommation de fruits et légumes crus était 46%. La plupart de nos patients (88%) consommaient de l'eau de robinet, 20% utilisaient l'eau minérale comme eau de boisson et la consommation de l'eau de puits représentait 8%.

**Tableau XIV : Répartition suivant les habitudes alimentaires et l'environnement domestique**

Habitudes alimentaires et mode de vie	Fréquence
<b>Marécage ou zone inondable</b>	10 ((20%))
<b>Contact bétail</b>	14 (28%)
<b>Produits laitiers d'origine animale</b>	14 (28%)
<b>Fruits et légumes crus</b>	23 (46%)
<b>Eau de robinet</b>	44 (88%)
<b>Eau minérale</b>	10 (20%)
<b>Eau de puits</b>	4 (8%)

## ❖ Paramètres Anthropométriques

L'IMC moyen était de 16,31 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes 12,56 kg/m<sup>2</sup> et 28,22 kg/m<sup>2</sup>. La plupart (82%) présentaient une maigreur.

## ❖ Signes Cliniques

### • Signes généraux

La fièvre a été retrouvée chez 30%, l'anorexie a été retrouvée chez 70%, l'asthénie chez 74%, tandis que l'amaigrissement l'a été chez 84% de nos patients.

**Tableau XV : Répartition selon les signes fonctionnels respiratoires**

Signes généraux	Fréquence
<b>Fièvre</b>	15 (30%)
<b>Anorexie</b>	35 (70%)
<b>Asthénie</b>	37 (74%)
<b>Amaigrissement</b>	42 (84%)
<b>Pâleur cutanéo-muqueuse</b>	6 (12%)
<b>OMI</b>	1 (2%)
<b>Hippocratisme digital</b>	4 (8%)
<b>Pli déshydratation</b>	8%
<b>Pli dénutrition</b>	36%

### • signes fonctionnels respiratoires

La notion de toux productive a été retrouvée chez tous nos patients. Quatre patients (8%) avaient rapporté une hémoptysie. La dyspnée et la douleur thoracique étaient présentes respectivement chez 48% et 38% des malades.

**Tableau XVI : Répartition selon les signes généraux**

<b>Signes fonctionnels respiratoires</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Toux</b>	50 (100%)
<b>Expectoration</b>	50 (100%)
<b>Hémoptysie</b>	4 (8%)
<b>Dyspnée d'effort</b>	24 (48%)
<b>Douleur thoracique</b>	19 (38%)

- Données de l'examen physique respiratoire et extra-respiratoire**

La détresse respiratoire a été retrouvée dans 32% des cas. La majeure partie des patients (60%) avait une bonne saturation en oxygène à air ambiant.

Le syndrome de condensation pulmonaire a été retrouvé chez 70% de nos patients et localisé à droite dans 68,6% des cas, 17,1% à gauche et 14,3% de façon bilatérale. Il était associé à des ronchi dans 24% des cas et à des sibilants dans 4% des cas.

Les signes cliniques d'HTAP ont été retrouvés dans 18% des cas. On retrouvait 4% de candidose buccale, 6% d'adénopathies périphériques et 6% de mycose unguéale chez nos patients.

**Tableau XVII : Répartition selon les signes physiques**

<b>Signes physiques</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Détresse respiratoire</b>	13 (32%)
<b>Condensation pulmonaire</b>	35 (70%)
<b>Epanchement gazeux</b>	3 (6%)
<b>Signes d'HTP</b>	9 (18%)
<b>Candidose buccale</b>	2 (4%)
<b>Adénopathies</b>	3 (6%)
<b>Mycose unguéale</b>	6%

### **3.1.3. Données paracliniques**

- Baciloscopie, GeneXpert, Culture sur LJ

Le produit pathologique adressé au laboratoire était : une expectoration dans 96% et un liquide d'aspiration bronchique dans 4% des cas. L'examen direct à la recherche de BAAR était positif dans tous les cas avec 42% de positivité à trois croix, 26% à deux crois et 32% à une croix. Le GeneXpert des prélèvements était négatif dans tous les cas. La culture des prélèvements a été effectuée seulement chez 72% de nos patients dont 100% était revenu positive. Le phénotypage n'a été possible que chez un seul patient et qui a isolé le *mycobacterium fortuitum*.

- Radiographie du thorax

Une radiographie du thorax était disponible pour 90%(n=45) des patients. Les principales lésions observées étaient des excavations (91,1%); des bronchectasies (44,4%); des infiltrats 35,6% et de nodules multiples 35,6%.

**Tableau XVIII : Répartition selon les signes radiologiques**

<b>Signes radiologiques</b>	<b>Fréquence</b>
<b>infiltrats</b>	16 (35,6%)
<b>nodule unique</b>	5 (11,1%)
<b>nodules multiples</b>	16 (35,6%)
<b>cavernes</b>	41 (91,1%)
<b>DDB</b>	20 (44,4%)
<b>pleurésie</b>	1 (2,2%)
<b>Pneumothorax</b>	1 (2,2%)
<b>hydro-pneumothorax</b>	2 (4,4%)

- TDM thoracique

Le scanner thoracique a été réalisé dans 40%(n=20) des cas et retrouvait respectivement 80% des lésions caverneuses, 80% des DDB, 50% nodules, 35% DDB de traction et 30% poumon détruit. Ces lésions siégeaient au niveau lobaire supérieur dans 66,7%, à droite dans 50% et elles étaient bilatérales dans 40%.

**Tableau XIX : Repartitions selon les signes tomodensitométriques**

Signes tomodensitométriques	Fréquence
<b>nodules</b>	10 (50,00%)
<b>condensations alvéolaires</b>	3 (15,00%)
<b>DDB</b>	16 (80,00%)
<b>nodules groupés donnant aspect d'arbre en bourgeon</b>	4 (20,00%)
<b>DDB de traction</b>	7 (35,00%)
<b>emphysème para cicatriciel</b>	5 (25,00%)
<b>caverne</b>	16 (80,00%)
<b>poumon détruit</b>	6 (30,00%)

- Echographie Doppler cardiaque

L'échographie cardiaque a été réalisée chez 34%(n=17) de nos patients, elle était anormale dans 58,8%, mettant en évidence une hypertension pulmonaire (HTP) (100%) avec cœur pulmonaire chronique (90%).

- Signes biologiques

Dans notre étude, l'anémie a été retrouvée chez 62% de nos patients avec un taux d'hémoglobine entre 8,18 et 9,67g/dl. Dans 32% des cas, le taux moyen d'hémoglobine de  $10,45 \pm 2,09$  g/dl (extrêmes : 6,70-15,60 g/dl). Dix pour cent

(n=5) avaient une hyperleucocytose et 8% (n=4) avaient une thrombocytose. La numération formule sanguine étaient revenue normale dans 28% des cas. Le syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé dans 96% des cas avec une moyenne de  $95,61 \pm 55,81$  (extrêmes 10,30-251mg/l).

Sept patients (14%) avaient pu bénéficier du dosage de l'albuminémie, 3 présentaient un taux d'albuminémie inférieure à 30g/l et les 4 autres avaient taux compris entre 30 et 45g/l avec un taux moyen de  $35,56 \pm 8,38$ g/l (extrêmes 24,30g/l et 44,60g/l).

Le taux de CD4 a pu être dosé chez seulement 2 patients dont l'un avait un taux de 68/mm<sup>3</sup> et l'autre 150/mm<sup>3</sup>. La charge virale n'a pu être dosée chez aucun de nos patients.

## **4. DISCUSSION ET COMMENTAIRES**

### **4.1. Contraintes et limites de l'étude**

#### **❖ les données manquantes**

Il s'agit d'une étude rétrospective, la plupart des patients ne disposaient que des données biologiques. Les malades ont été recrutés à partir des registres des laboratoires. Les données sur l'adresse et l'état civil manquaient. On ne disposait pas beaucoup d'informations sur les paramètres étudiés car il y avait des difficultés à contacter les patients.

La majorité des patients ne disposait pas de tous les bilans paracliniques d'exploration et de retentissement que sont les TDM thoraciques, la gazométrie sanguine, l'échographie doppler cardiaque ou les bilans biologiques sanguins. Ceci s'explique par les difficultés financières que rencontrent les patients à réaliser ces examens.

#### **❖ La pauvreté de la littérature sur le sujet**

Dans notre recherche bibliographique, nous avons trouvé très peu d'articles sur les MNT pulmonaires et souvent on retrouve le même auteur. La plupart des études ont été réalisées dans les pays développés avec des laboratoires disposant de moyens diagnostics sophistiqués. On retrouve très peu d'études réalisées dans les pays en développement notamment en Afrique.

Ceci peut s'expliquer par la complexité et les difficultés diagnostics de cette pathologie qui demandent souvent des moyens importants.

### **4.2. Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée**

#### **❖ Age et sexe**

Notre étude portait sur 50 cas de mycobactérioses non tuberculeuses avec une prédominance masculine 78% d'hommes avec une sex-ratio de 2,57 et l'âge moyen de nos patients était de  $47,18 \pm 15,84$  ans. Dans notre étude, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 40-69ans (62%). Cela est en accord avec la

distribution de la tuberculose dans la population générale, puisque la tuberculose est masculine dans plus de 2/3 des cas. Ce qui explique en partie le fardeau de la tuberculose puisque qu'elle touche la population masculine adulte, active et productive.

#### ❖ Profession

Les professionnels les plus touchés dans notre étude, étaient ceux en rapport directe avec la terre et l'eau, donc ces résultats confirment bien le caractère hydro-tellurique des MNT (le secteur informel était le plus touché avec 94%) : les agriculteurs (23,4%), les femmes de ménage (23,4%), les menuisiers (17,02%) et les chauffeurs (10,63%). L'eau et le sol sont considérés comme des sources potentielles de mycobactéries non-tuberculeuses (MNT). Parmi les infections humaines causées par les MNT d'origine environnementale, les infections pulmonaires prédominent [8 ; 12].

#### ❖ Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique était bas chez 88% (44) de nos patients avec des revenus financiers irréguliers. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés au cours de la tuberculose en générale [30 ; 31 ; 32]. Ceci pourrait s'expliquer par le nombre important de nos patients avec antécédents de tuberculose et du retard diagnostic de la mycobactérie pulmonaire. Ce qui aurait entraîné l'inactivité momentanée de ces patients.

#### ❖ Habitudes et mode de vie

L'eau et le sol sont considérés comme des sources potentielles de mycobactéries non-tuberculeuses (MNT). Parmi les infections humaines causées par les MNT d'origine environnementale, les infections pulmonaires et cutanées sont souvent décrites. Dans ces cas, l'eau sous forme d'aérosol est incriminée et cause des infections chez des adultes immunodéprimés et chez des adultes immunocompétents. Ces infections par inhalation ont été observées dans des jacuzzis, des enceintes de loisirs, des locaux infiltrés d'eau, des locaux de travail

et même des enceintes hospitalières et des maisons individuelles. Certaines formes pulmonaires de mycobactéries humaines ont aussi été décrites sans pour autant pouvoir les relier à des infections d'origine hydrique [33]. Dans notre étude, 88% de nos patients utilisaient l'eau de robinet, 8% l'eau de puits ; 46% des patients mangeaient des fruits et légumes crus, 28% en contact direct avec du bétail et 20% vivaient autour d'un cours d'eau. Ces résultats prouvent le caractère hydro-tellurique des MNT.

A.Diao avait retrouvé des MNT dans les échantillons de terre, de boue, d'eau de robinet et piscine [12].

#### **4.3. Antécédents et comorbidités**

L'infection à mycobactérie non tuberculeuse survient le plus souvent sur un terrain fragilisé (BPCO, corticothérapie,...) [16]. Dans notre étude, nous avions retrouvé 82% de tuberculose antérieure dont 41,5% avec deux épisodes, 39% un seul épisode, 14,6% trois épisodes et 4,9% quatre épisodes ; 12% de patients séropositifs; 6% avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale récente ; 4% avaient un terrain d'asthme et 6% étaient sous corticothérapie au long cours.

A.Diatta et al [34] avaient retrouvé des antécédents de tuberculose chez 50% (n=2) de leurs patients. Cette fréquence plus inférieure à la nôtre s'expliquerait par le faible nombre de patients dans leur étude.

Cependant dans notre étude, le terrain le plus dominant était celui de séquelles de tuberculose. Ceci s'explique par la forte prévalence de tuberculose dans nos régions (Afrique Sub-saharienne). Le diagnostic se fait le plus souvent tardivement, du fait du non usage systématique du geneXpert et de la culture ; ce qui entraîne des séquelles importantes qui font le lit des infections à mycobactéries non tuberculeuses. Ce qui favorise une confusion diagnostic avec la tuberculose. Etait-ce réellement une tuberculose ou une mycobactérose atypique ?

On retrouve la notion de consommation de tabagisme chez 39% de nos patients dont 33,3% consomment 21 cigarettes par jour et 8% de nos patients consomment du chanvre indien. Le tabagisme et le chanvre indien étant des facteurs de risque de survenu de pathologies pulmonaires, ces résultats sont bien compatibles avec la survenue des infections pulmonaires à MNT car les mycobactéries surviennent sur terrain fragilisé.

#### **4.4. Symptomatologie clinico-radiologique**

##### ❖ Paramètres Anthropométriques

L'IMC moyen était de 16,31 kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes 12,56 kg/m<sup>2</sup> et 28,22 kg/m<sup>2</sup>. La plupart (82%) présentaient une maigreur. Ces données s'expliqueraient par le fait que les infections pulmonaires à MNT surviennent sur terrain fragilisé avec un niveau socio-économique bas et aussi la plupart de nos patients avait des antécédents de tuberculose pulmonaire.

##### ❖ Clinique

Tous les patients avaient une productive avec des expectorations muqueuses (54%) et muco-purulentes dans 44% des cas. Ils se plaignaient de dyspnée d'effort dans 48% des cas, de douleur thoracique dans 38% des cas et d'hémoptysie dans 8%. L'amaigrissement était retrouvé dans une proportion de 84%; asthénie 74% et anorexie dans 70% des cas. La fièvre a été retrouvée dans 30% des cas et les signes de dénutrition dans 36%.

Cliniquement les signes de l'infection à mycobactéries non tuberculeuses étaient superposables à celle de la tuberculose. La tuberculose étant une maladie endémique notre région, les malades avaient un état d'insuffisance nutritionnelle avant même que vient se greffer l'infection pulmonaire à MNT. Ceci pourrait aussi s'expliquer par le retard diagnostic et les patients sont souvent reçus à un stade avancé. Cette richesse symptomatologique dans notre étude peut s'expliquer par les antécédents tuberculeux de la plupart de nos patients. Les

symptômes généraux comme la fièvre, les sudations, l'asthénie et la perte de poids surviennent lorsque la pathologie est avancée et sont moins fréquents que dans la tuberculose [35].

E. Catherinot et al. [36] avaient retrouvé 100% (n=10) de toux, hémoptysie 60% (n=6), dyspnée 40% (n=4), fièvre 40% (n=4) avec une médiane de symptomatologie de trois ans. C. Andrejak et al [8] ont retrouvé dans leur étude une prédominance de la toux (78-96%) productive (67-87%), hémoptysie (29-36%), dyspnée (22-65%). Les signes généraux sont inconstants : fièvre chez 10 à 58%, sueurs nocturnes chez 10 à 54%, amaigrissement chez 26 à 43%. L'asthénie, peu spécifique, est retrouvée chez plus de 80% des patients. Ces résultats se rapprochent à ceux de notre étude, sauf que dans le nôtre, les signes généraux étaient importants, ce qui peut s'expliquer par le stade avancé de la maladie et le retard diagnostic.

Les symptômes généraux comme la fièvre, les sudations, l'asthénie et la perte de poids surviennent lorsque la pathologie est avancée et sont moins fréquents que dans la tuberculose [2]. Dans notre étude, les symptômes généraux sont importants (fièvre 30%, amaigrissement 84%, asthénie 74% et anorexie 70%). Ceci pourrait s'expliquer par le retard diagnostic et les patients sont souvent reçus à un stade avancé.

L'étude de E. Pefura Yone et al [37] montre que 80% de patients avaient au moins un symptôme respiratoire et 65% avaient au moins un signe général.

Cette richesse symptomatologique dans notre étude s'explique par les antécédents tuberculeux de la plupart de nos patients.

Soixante-dix pour cent de nos patients avaient un syndrome de condensation pulmonaire et localisé à droite dans 68,6% des cas, 26% étaient en détresse respiratoire et 18% avec des signes d'HTAP. Ceci peut s'expliquer par la forte prévalence de la tuberculose dans notre pays et par le retard diagnostic chez nos patients. Le diagnostic d'infection pulmonaire à MNT est souvent très tardif.

### ❖ Signes radiologiques

A la radiographie du thorax, les lésions caverneuses représentent 91,1%, suivies des lésions de DDB dans 44,4%, de niveaux hydro-aériques dans 40%, de nodules multiples 35,6% et d'infiltat 35,6%.

Au scanner thoracique, les lésions caverneuses et de dilatations de bronches prédominent avec respectivement 80% chacune, 50% de cas de nodules, 20% de nodules groupées en arbre à bourgeons. Et ces lésions étaient de siège apical dans 44% des cas, lobaire supérieure dans 66,7% des cas et lobaire moyen dans 28%. Elles étaient localisées à droite (50%) et bilatérales (40%).

Les résultats de notre étude s'expliqueraient par le fait que la plupart de nos patients ont eu un antécédent de tuberculose à un stade avancé.

Nos résultats sont comparables ceux de C. Andrejak et al [8] qui retrouvent plus fréquentes les formes fibro-cavitaire des sommets qui miment la tuberculose et les formes de nodules avec bronchectasies, tandis que les formes avec nodule unique sont rares. Ces résultats sont semblables aussi à ceux décrit par C. Chaud, V. Erard [2].

L. Le Guillou et al [38] retrouvent dans leur étude que la prévalence de DDB était de 72%. Cette prévalence est proche de la nôtre qui est de 80%.

C. Godet et al [39] montrent au cours de leur étude que la présentation typique des mycobactérioses non tuberculeuses est classiquement non différenciable de la tuberculose sur le plan clinique et radiologique.

Ce qui expliquerait les résultats de notre étude dont les lésions radiologiques sont semblables à celles retrouvées au cours de la tuberculose pulmonaire.

L'échographie cardiaque a été réalisée chez 34% de nos patients et elle était anormale dans 58,8% des cas. On retrouve 90% (9cas) des dilatations des cavité droites et 100% (10 cas) de HTP.

Ces résultats s'expliquent par le stade avancé de la maladie chez nos patients et la forte endémicité de la tuberculose, l'infection pulmonaire à MNT survenant

sur poumon pathologique. Nos patients faisaient à la longue un cœur pulmonaire chronique.

#### **4.5. Signes biologiques**

La numération formule sanguine était normale dans 28% des cas et on retrouvait un syndrome inflammatoire biologique dans 96% des cas avec un taux moyen de CRP de  $95,6 \text{ mg/l} \pm 55,81 \text{ mg/l}$  (extrêmes 10,30-251 mg/l).

On retrouve 62% d'anémie, 10% d'hyperleucocytose, 2% de leucopénie et 8% de thrombocytose.

Ces résultats sont compatibles avec ceux retrouvés au cours de la tuberculose, des patients dénutris avec un niveau socio-économique bas.

Les prélèvements réalisés étaient des expectorations dans 96% des cas et du liquide d'aspiration bronchique dans 4% des cas. L'examen direct à la recherche de BAAR était positif dans tous les cas avec 42% positif à trois croix, 32% à une croix et 26% à 2 croix. Le genXpert de ces prélèvements était négatif dans tous les cas. La culture a été réalisée chez 72% de nos patients et elle était positive dans tous les cas. L'isolement et l'identification du germe ont été réalisées chez un seul patient et a isolé le *mycobacterium fortuitum*.

Faute de laboratoire adapté pour l'isolement, l'identification du germe et l'antibiogramme, l'étude n'a pas pu dégager les mycobactéries les plus fréquents dans notre structure. Toutefois le seul examen réalisé a été concluante et on a pu identifier un germe.

Du fait de l'absence d'identification de germe et de l'antibiogramme, des effets secondaires imputables aux médicaments, l'absence de moyens financiers pour une prise en charge correcte et de la durée du traitement, nos patients n'ont pas pu bénéficier d'un traitement.

## **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

Les mycobactéries non tuberculeuses étant des bactéries hydro-telluriques, semblent de plus en plus fréquentes, du fait des conditions socio-économiques de plus en plus déplorables dans nos pays. Ces infections surviennent le plus souvent sur terrain fragilisé ou sur poumons malades. Dans nos pays à forte endémicité de tuberculose pulmonaire, les séquelles de tuberculose pulmonaire restent le principal facteur de risque d'infection pulmonaire à MNT. Les manifestations pulmonaires sont semblables à celles de la tuberculose, ce qui accentue le retard diagnostique de cette maladie. Le manque d'infrastructure et de laboratoire adapté à l'isolement, à l'identification et à la réalisation de l'antibiogramme et le faible niveau socio-économique des patients rendent complexe la réalisation du diagnostic de cette maladie. La prise en charge thérapeutique est aussi un des freins pour la prise en charge de ces patients, vu la durée du traitement, les effets indésirables des médicaments et l'absence d'intégration dans le PNT et donc de prise en charge gratuite de ces patients. L'intégration des médicaments dans le package de celui de la prise en charge de la tuberculose devrait être une priorité nationale pour prendre en charge ces patients. Même un traitement médical bien conduit ne garantit pas une guérison complète et les rechutes sont très fréquentes. La mise en place d'une unité spécialisée et des réunions de concertations multidisciplinaires regroupant pneumologues, radiologues et biologistes, pour la prise en charge des MNT restent la meilleure solution pour une bonne prise en charge des patients infectés des mycobactérioses atypiques pulmonaires.

La connaissance de la distribution des mycobactéries non tuberculeuses dans les pays africains notamment au Sénégal pourrait faciliter la mise en place des mesures de prévention et de lutte contre ces mycobactéries.

## **Recommandations**

Ainsi, nous recommandons à l'endroit :

➤ des autorités sanitaires

- D'équiper le laboratoire du PNT pour la réalisation de l'isolement, l'identification du germe et l'antibiogramme
- D'intégrer la prise en charge des MNT pulmonaires au même plan que la tuberculose
- De mettre à la disposition de tous les centres de santé le genXpert
- D'indiquer la réalisation systématique du genXpert dès que l'examen direct des crachats est positif

➤ Des pneumologues :

- Former les agents de santé sur les MNT pulmonaires
- Indiquer les mesures à prendre en cas de MNT
- Faire des réunions de concertation multidisciplinaire réunissant pneumologues, biologistes et radiologues

➤ De la population :

- Respecter les mesures d'hygiène de vie en général
- Consulter en milieu spécialisé dès la persistance de la symptomatologie après guérison de la tuberculose

➤ Autres praticiens :

- Prendre en charge correctement tous les épisodes de tuberculose pulmonaire documentés.
- Demander la culture des expectorations en cas de persistance de BAAR à l'examen direct
- Référer les patients en milieu spécialisé en cas de discordance entre les résultats de l'examen direct et le geneXpert des expectorations.
- Faire la chimioprophylaxie

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1. C. Andrejak et al.** Diagnostic et traitement des mycobactéries atypiques d'expression respiratoire. Rev Mal Respir 2011 : 28, 1293-1309
- 2. C. Chaud et V. Erard.** Infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses. Rev Med Suisse 2011 : 7, 1982-1987
- 3. N. Wassilew et al.** Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. Respiration. 2016; 91(5): 386-402
- 4. Z. Sylvie et al.** Etat des lieux des mycobactéries atypiques au Burkina Faso : résultats d'une enquête régionale. Pan Afr Med J. 2014;17:188
- 5. Ouattara Gaoussou.** Prévalence et caractéristiques des mycobactéries non tuberculeuses isolées chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA à Bamako, Mali 2013/2014, Thèse n° 2015
- 6. C. Andréjak et J. Cadranel.** Mycobactérose atypique pulmonaire. EMC - Traité de Médecine Akos 2013;8(1) : 1-7
- 7. DE Griffith and TR.** Aksamit. Understanding nontuberculous mycobacterial lung disease: it's been a long time. F1000Res. 2016 ; 5:2797
- 8. C. Andrejak et al.** Mycobactéries non tuberculeuses : guide diagnostique et clinique en 10 questions. Collection InSight MNT. 2017
- 9- Y. Nishiuchi, T. Iwamoto and F. Maruyama.** Infection Sources of a Common Non tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. Front. Med. 2017, 4:27.
- 10- J.E. Stout, W.J. Koh, and W.W. Yew.** Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016;45:123-34.
- 11- D. Jeon.** Infection Source and Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. Tuberc Respir Dis. 2019;82(2):94-101
- 12. Astou Diao.** Recherche de mycobactérie atypique dans l'environnement de la région de Dakar. Faculté de Médecine, de pharmacie, d'odonto-stomatologie. Bibliothèque numérique, UCAD, 1999 ; thèse n°47.
- 13. J.-F. Loret et N. Dumoutier.** Non-tuberculous mycobacteria in drinking water systems: A review of prevalence data and control means. Int J Hyg Environ Health. 2019; 222(4):628-634

- 14. T.K. Marras et al.** Nontuberculous (Environmental) Mycobacterial Disease. Thorax 2007 ; (12) :121-129
- 15. P. Sexton, and A. C. Harrison.** Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. Eur Respir J(2008), 31(6), 1322–1333.
- 16. D.E. Griffith et al.** An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberulous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
- 17. J.D. Chalmers et al.** Non-tuberculous mycobacterial pulmonary infections. Pulmolol 2018; 24(2): 120-131.
- 18. W-J. Koh.** Nontuberculous mycobacteria-overview. Microbiol Spectr. 2017;5(1).
- 19. M. Mirsaeidi et al.** Highlight on Advances in Nontuberculous Mycobacterial Disease in North America. Biomed Res Int. 2014; 2014:919474
- 20. V.-B. Mandira and B. Mridula.** Mapping the Footprints of Nontuberculous Mycobacteria: A Diagnostic Dilemma. Microbiological, Clinical and Geographical Distribution 2019 ; (8) : 155-175
- 21. H.J. Huh et al.** Recent advances in molecular diagnostics and understanding mechanisms of drug resistance in nontuberculous mycobacterial diseases. Meegid (2018) ; (18) :30784-30856
22. A. S. Jennifer, P. Escalante and W. W. John. Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. Mayo Clin Proc. 2019; 94(8):1567-1581.
- 23. L.-O. Larsson1 et al.** Pulmonary disease by nontuberculous mycobacteria – clinical management, unmet needs and future perspectives. Expert Rev Respir Med. 2017;11(12): 977-989
- 24. C.S. Haworth et al.** British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). Thorax. 2017; 72(2): ii1-ii64
- 25. B. Dautzenberg.** Mycobactérioses atypiques. La pneumologie fondée sur les preuves ; (3) :93-104

**26. K. Lemkhoudem.** Infections respiratoires à bactéries à croissance lent. Université Mohammed V de Rabat ; Faculté de Médecine et de Pharmacie 2019, Thèse n° 27

**27. J.V. Philley and D.E. Griffith.** Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. Thorac Surg Clin ; 2019. (29) : 65–76

**28. M Lu et al.** Surgery in nontuberculous mycobacteria pulmonary disease. Breathe 2018; 14: 288–301.

**29. I. Porvaznik, I. Solovic, and J. Mokry.** Non-Tuberculous Mycobacteria: Classification, Diagnostics, and Therapy. Adv Exp Med Biol. 2017; 944:19-25.

**30. I. Abessolo.** Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, évolutifs et impact sur la qualité de vie des séquelles de la tuberculose thoracique au service de pneumologie du centre hospitalier national universitaire de Fann à Dakar du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2017. FMPOS ; UCAD, mémoire du diplôme d'études spécialisées en pneumo-phtisiologie n°049, 2019

**31. UD Kombila, et al.** Particularités cliniques et radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez le tabagique. Rev Mal Respir 2018 ; 35 : 538-545

**32. C. Perronne.** L'éradication de la tuberculose : progrès et obstacles. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2016 ; 200(6) : 1141-1154.

**33. N. Radomski.** Sources des mycobactéries non-tuberculeuses dans les bassins versants. Sciences agricoles. Université Paris-Est, École Doctorale : Sciences, Ingénierie et Environnement. Thèse 2011.

**34. A. Diatta et al.** Infection broncho-pulmonaire à mycobactéries atypiques : à propos de 4 observations. Rev Pneumol Trop 2014 ; 22 : 56-63

**35. C. Chaud et V. Erard.** Infections pulmonaires dues aux mycobactéries non tuberculeuses. Rev Med Suisse 2011: (7) : 1982-1987

36. E. Catherinot et al. Manifestations cliniques des infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses de l'adulte sans conditions prédisposantes. 8<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française.2004 (21) HS1 : 96.

**37. E. Pefura Yone et al.** Analyse de 20 cas de mycobactériose non tuberculeuse pulmonaire. 11<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française ; 2007 (24) HS1 :101.

**38. L. Le Guillou et al.** Prévalence et caractéristiques des dilatations des bronches au cours des mycobactérioses atypiques (hors immunodépression). 8<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française.2004 (21) HS1 : 96.

**39. C. Godet et al.** Apport de la tomodensitométrie dans le diagnostic différentiel des mycobactérioses pulmonaires. Journal de Radiologie 2008 ; 89(10):1638-1638

## **ANNEXES**

# Fiche d'enquête

## Etat civil

### 1. Nom

### 2. Prenom

### 3. Sexe

1. M  2. F

### 4. Date de naissance

### 5. Age

### 6. Adresse

## Antécédents et comorbidités

### 12. Contage tuberculeux

1. oui  2. non

### 13. En quelle année?

La question n'est pertinente que si contage tuberculeux = "oui"

### 14. tuberculose antérieure1

1. oui  2. non

### 15. Nombre d'épisodes?

La question n'est pertinente que si tuberculose antérieure1 = "oui"

### 16. Est-ce tous les épisodes étaient bacillifères?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si tuberculose antérieure1 = "oui"

### 17. Quel traitement le patient a-t-il pris?

1. R  2. H  3. Z  4. E  5. S  6. autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si tuberculose antérieure1 = "oui"

### 18. Quelle a été la durée du traitement?

1. 6mois  2. 8mois  3. autres

La question n'est pertinente que si tuberculose antérieure1 = "oui"

### 19. En quelles années?

La question n'est pertinente que si tuberculose antérieure1 = "oui"

### 20. Êtes-vous astmatiques?

1. oui  2. non

### 7. Adresse au moment où la symptomatologie a commencé

### 8. Numéro de téléphone

### 9. Situation matrimoniale

1. célibataire  2. marié  3. divorcé  4. veuf

### 10. Nombre d'enfants

### 11. Niveau d'instruction

1. Primaire  2. secondaire  3. universitaire  
 4. coranique  5. non instruit

### 21. Depuis quand vous savez-vous astmatique?

La question n'est pertinente que si asthme = "oui"

### 22. Quel traitement prenez vous?

1. corticothérapie inhalée  
 2. corticothérapie orale  
 3. beta2 mim.  
 4. corticothérapie+beta2 mim.  
 5. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases.

La question n'est pertinente que si asthme = "oui"

### 23. Êtes-vous diabétique?

1. oui  2. non

### 24. Depuis quand vous savez-vous diabétique?

La question n'est pertinente que si diabète = "oui"

### 25. Quel traitement prenez vous?

La question n'est pertinente que si diabète = "oui"

### 26. Prenez-vous correctement votre traitement?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si diabète = "oui"

### 27. Votre diabète est-il bien équilibré?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si diabète = "oui"

### 28. Êtes-vous hypertendu?

1. oui  2. non

<b>29. Depuis quand vous connaissez-vous HTA?</b>	<input type="text"/>	<b>43. Quel traitement prenez vous?</b>	<input type="text"/>
<i>La question n'est pertinente que si HTA = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si pathologie chronique du foie = "oui" et traitement pathologie hépatique = "oui"</i>	
<b>30. Quel traitement prenez vous?</b>		<i>La question n'est pertinente que si HTA = "oui"</i>	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<b>31. Etes-vous drépanocytaire?</b>		<b>44. Etes-vous suivi pour maladie rénale chronique?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non	
<b>32. Quel profil drépanocytaire?</b>		<b>45. Quel traitement prenez vous?</b>	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<i>La question n'est pertinente que si drépanocytose = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si maladie renale chronique = "oui"</i>	
<b>33. Etes-vous séropositif?</b>		<b>46. Etes-vous suivi pour maladie du système?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="checkbox"/> 1. oui <input type="checkbox"/> 2. non	
<b>34. Quel profil?</b>		<i>Vous pouvez cocher plusieurs cases.</i>	
<input type="radio"/> 1. VIH1 <input type="radio"/> 2. VIH2 <input type="radio"/> 3. VIH1 et 2		<input type="checkbox"/> 1. polyarthrite rhumatoïde <input type="checkbox"/> 2. lupus érythémateux systémique <input type="checkbox"/> 3. dermatomyosite et polymyosite <input type="checkbox"/> 4. sclérodermie <input type="checkbox"/> 5. syndrome de Gougerot Sjogren <input type="checkbox"/> 6. vascularite <input type="checkbox"/> 7. autres	
<i>La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui"</i>		<i>Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).</i>	
<b>35. Etes-vous sous traitement ARV?</b>		<i>La question n'est pertinente que si maladies du système = "oui"</i>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="checkbox"/> 1. oui <input type="checkbox"/> 2. non	
<i>La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si maladies du système = "oui"</i>	
<b>36. quel traitement ARV prenez vous?</b>		<input type="text"/>	
<b>48. Quel traitement prenez vous?</b>		<input type="text"/>	
<i>La question n'est pertinente que si traitement ARV = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si maladies du système = "oui"</i>	
<b>37. Prenez-vous correctement votre traitement ARV?</b>		<b>49. Etes-vous suivi pour une pathologie cancéreuse?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non	
<i>La question n'est pertinente que si traitement ARV = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si maladies du système = "oui"</i>	
<b>38. Pourquoi vous ne prenez pas le traitement ARV?</b>		<b>50. Quelle est pathologie cancéreuse?</b>	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<i>La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui" et non prise d'ARV = &lt;Pas de réponse&gt;</i>		<i>La question n'est pertinente que si cancer = "oui"</i>	
<b>39. Etes-vous sous corticothérapie au long court?</b>		<b>51. Etes-vous sous chimiothérapie?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non	
<i>La question n'est pertinente que si corticothérapie = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si cancer = "oui"</i>	
<b>40. Depuis combien d'années êtes-vous sous corticothérapie?</b>		<b>52. Sous quel protocole êtes-vous?</b>	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<i>La question n'est pertinente que si corticothérapie = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si traitement anticancéreux = "oui"</i>	
<b>41. Etes-vous suivis pour maladie hépatique chronique?</b>		<b>53. Avez-vous subi un traumatisme récent avec plaie ouverte?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non	
<i>La question n'est pertinente que si pathologie chronique du foie = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si traitement anticancéreux = "oui"</i>	
<b>42. Prenez-vous un traitement?</b>		<b>54. Avez-vous subi une intervention chirurgicale récente?</b>	
<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non		<input type="radio"/> 1. oui <input type="radio"/> 2. non	
<i>La question n'est pertinente que si pathologie chronique du foie = "oui"</i>		<i>La question n'est pertinente que si intervention chirurgicale = "oui"</i>	

## Habitude et mode de vie

### 55. Fumez-vous?

1. oui  2. non

### 56. Avez-vous déjà fumé auparavant?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si tabac actif = "non"

### 57. A quel âge, avez-vous commencé à fumer?

La question n'est pertinente que si tabac actif = "oui"

### 58. Combien de cigarettes fumez-vous par jour?

La question n'est pertinente que si tabac actif = "oui"

### 59. Fumez-vous toujours?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si tabac actif = "oui"

### 60. Depuis quelle année, avez-vous arrêté de fumer?

La question n'est pertinente que si tabagisme actuel = "non"

### 61. Consommez-vous des drogues?

1. oui  2. non

### 62. Quel drogue consommez-vous?

  
La question n'est pertinente que si prise de drogue = "oui"

### 63. De quelle région venez-vous (lieu de vie habituel)?

## Symptomatologie clinique: signes fonctionnels

### 72. Depuis combien de temps la symptomatologie évolue-t-elle?

### 73. Avez-vous l'impression que c'est le premier épisode qui continue?

1. oui  2. non

### 74. La symptomatologie évolue-t-elle par poussée et remission après traitement?

1. oui  2. non

### 75. Est-ce vous toussez?

1. oui  2. non

### 76. Depuis quand toussez-vous?

La question n'est pertinente que si toux = "oui"

### 77. Votre toux ramène-t-elle des crachats?

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si toux = "oui"

### 64. Y a-t-il un cours d'eau au voisinage?

1. oui  2. non

### 65. Quel type de cours d'eau?

1. Rivière  2. marigot  3. lac  
 4. fleuve  5. autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum). La question n'est pertinente que si cours d'eau = "oui"

### 66. Etes-vous en contact avec du bétail?

1. oui  2. non

### 67. Consommez-vous des produits laitiers d'origine animale?

1. oui  2. non

### 68. Consommez-vous des légumes et des légumes crus?

1. oui  2. non

### 69. quelle eau de boisson consommez-vous?

1. eau minérale      2. eau de robinet  
3. eau du fleuve       4. eau de puit  
5. autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

### 70. Votre travail vous expose-t-il à la manipulation de la terre?

1. oui  2. non

### 71. Quel est votre revenu mensuel?

1. <35000FCFA  
3. >70000FCFA

2. 35000-70000FCFA

### 78. Quel est aspect des crachats?

1. muqueux       2. séreux  
3. purulents       4. muco-purulents  
5. sero-muqueux       6. fétides  
7. striés de sang       8. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

La question n'est pertinente que si expectorations = "oui"

### 79. Crachez-vous du sang?

1. oui  2. non

### 80. Depuis dure l'hémoptysie?

  
La question n'est pertinente que si hemoptysie = "oui"

### 81. quelle est la fréquence de l'hémoptysie?

1. répétée      2. continue  
3. faible abondance       4. moyenne abondance  
5. grande abondance       6. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

**82. Ressentez-vous un gêne à la respiration lors des mouvements ou des activités (dyspnée)?**

1. oui  2. non

**83. A quel moment ressentez-vous le gêne respiratoire (dyspnée)?**

1. lors des efforts soutenus  
 2. lors de la marche rapide ou en pente  
3. à la marche sur terrain plat  
 4. obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou certains mètres sur terrain plat  
5. au moindre effort

La question n'est pertinente que si dyspnée d'effort = "oui"

**84. Avez-vous du mal à respirer lorsque vous vous couchez à plat (orthopnée)?**

1. oui  2. non

La question n'est pertinente que si dyspnée d'effort = "oui"

**85. Avez-vous mal au thorax?**

1. oui  2. non

**86. Quelle partie du thorax te fais mal?**

La question n'est pertinente que si douleur thoracique = "oui"

### **symptomatologie clinique: signes généraux**

**94. Avez-vous la fièvre?**

1. oui  2. non

**95. Frissonnez-vous?**

1. oui  2. non

**96. Ictère des muqueuses**

1. oui  2. non

**97. Paleur des muqueuses**

1. oui  2. non

**98. Oedème des membres inférieurs**

1. oui  2. non

**99. Cyanose**

1. oui  2. non

### **Examen général**

**105. Température**

**106. Pouls**

**107. Fréquence respiratoire**

**108. Saturation à l'oxygène en air ambiant**

**87. Votre apétit a-t-il diminué (anorexie)?**

1. oui  2. non

**88. Depuis combien de temps votre appetit a-t-il diminué?**

La question n'est pertinente que si anorexie = "oui"

**89. Ressentez-vous une fatigue inhabituelle (asthenie)?**

1. oui  2. non

**90. Depuis combien de temps ressentez-vous une fatigue inhabituelle?**

La question n'est pertinente que si asthénie = "oui"

**91. Avez-vous maigris (amaigrissement)?**

1. oui  2. non

**92. Depuis combien de temps avez-vous commencé à maigrir?**

La question n'est pertinente que si amaigrissement = "oui"

**93. Combien de Kg avez-vous perdu?**

La question n'est pertinente que si amaigrissement = "oui"

**100. Hippocratisme digital**

1. oui  2. non

**101. Date d'apparition**

1. récent  2. ancien

La question n'est pertinente que si hippocratisme digital = "oui"

**102. Pli de déshydratation**

1. oui  2. non

**103. Pli de dénutrition**

1. oui  2. non

**104. Circulation veineuse collatérale thoracique**

1. oui  2. non

**109. Tension artérielle**

**110. Poids**

**111. Taille**

**112. IMC**

## Signe physique: examen pleuropulmonaire

### 113. Detresse respiratoire aigue

1. oui  2. non

### 114. Signe de detresse respiratoire aigue

1. polypnée  2. désaturation

3. signe de lutte respiratoire

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

*La question n'est pertinente que si détresse respiratoire aigue = "oui"*

### 115. Syndrome de condensation pulmonaire

1. oui  2. non

### 116. Siège de la condensation pulmonaire

1. droit  2. gauche  3. bilatéral

*La question n'est pertinente que si condensation pulmonaire = "oui"*

### 117. Autres signes auscultatoires

1. ronchi  2. sibilants

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

## Signe physique: examen des autres appareils

### 122. Signe d'HTAP

1. souffle holosystolique  
 2. éclat B2 foyer pulmonaire  
 3. souffle diastolique

4.  signe D'ICD

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

### 123. Candidose buccale

1. oui  2. non

### 124. Adénopathies

1. cervicale  2. sus-claviculaire  
3. mandibulaire  4. axillaires  
5. inguinale  6. autres

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

### 125. Splénomégalie

1. oui  2. non

## Signes biologiques

### 130. Numération formule sanguine

1. Normale  2. hyperleucocytose  
3. leucopénie  4. anémie  
5. polyglobulie  6. thrombocytose  
7. thrombopénie

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).*

### 131. Taux de leucocytes

### 132. Taux d'hémoglobine

### 133. Syndrome inflammatoire biologique

1. oui  2. non

### 118. Syndrome d'épanchement pleural liquide

1. oui  2. non

### 119. Siège de l'épanchement pleural liquide

1. droit  2. gauche  3. bilatéral

*La question n'est pertinente que si épanchement pleural liquide = "oui"*

### 120. Syndrome d'épanchement pleural gazeux

1. oui  2. non

### 121. Siège de l'épanchement pleural gazeux

1. droit  2. gauche  3. bilatéral

*La question n'est pertinente que si épanchement pleural gazeux = "oui"*

### 126. Hépatomegalie

1. oui  2. non

### 127. Mycose unguéale

1. oui  2. non

### 128. Présence de lésions cutanées

1. oui  2. non

### 129. Type de lésions cutanées

*La question n'est pertinente que si lésions cutanées = "oui"*

### 134. CRP

*La question n'est pertinente que si Syndrome inflammatoire biologique = "oui"*

### 135. Ionogramme sanguin

### 136. Taux d'albuminémie

*La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui"*

### 137. Charge virale

*La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui"*

### 138. Taux de CD4

*La question n'est pertinente que si statut VIH = "oui"*

**139. Nature des prelevements**

- 1. expectorations
- 2. tubage gastrique
- 3. prelevement ganglionnaire
- 4. ponction biopsie d'organe
- 5. urines
- 6. LCR
- 7. liquide pleural
- 8. expectorations induites
- 9. liquide d'aspiration bronchique
- 10. LBA
- 11. autre

**140. Examen direct des prelevements**

- 1. positif
- 2. négatif

**141. Nombre de croix**

- 1. +
- 2. ++
- 3. +++
- 4. plus de +++

La question n'est pertinente que si Recherche BAAR = "positif"

**142. Genexpert des prelevements**

- 1. positif
- 2. négatif

La question n'est pertinente que si Recherche BAAR = "positif"

**143. Cultures des prelevements sur milieu de Loveinstein Jensen**

- 1. positive
- 2. négative

La question n'est pertinente que si Genexpert des prelevements = "négatif"

**Imageries****149. La radiographie du thorax a-t-elle été réalisée?**

- 1. oui
- 2. non

**150. Quelles sont les signes radiologiques retrouvés?**

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1. normale | <input type="checkbox"/> 2. infiltrat         |
| 3. nodule unique                    | <input type="checkbox"/> 4. nodules multiples |
| 5. cavernes                         | <input type="checkbox"/> 6. DDB               |
| 7. niveau hydro-aérique             | <input type="checkbox"/> 8. pleuresie         |
| 9. PNO                              | <input type="checkbox"/> 10. hydro-PNO        |

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

La question n'est pertinente que si radiographie du thorax = "oui"

- 1. oui
- 2. non

**144. identification du germe**

La question n'est pertinente que si Cultures des prelevements = "positive"

**145. Antibiogramme**

La question n'est pertinente que si nature germe = <Réponse effective>

**146. A-t-on recherché d'autres germes?**

- 1. oui
- 2. non

**147. Quel germe a-t-il été isolé?**

La question n'est pertinente que si autres germes = "oui"

**148. Quel est le résultat de l'antibiogramme?**

La question n'est pertinente que si autres germes = "oui" et germe isolé = 'presence de germe'

**151. Quel est le siège des lésions?**

1. apicale
2. basal
3. paracardiaque
4. hilaire
5. axillaire
6. costo-diaphragmatique
7. lobaire supérieur
8. lobaire moyen
9. lobaire inférieur
10. culminal
11. linguilaire

Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).

La question n'est pertinente que si signes radiologiques = "infiltrat" ou signes radiologiques = "nodule unique" ou signes radiologiques = "nodules multiples" ou signes radiologiques = "cavernes" ou

**152. Le TDM thoracique est-il réalisé?**

**153. Quels sont les signes scanographiques retrouvés?**

- 1. nodules
- 2. condensations alvéolaires
- 3. DDB
- 4. nodules groupés donnant aspect d'arbre en bourgeon
- 5. DDB de traction
- 6. emphysème paracicatriciel
- 7. caverne
- 8. poumon détruit
- 9. niveau hydro-aérique
- 10. masse

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (9 au maximum).*

*La question n'est pertinente que si TDM thoracique = "oui"*

**155. L'échographie cardiaque a-t-elle été réalisée?**

- 1. oui
- 2. non

**156. Quelle est la veuleur du PAPS?**

*La question n'est pertinente que si échocoeur = "oui"*

**157. Quels sont les résultats de l'échographie cardiaque?**

- 1. normale
- 2. anormale

*La question n'est pertinente que si échocoeur = "oui"*

**158. Quelles sont les anomalies retrouvées à l'échographie cardiaque?**

- 1. dilatations des cavités droites
- 2. HTAP
- 3. autres à préciser

*Vous pouvez cocher plusieurs cases.*

*La question n'est pertinente que si échocoeur = "oui" et résultat échocoeur = "anormal"*

**154. Quel est le siège des lésions?**

**Diagnostic retenu**

1. M.Avium Complex      2. M.Kansasii  
3. M. Xenopi              4. inconnu  
5. autres

**159. Mycobactérose atypique à**

1. isoniazide      2. rifampicine  
3. ethambutol        4. clarithromycine  
5. aminoside         6. autres

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).*

**160. Traitement reçu**

## Techniques de coloration [16]

La méthode recommandée pour la coloration des échantillons cliniques pour la recherche des BAAR, comprenant à la fois *M. tuberculosis* et MNT, est la technique du fluorochrome, bien que la méthode Ziehl-Neelsen ou les colorants Kinyoun sont des alternatives acceptables mais moins sensibles. La coloration de Gram ne convient pas à la détection des mycobactéries. Dans de nombreux cas, les MNT, en particulier les RGM, peuvent être plus sensibles à la décoloration des BAAR et ne peuvent pas tacher avec tous les taches de fluorochrome. Par conséquent, si on soupçonne des RGM, il peut être prudent d'utiliser un processus de décoloration plus faible. Il faut également noter que les frottis négatifs ne signifient pas nécessairement que les MNT, en particulier les RGM, ne sont pas présents dans un échantillon clinique. L'analyse semi-quantitative des frottis peut être utile pour le diagnostic. Les frottis de fluorochrome sont classés de 1 (1 à 9 organismes par 10 champs de forte puissance) à 4 (90 organismes par champ de forte puissance). La contamination environnementale qui implique généralement un petit nombre d'organismes, entraîne rarement un frottis positif.

**PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE ET PARACLINIQUE DES  
MYCOBACTERIOSES NON TUBERCULEUSES PULMONAIRES A LA CLINIQUE  
DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE DU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL  
UNIVERSITAIRE DE FANN A DAKAR ET AU LABORATOIRE DE  
MYCOBACTERIOLOGIE DU PNT**

**RESUME**

**Introduction :** Ubiquitaires dans l'environnement, les mycobactéries non tuberculeuses ne sont pas des germes pathogènes stricts pour l'homme mais peuvent le devenir dans certaines circonstances d'immunodépression locale et/ou systémique. Le diagnostic et la prise en charge restent très complexes avec des rechutes très fréquentes même avec un traitement bien conduit.

**Méthodologie :** Une étude a été menée à la clinique de pneumologie de Fann et au laboratoire du Programme National de la lutte contre la Tuberculose (PNT), rétrospective et transversale à visée descriptive portant sur l'ensemble des patients ayant un prélèvement respiratoire contenant des BAAR à l'examen direct et geneXpert négatif sur deux prélèvements, sur une période de quatre ans. Le but était de déterminer un profil épidémiologique, clinique et paraclinique des patients atteints des mycobactéries atypiques.

**Résultats :** La prévalence des patients avec une culture positive des prélèvements respiratoires sur milieu de Lowenstein-Jensen étaient de 67,59% avec un sex-ratio de 2,57. La majeure partie de nos patients (62%) avaient entre 40 et 69 ans. La plupart de nos patients venaient de la banlieue dakaroise (48%). La plupart de nos patients travaillait dans le secteur informel (94%) avec une prédominance des métiers de l'agriculture (23,4%). Le niveau socio-économique était jugé bas chez 88% de nos malades. La notion d'antécédent de tuberculose a été retrouvée chez 82% de nos patients. Ceux qui avaient eu un seul épisode de tuberculose pulmonaire bacillifère représentaient 39%, deux épisodes 41,5%. Les facteurs de risque retrouvés étaient le tabagisme 32%, VIH 12%, l'intervention chirurgicale récente 6%, la corticothérapie orale 6% et l'asthme 4%. La plupart de nos patients consommaient l'eau de robinet (88%). Les signes généraux et fonctionnels dominants étaient respectivement l'amaigrissement (84%) et la toux (100%). Les anomalies radiologiques siégeaient majoritairement dans le lobe supérieur (66,7%), à droite dans 50% et bilatérales dans 40% ; elles étaient dominées par les lésions caverneuses (80%) et les DDB (80%). L'identification du germe a été réalisée chez un seul patient et elle avait isolé le *mycobacterium fortuitum*.

**Conclusion :** Les mycobactéries atypiques sont une réalité dans nos pays et constituent un diagnostic différentiel avec la tuberculose. Cependant des études plus poussées semblent nécessaires pour dégager une prévalence globale ainsi que les aspects évolutifs.

**Mots-clés :** mycobactéries non tuberculeuses, poumon