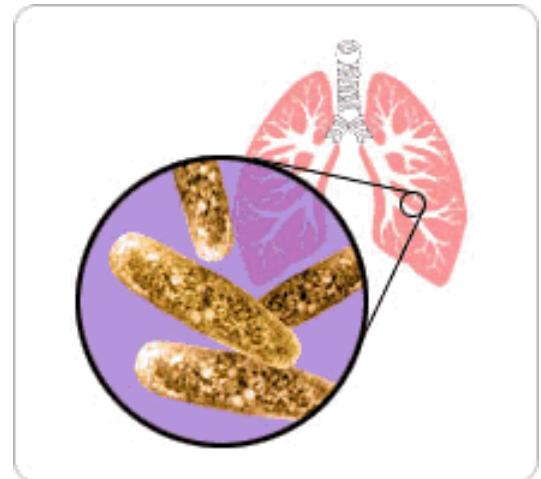


PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A MYCOBACTERIES



Pascale Bémer, Bactériologie CHU de Nantes, 2 février 2023

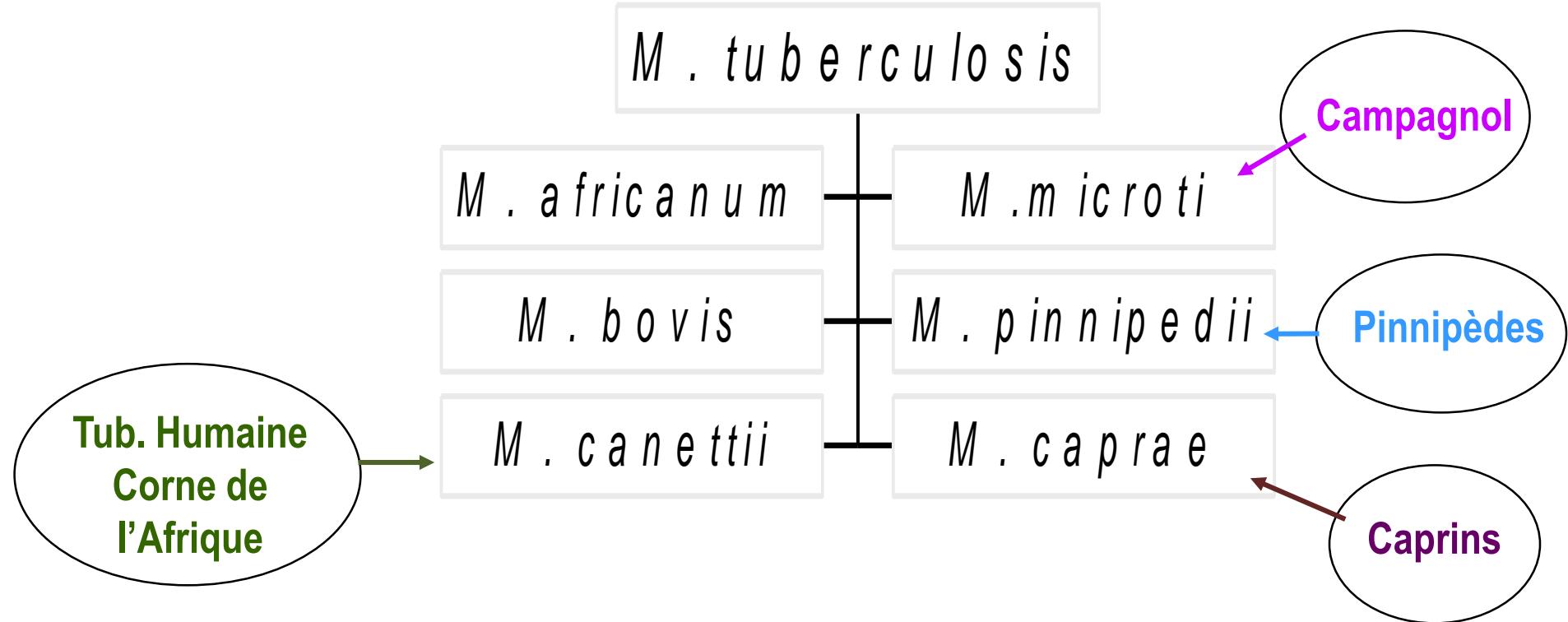
TROIS ENTITES PRINCIPALES

- **Complexe *tuberculosis***
- *Mycobacterium leprae*
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

Historique de la tuberculose

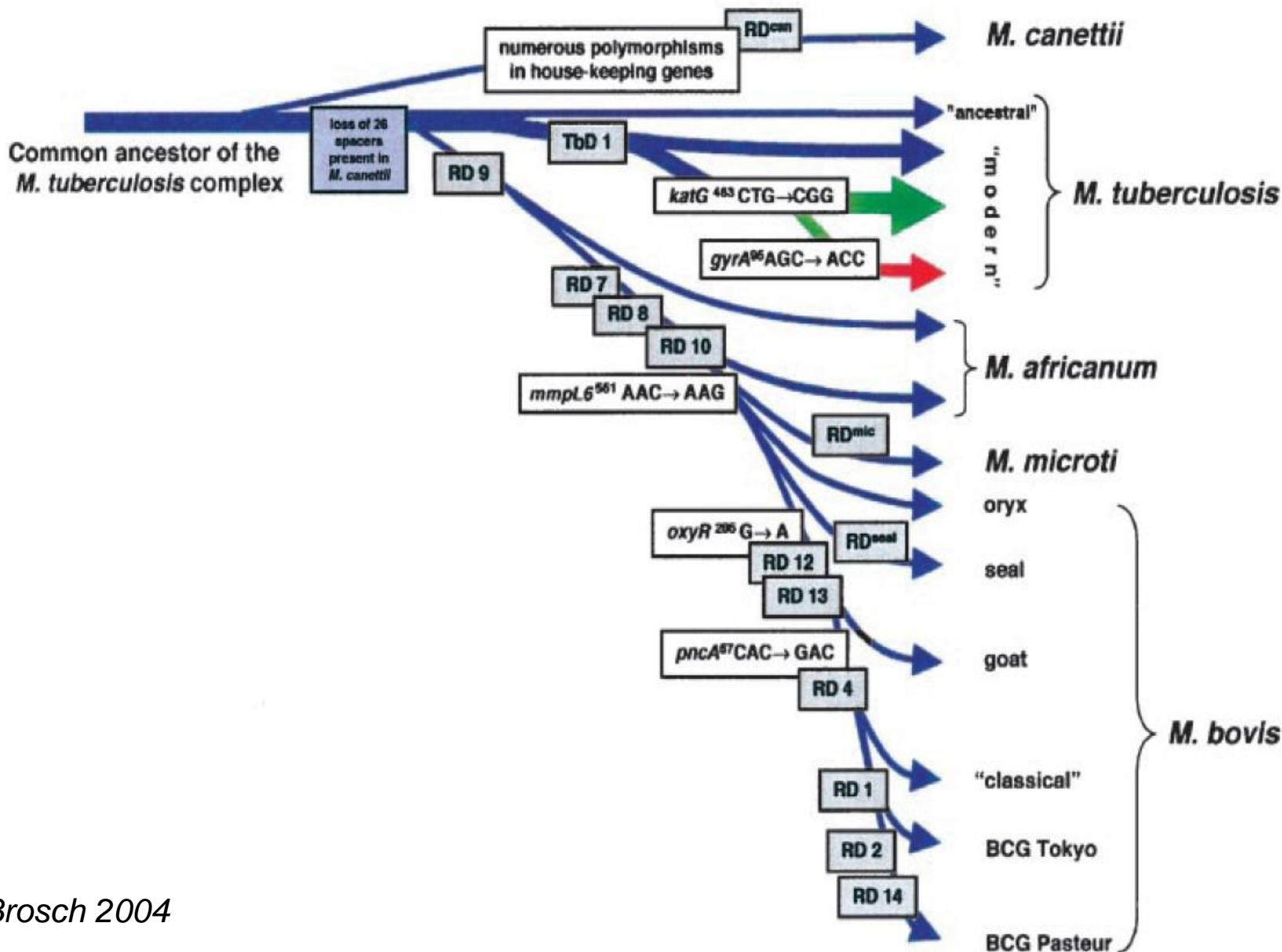
- Dès la préhistoire pour certains (12000 av JC)
- Stigmates pharaoniques (momies et viscères)
- Descriptions médicales (Hippocrate, Avicenne)
- Quelques décès célèbres : Molière, Chopin
- 1882, bacille de la tuberculose (Koch)
- 1921, vaccin de Calmette et Guérin

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* »

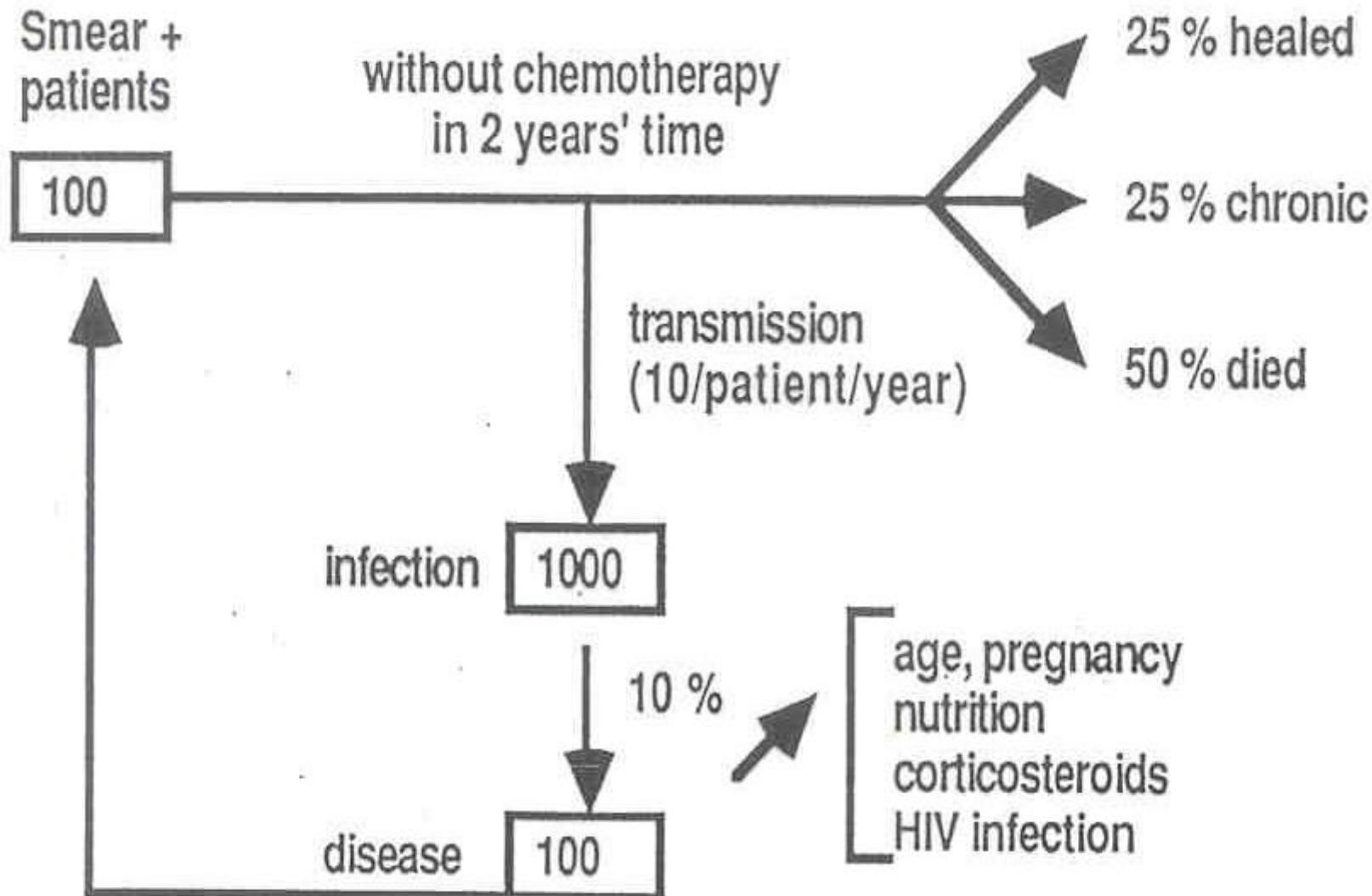


- Génomospecies unique: séquences ARNr 16S/23S, séquences intergéniques 16S-23S, gènes *hsp65*, *rpoB*, *katG*, *rpsL*, *gyrA*, *dnaJ*
- Mycobactéries animales: rares cas de transmission humaine (vétérinaire)

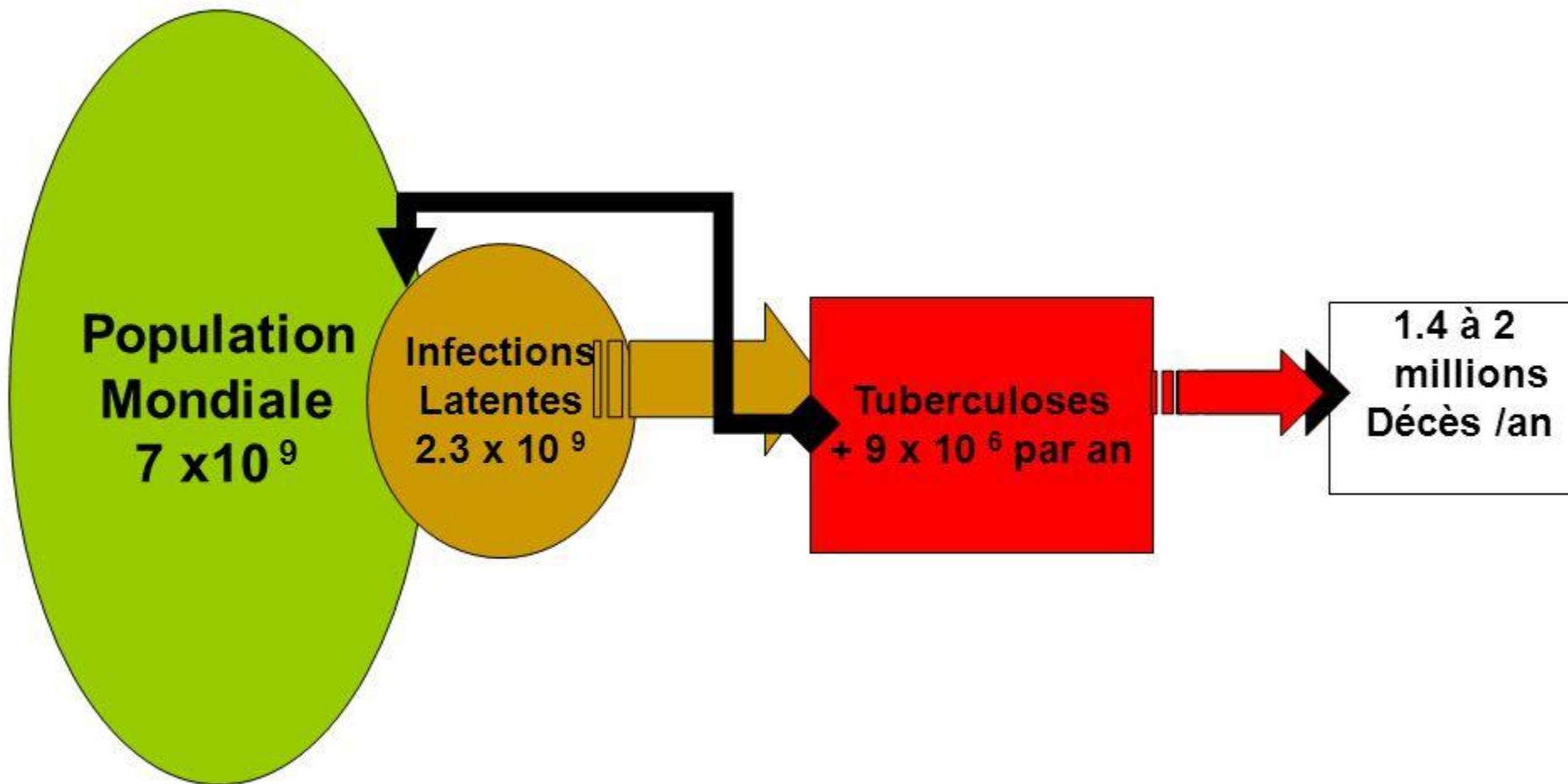
Phylogénie des bacilles de la tuberculose



Evolution de la maladie



Le cycle de la Tuberculose



Dans le monde

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT

2022



World Health
Organization



UNITED TO END TUBERCULOSIS: AN URGENT GLOBAL RESPONSE TO A GLOBAL EPIDEMIC

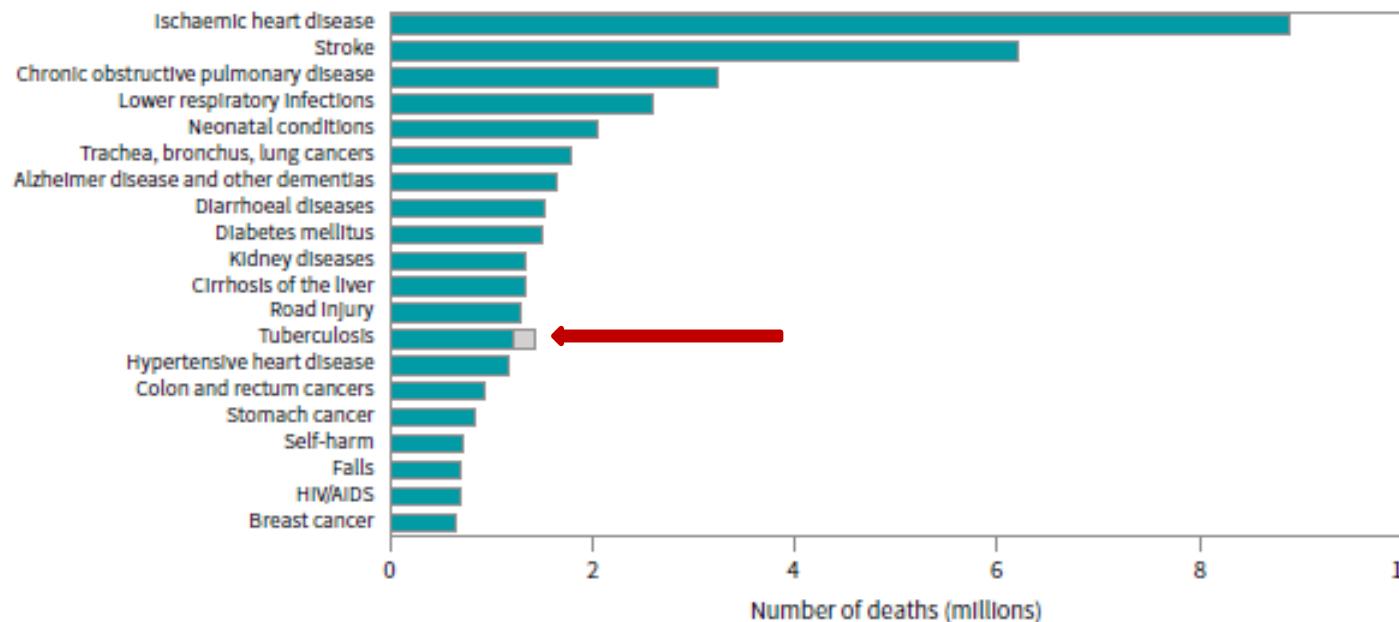
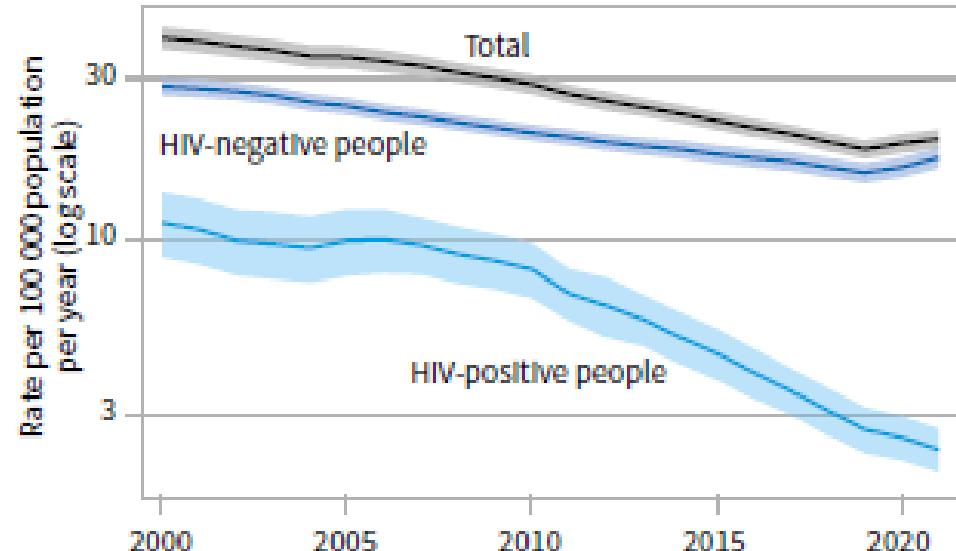
- Un monde sans tuberculose
- Réduire de 90% d'ici à 2030 le nombre de décès par rapport à 2015
- Réduire de 80% d'ici à 2030 le taux d'incidence de la tuberculose par rapport à 2015

Tuberculose : généralités

- *Mycobacterium tuberculosis*
 - Transmission air
 - $\frac{1}{4}$ population globale infectée
 - 10% : tb maladie
 - 90% adultes, hommes>femmes
 - Majorité formes pulmonaires
 - Aussi extra pulmonaires
 - Tt 4 à 6 mois : 85% guérison
 - Sans traitement : 50% décès
 - Liée à la pauvreté, malnutrition, infection VIH, tabac, diabète
-
- 2021 : 10,6M TB estimé
 - Hommes 56%/femmes 33%
 - Enfants 11%
 - 9% patients VIH-positifs (72% en Afrique)
 - Risque de développer une TB x20 dans la population VIH-positive
 - Décès : 1,4M
 - 187 000 pop VIH-positive
 - TB-multirésistante (TB-MDR)
~450,000 nouveaux cas

Evolution du taux de mortalité 2000-2020

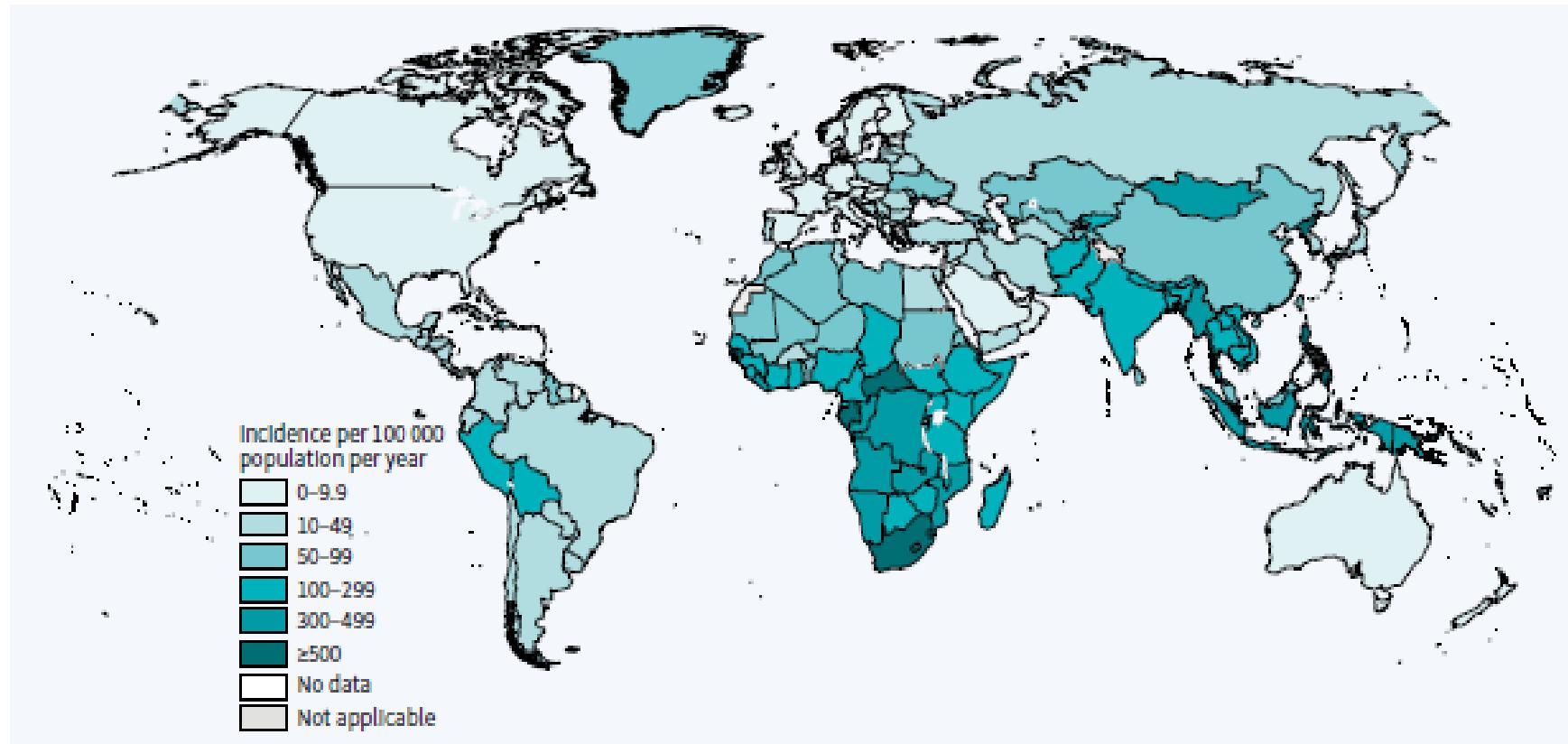
- Diminution de la mortalité entre 2005 et 2019
- Augmentation des décès en 2020-21
 - Décès dus à la TB > VIH/SIDA
 - Plus impactée par la COVID-19 que par le VIH



Les décès dus à la tuberculose augmentent pour la première fois en plus de dix ans en raison de la pandémie de COVID-19

- Beaucoup moins de personnes diagnostiquées, traitées ou recevant un traitement de prévention contre la maladie par rapport à 2019
- Ressources humaines, financières réaffectées de la lutte contre la tuberculose à la riposte à la COVID-19
- Difficultés pour bénéficier de soins dans le contexte des mesures de confinement

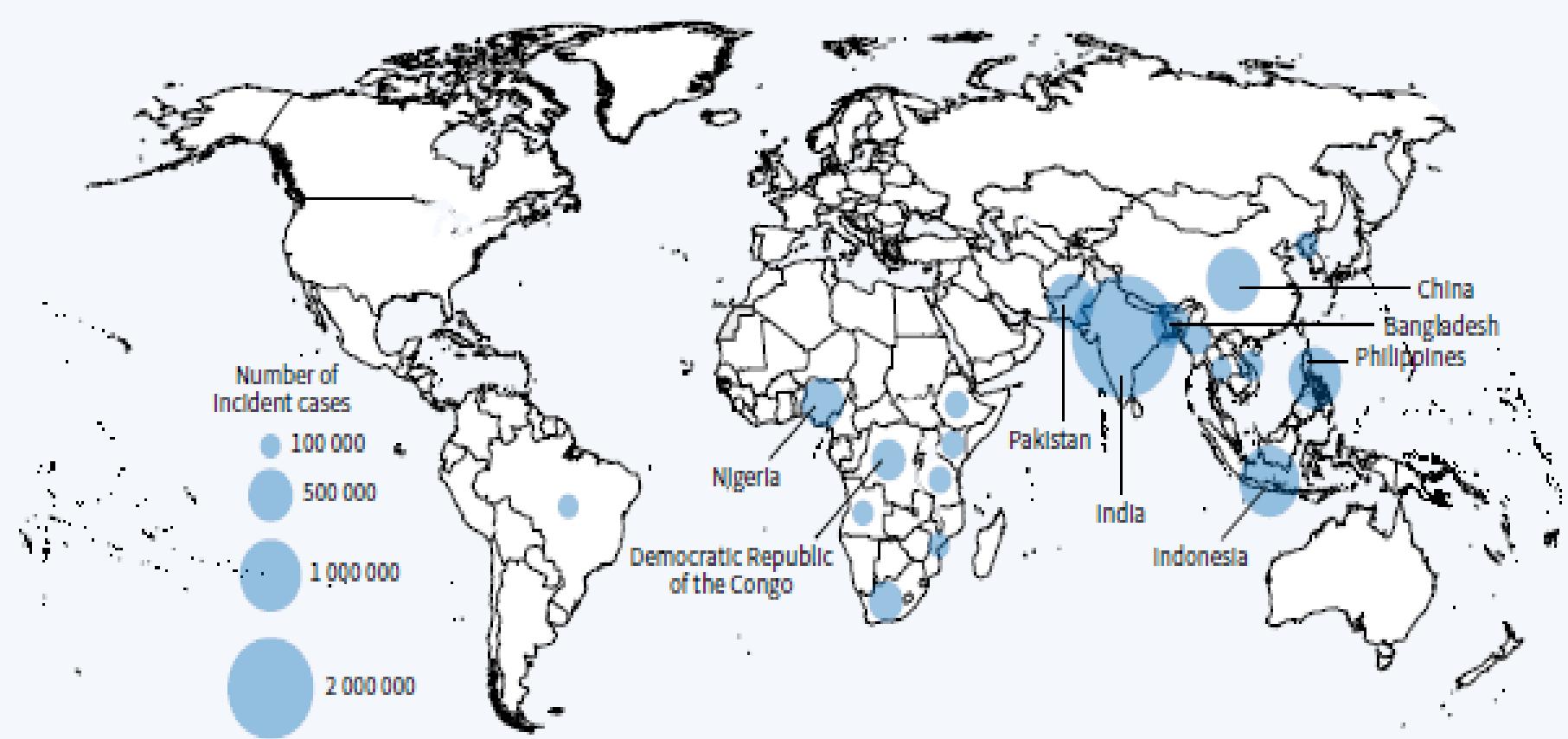
Estimated TB incidence rates, 2021



- 47 pays : incidence <10 cas/100 000 ha (pays à haut revenu)
- 30 pays : incidence 150-400 cas/100 000 ha
- RCA, Gabon, Lesotho, Philippines, AS : >500/100 000 ha

Estimated TB incidence in 2021, for countries with at least 100 000 incident cases

The countries that rank first to eighth in terms of numbers of cases, and that accounted for about two thirds of global cases in 2021, are labelled.



- 87% de tous les cas dans 30 pays
- 2/3 des cas totaux dans 8 pays
- <10/100 000 dans la plupart des pays à haut revenu



Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe

2022

2020 data

Epidémiologie de la tuberculose: région européenne de l'OMS

- Région européenne OMS 2020 :
231 000 cas, 25/100 000 ha
- 25-64 ans: 64.8%, <15 ans: 3.8%
- 84% dans 18 pays « HPC »
 - 47/100 000
 - « High-priority countries »
 - Pays-baltes, Russie, Ukraine,
 - Turquie, Roumanie , Moldavie,
 - Géorgie, Azerbaïdjan
 - Kazakhstan, Ouzbékistan
 - Tadjikistan, Kirghizstan
- Antécédents de traitement
 - 10.4% EU/EEA vs 34.5% HPC
 - Échecs de tt, faible adhésion



Antituberculeux

- Antituberculeux 1^{ère} ligne
 - ❖ Isoniazide=INH, rifampicine=RIF
 - ❖ Pyrazinamide=PZA, éthambutol=EMB
- Antituberculeux 2^{ème} ligne
 - ❖ Fluoroquinolones, aminosides, thioamides
 - ❖ Délamanide, bédaquiline
- Polychimiothérapie de longue durée
 - ❖ De 6 à 9 mois pour les TB à bacilles sensibles
 - ❖ >12 mois pour les TB-MDR (essais plus courts)

Résistance acquise de *M. tuberculosis*

- De nature chromosomique
 - ❖ Pas de diffusion plasmidique
- Apparition facile de mutations
 - ❖ Proportion élevée de mutants résistants : 10^{-6} à 10^{-8}
 - ❖ Cavernes très riches en bacilles : 10^9 bacilles extériorisés/j
 - ✓ 10 à 10^5 mutants résistants
- Niveaux de résistance
 - ❖ Monorésistance et polyrésistance (hors INH/RIF)
 - ❖ Multirésistance et ultrarésistance : problèmes majeurs

2021 : tuberculose multirésistante MDR/pré-XDR-TB/XDR-TB



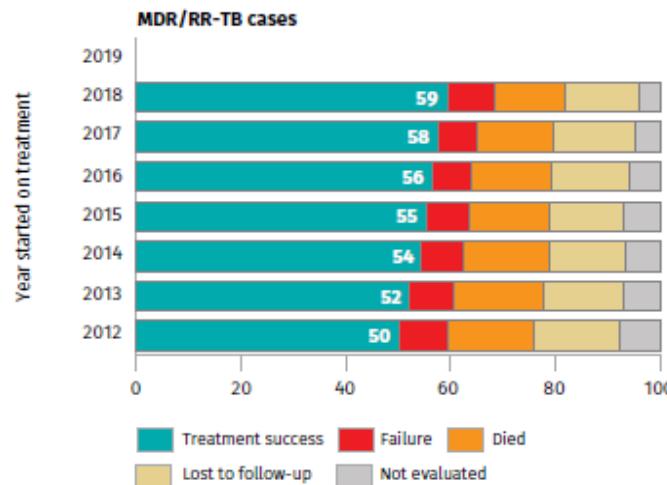
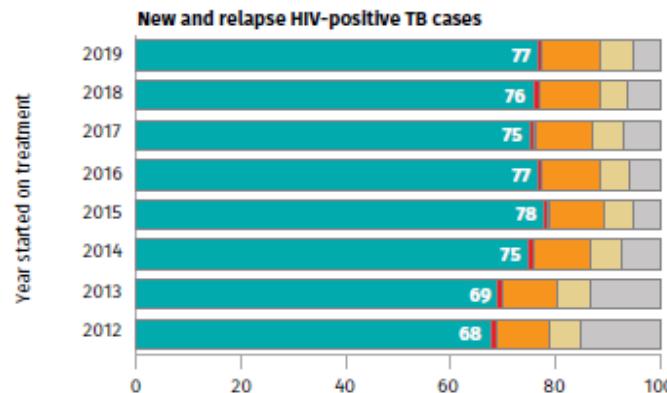
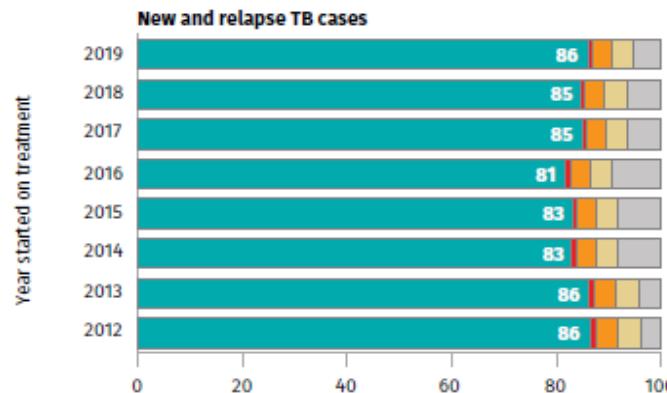
Définitions

- MDR-TB : TB multi-résistante : R à au moins RIF et INH
 - 450 à 470 000 nouveaux cas/an, 180 000 décès
- Pré-XDR-TB :
 - MDR + Fluoroquinolones
- XDR-TB : TB ultra-résistante
 - Pré-XDR + bédquiline et/ou linézolide
 - Forme plus grave de TB multirésistante
 - Résultats de traitement plus médiocres



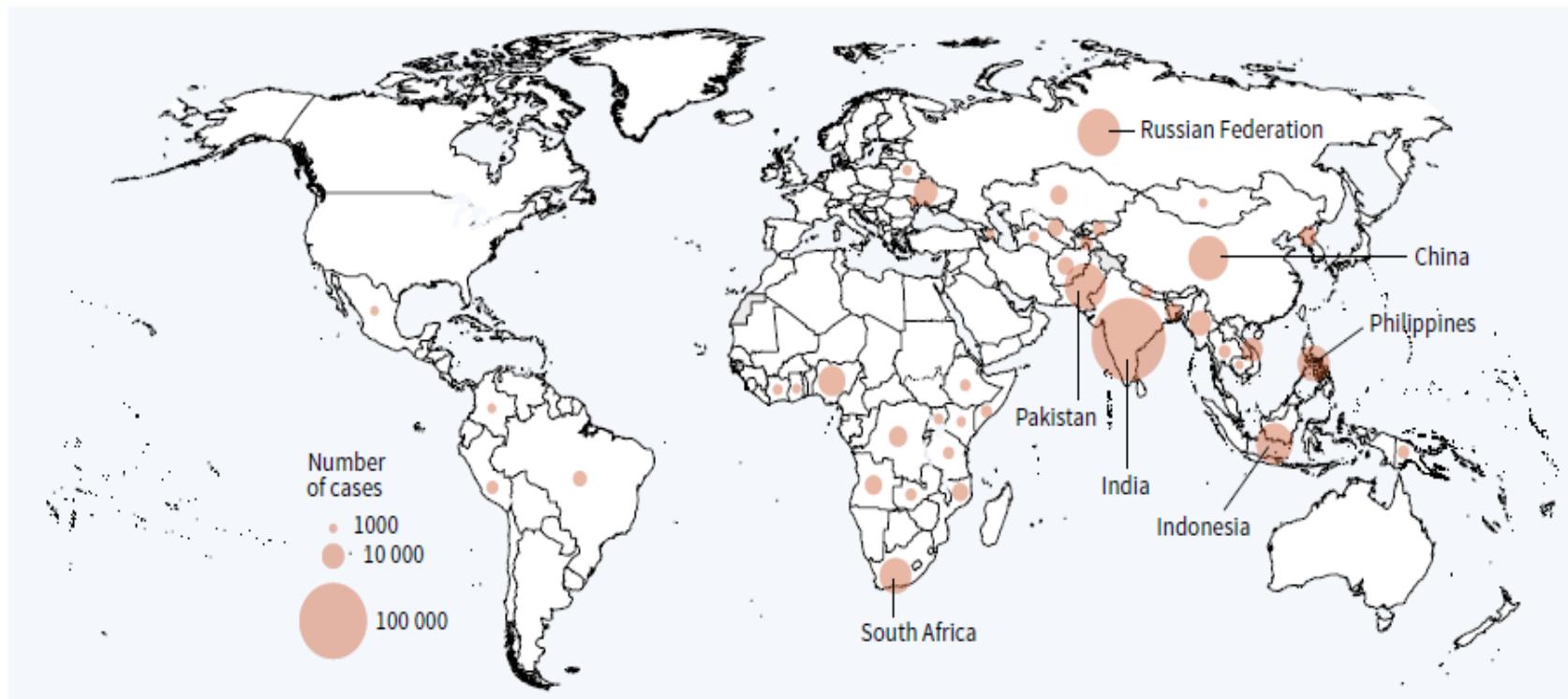
MDR/XDR-TB

Succès de traitement



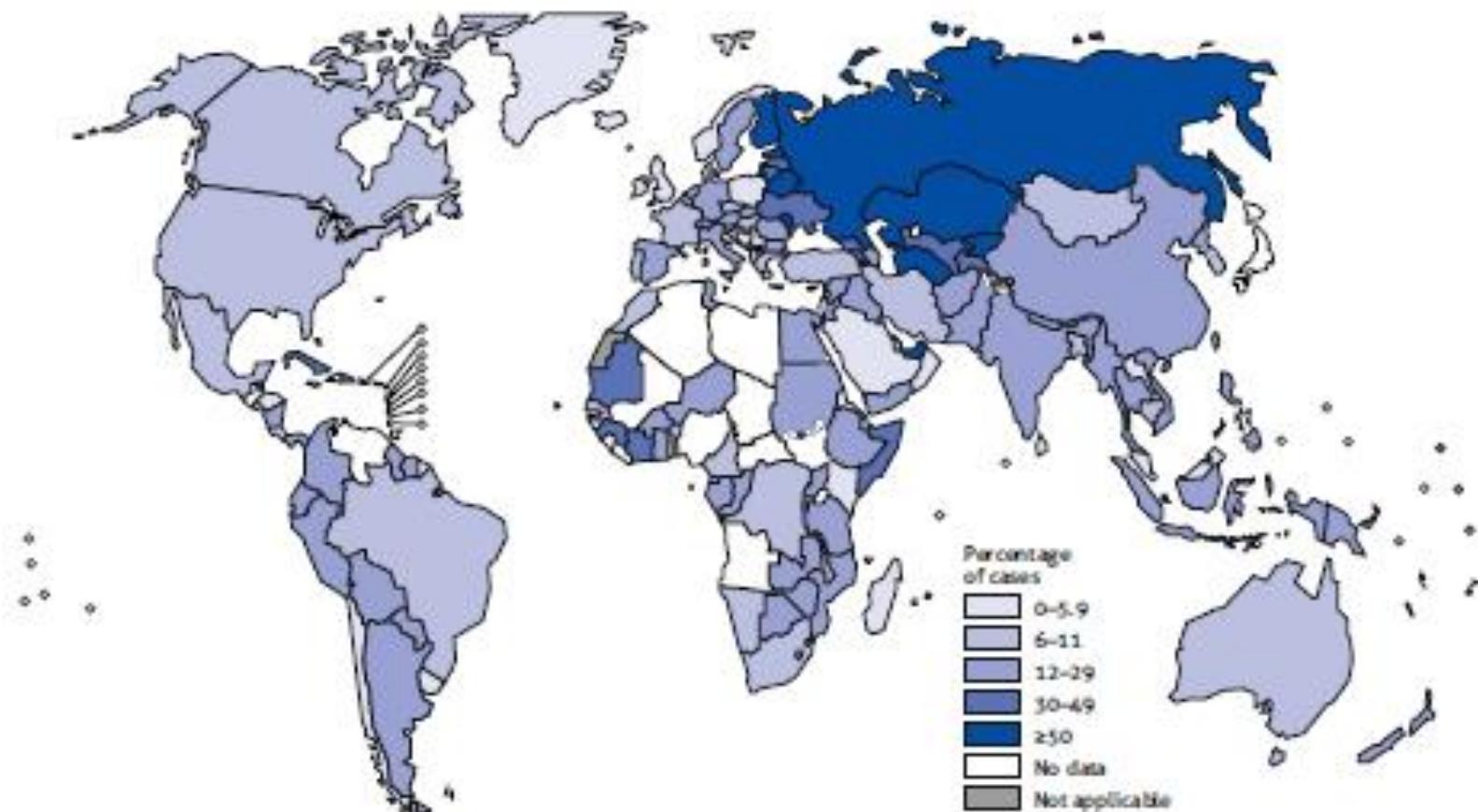
Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases

The seven countries with the highest burden in terms of numbers of MDR/RR-TB cases, and that accounted for two thirds of global MDR/RR-TB cases in 2021, are labelled.



- MDR-TB :
 - 450 000 en 2021 vs 437 000 en 2020
 - Impact de la pandémie COVID-19 sur la détection de la TB
 - 42% : Inde, Féd. de Russie, Pakistan

Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB*

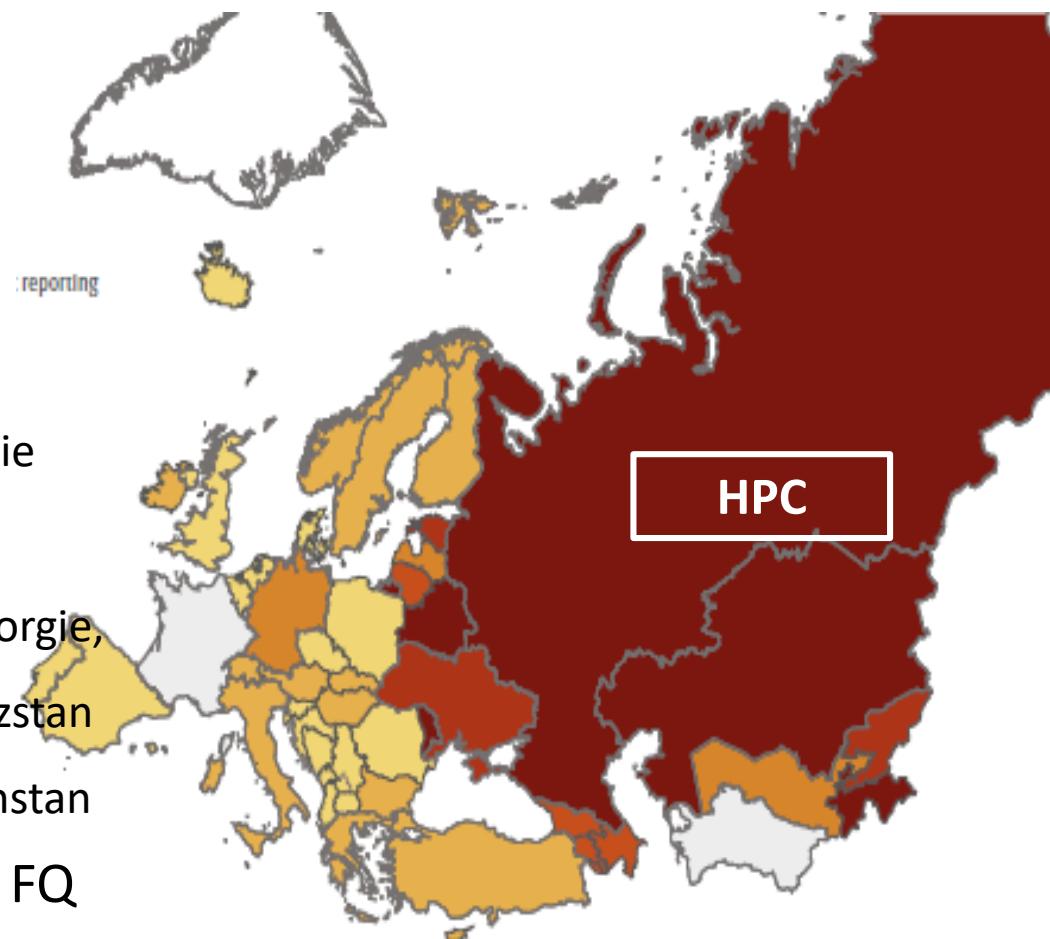


* Percentages are based on the most recent data point for countries with representative data from 2004 to 2019. Model-based estimates for countries with data before 2004 are not shown. MDR-TB is a subset of RR-TB.

- 50% des patients ayant déjà été traités : Fédération de Russie

Epidémiologie de la résistance : région européenne de l'OMS

- 69 000 nv cas de RR/MDR-TB
 - Non EU/EUA >>> EU/EUA
 - 18% sans ATCD de TT
 - 53% avec ATCD de TT
- EU/EEA : MDR-TB <2% des cas
 - 16.7% en Lettonie, 19.4% en Estonie
- Pays NON EU-EEA :
 - 10-19% Azerbaïdjan, Arménie, Géorgie,
 - 20-29% Ukraine, Moldavie, Kirghizstan
 - >30% Fédération de Russie, Kazakhstan
- Pre-XDR TB : 33% des MDR-TB R FQ

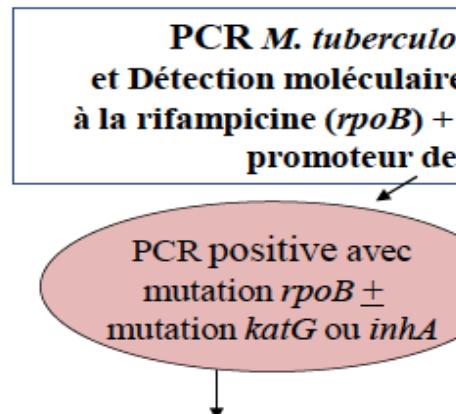


Données de surveillance nationale de la tuberculose en France

Qualité des données de surveillance nationale de la tuberculose en France

- Données de la déclaration obligatoire
 - ❖ Tuberculose maladie : exhaustivité de 73%
 - 41% atcd de traitement non connus en 2015
 - Distinction résistance primaire de secondaire (malades déjà traités)
 - Atcd de tub traitée : déterminant d'issue non favorable au tt
 - ❖ Issues de traitement
 - ❖ Infection tuberculeuse latente :
 - enfants de moins de 15 ans
- Données de laboratoire (ARS et CNR)
 - ❖ Tuberculose maladie/résistance
- Données de mortalité (Certificats de décès)

Stratégie pour le diagnostic bactériologique rapide des cas de tuberculose multi-résistante (MDR) en France



**Traitemen standard
HRZE**

Prélèvement
↓
Examen microscopique

M+
M-
Culture
↓
C+
AgMPT64+
C-
↓
**Antibiogramme
Phénotypique HRE**

**Si Rifampicine-R + Isoniazide-R :
envoi souche CNR**

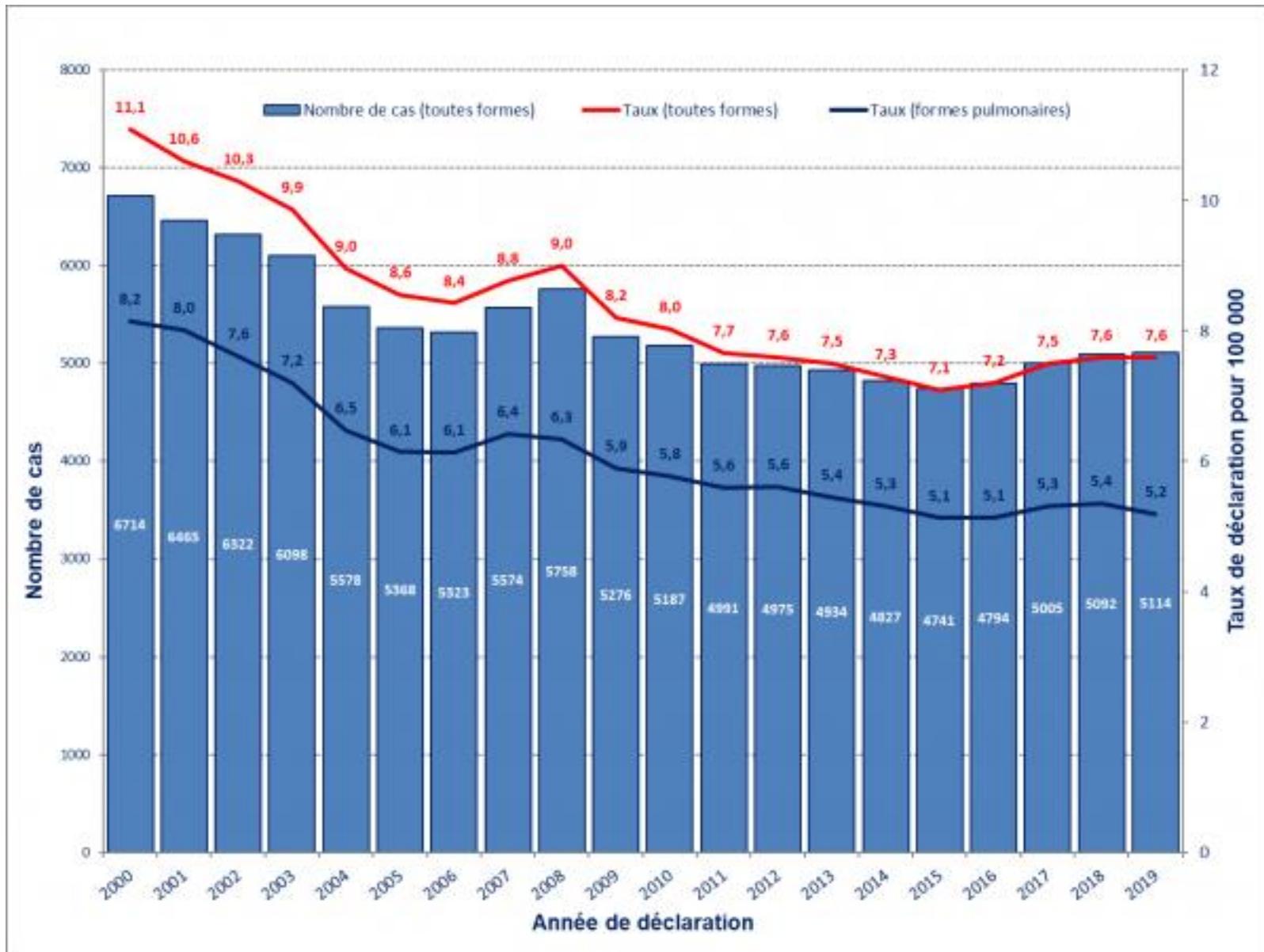
Vaccin antituberculeux: BCG

- BCG pour bacille de Calmette et Guérin
- Vaccin vivant atténué
- Souche de *M. bovis*
- Inoculation par voie intradermique
- Protection
 - 50% tub. pulmonaires, 80% méningites
- N'est plus obligatoire en France depuis 2007

BCG : position de l'OMS

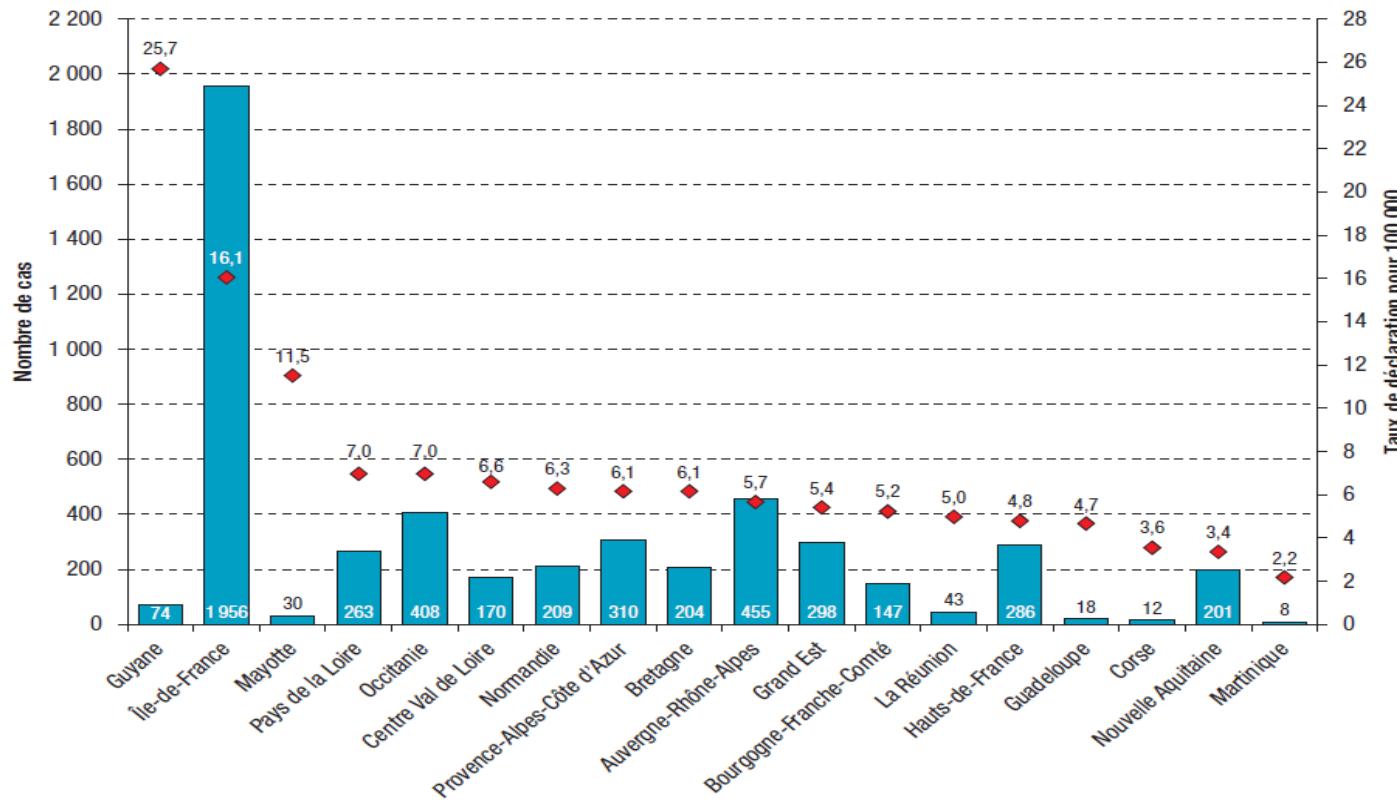
- Recommandée
 - Incidence de la TB >40/105
 - Et/ou charge de morbidité de la lèpre élevée
- Stratégie vaccination groupes à risque
 - Incidence de la TB <10/105
 - Nnés groupes à risque (parent(s) né(s) en zone de forte endémie tuberculeuse)
 - Agents santé, étudiants médecine, personnels laboratoire, migrants non vaccinés
- Revaccination non recommandée

En France, évolution des cas 2000-2019



En France, évolution des cas par région

Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose par région, France, 2018



- Les incidences les plus élevées demeurent dans les 3 mêmes régions :
 - Guyane (25,7 cas pour 100 000 habitants) ;
 - Île-de-France (16,4 cas pour 100 000 habitants) ;
 - Mayotte (10 cas pour 100 000 habitants).
- L'Île-de-France cumule 36% des cas (Seine-Saint Denis est le département de France métropolitaine le plus affecté, 26,4 cas pour 100 000 habitants).

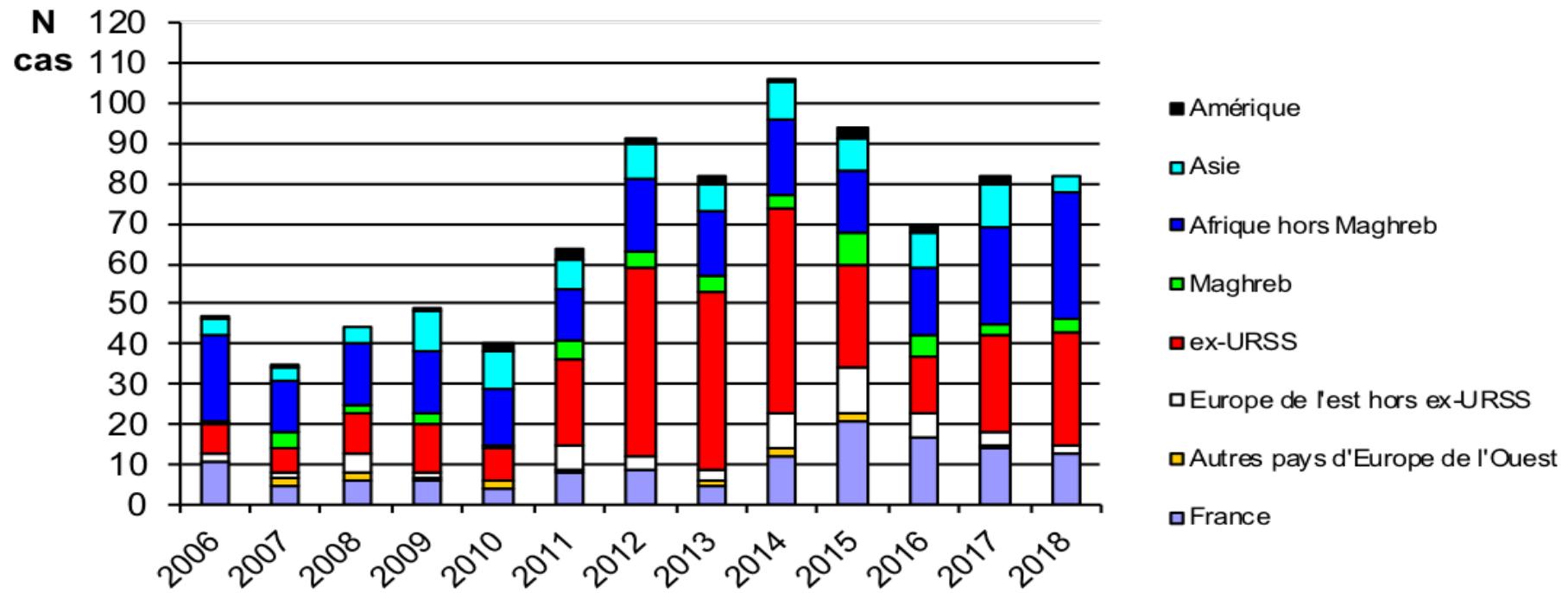
Caractéristiques épidémiologiques

- 5 116 cas déclarés, soit un taux d'incidence de 7,6 cas pour 100 000 hab.
 - Légère tendance à la hausse depuis 2016
- 66% chez les hommes, 41% entre 20 et 39 ans, 2,4% <5 ans
- 3 catégories de la population identifiées comme les plus affectées :
 - personnes sans domicile fixe (222 cas pour 100 000 habitants) ;
 - personnes nées hors de France (38,5 cas pour 100 000 habitants) ;
 - personnes détenues (58 cas pour 100 000 habitants).
- Diminution du nombre de cas de tuberculoses multi résistantes (MDR) : 75 en 2019, contre 82 cas en 2018.
- La modification de la politique vaccinale BCG en 2007 et la pénurie récente de vaccin n'ont pas impacté l'épidémiologie de la tuberculose de l'enfant.
 - Formes graves de tuberculose chez l'enfant (méningées ou miliaires) en baisse (10 cas en 2019) et conformes aux prédictions (lors de la suspension de l'obligation vaccinale BCG).

Caractéristiques cliniques et microbiologiques

- Tuberculose pulmonaire : 70%
 - ❖ 46% bacillifères (présence de BAARS à l'examen direct des prélèvements respiratoires)
 - ❖ 26% ED négatif mais culture positive
- Localisation extrapulmonaire isolée: 28%
 - ❖ Formes sévères : 233 cas (4.5%)
 - 106 (2,1%) cas méningés : tous > 15 ans
 - 132 (2,6%) miliaires

Evolution de la distribution des cas MDR selon le pays de naissance en France



Rapport d'activité pour l'année 2018, CNR-MyRMA

Physiopathologie de la tuberculose

- Présentation de *M. tuberculosis*
- Histoire de d'infection
- Pathogénie
- Modèles d'étude expérimentaux

Mycobacterium tuberculosis

- Bacille de Koch ou BK
 - ❖ Aérobie, immobile, asporulé
- Bacille acido-alcoolo-résistant (**BAAR**)
 - ❖ Coloré par la fuschine
 - ❖ Grâce aux acides mycoliques de la paroi
- Germe à croissance lente : 20 heures
 - ❖ Nature chronique de l'infection
 - ❖ Traitement antibiotique de longue durée
- Exigeant en culture (œuf, albumine..)

Méthodes de culture

- Liquide

- Milieu de Middlebrook
- Lecture en continu
- Automatisée
- Aspect de grains inhomogènes



- Solide

- Lowenstein-Jensen
- Observation 2 fois/sem
- Colonies sèches, beiges



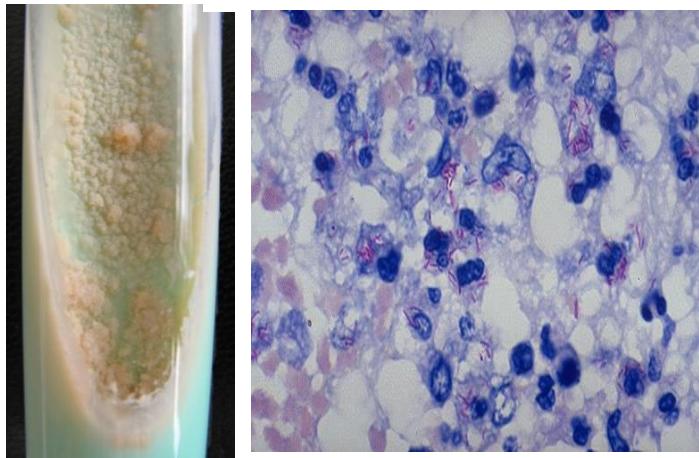
Comparaison des temps de détection

Milieux liquides	Milieux solides
Moyenne 12 jours ☞ 4 à 37 jours	Moyenne 22 jours ☞ 13 à 45 jours

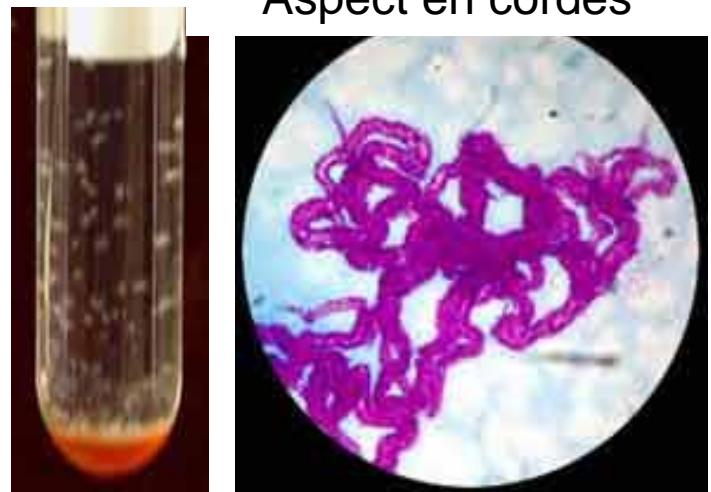


Identification

Sur milieu solide
BAAR



Sur milieu liquide
Aspect en cordes



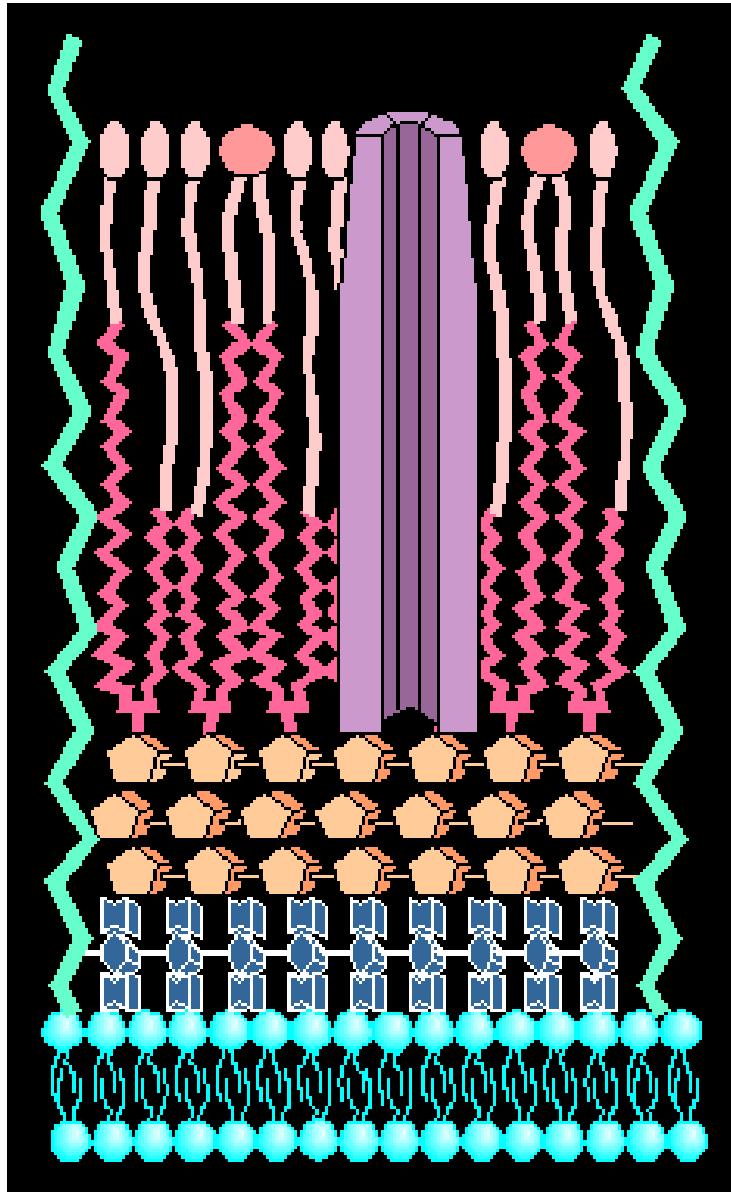
Identification par biologie moléculaire

Structure de l'enveloppe

- Membrane plasmique
 - ❖ Peu de rôle dans la pathogénicité
- Paroi
 - ❖ Résistance aux agents physiques/chimiques
 - ❖ Multirésistance aux antibiotiques
 - ❖ Rôle majeur dans la pathogénicité
- Capsule
 - ❖ Protéines et polysaccharides

La paroi

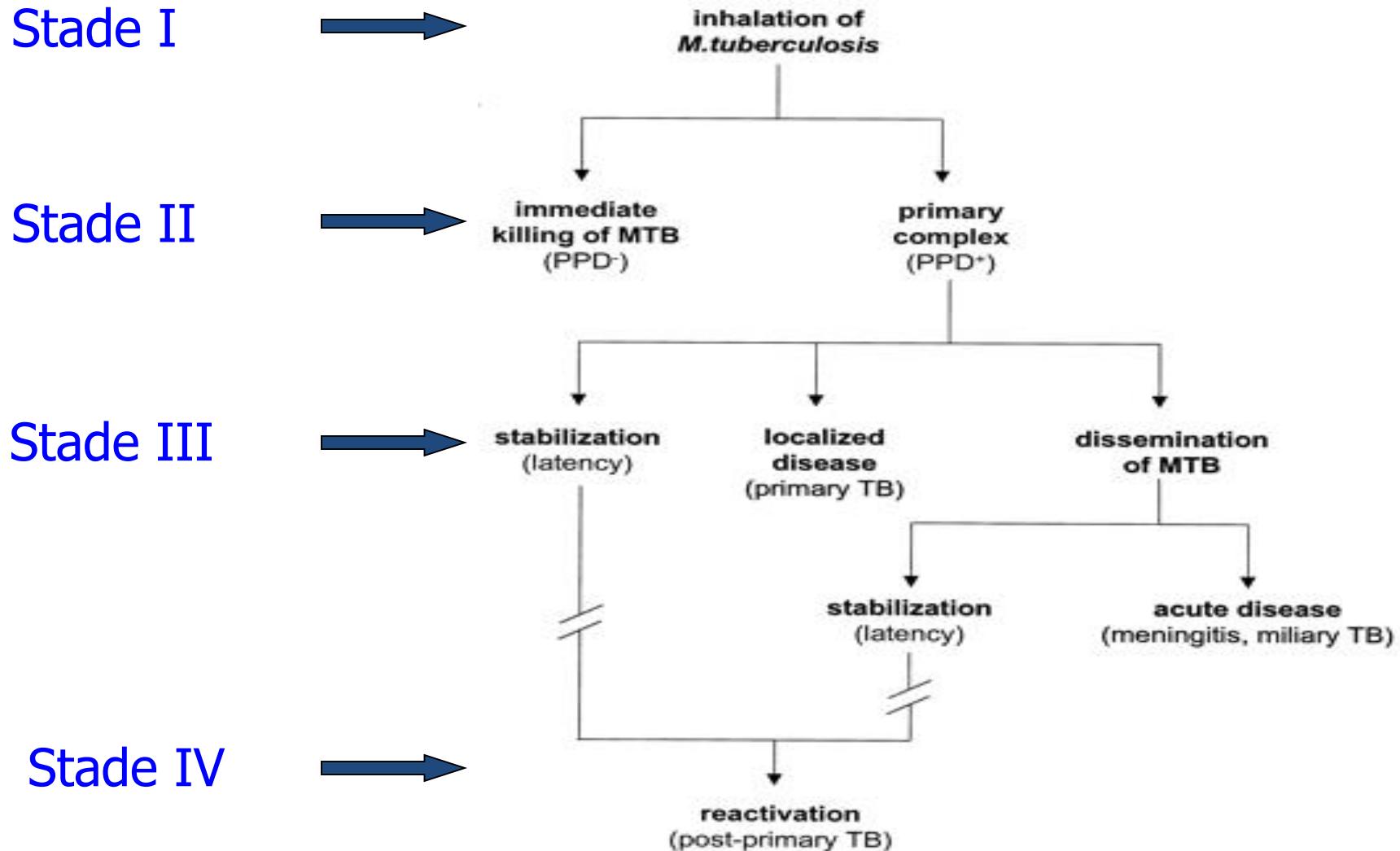
- Acides mycoliques :
 - acides gras: 60-90 C
- Arabinogalactane
- Peptidoglycane
- Glycolipides:
 - Induction du granulome ++
 - Phosphatidyl-inositol mannosides: PIMs
 - Lipoglycanes
 - Lipomannane/Lipoarabinomannane
 - LM/PIMs : pro inflammatoires
 - LAM : anti inflammatoire



Physiopathologie de la tuberculose

- Présentation de *M. tuberculosis*
- **Histoire de l'infection**
- Pathogénie
- Modèles d'étude expérimentaux

Pouvoir pathogène naturel de *M. tuberculosis*

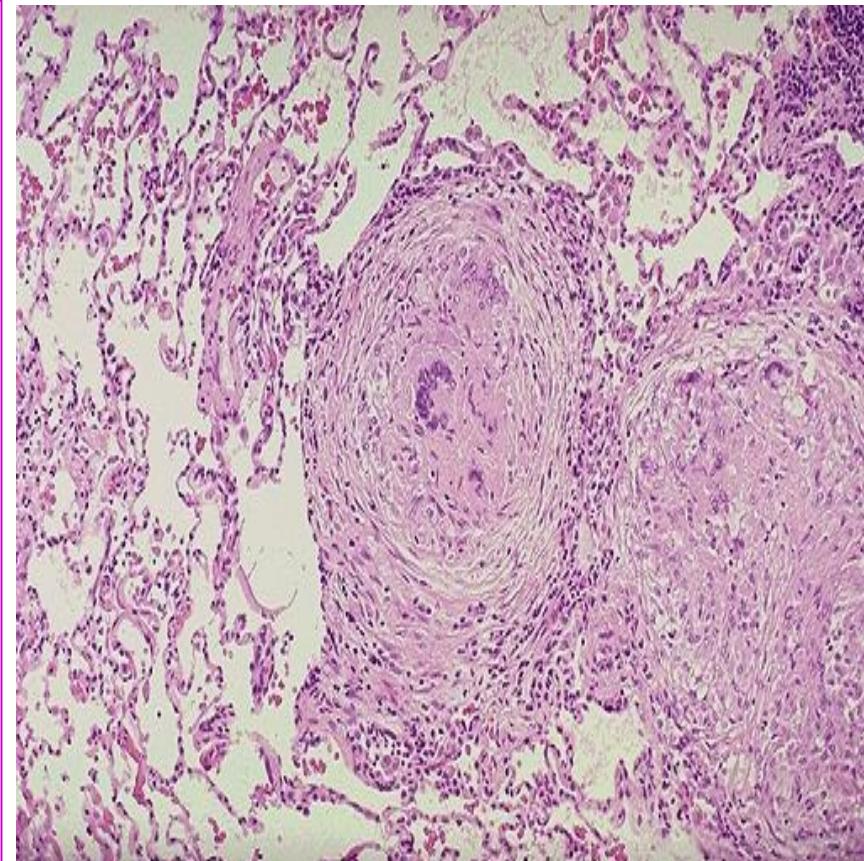


Premier stade: *Inhalation de M. tuberculosis*

- Jamais saprophyte ni commensal
 - ❖ Réservoir: patient tuberculeux bacillifère
- Contamination aérienne :
 - ❖ Microgoutelettes chargées en bacilles
 - ❖ Transmission par la toux
- Ingestion par les macrophages alvéolaires (MA) et cellules dendritiques (CD)

Deuxième stade: Infection tuberculeuse latente

- Poumon et ganglions lymphatiques de voisinage
 - ❖ Granulomes tuberculeux
 - Cellules épithélioïdes et géantes, lymphocytes
 - Faible inoculum : 10^3 - 10^4 bacilles
- Nécrose caséeuse, calcification
 - ❖ 90-95%: infection localisée
- Balance entre persistance bactérienne et défense de l'hôte



Troisième stade: réactivation de l'infection

- **Extension au poumon**
 - ❖ Rupture du granulome
 - ❖ Formation de **cavernes** (liquéfaction du caséum dans les bronches), patient **bacillifère** (10^7 à 10^{11} bacilles)
 - ❖ Causes génétiques, terrain (VIH, âge, grossesse)
- **Dissémination hématogène**
 - ❖ Méningite, miliaire, mal de Pott, tuberculose rénale, génitale...

Physiopathologie de la tuberculose

- Présentation de *M. tuberculosis*
- Histoire de d'infection
- **Pathogénie**
- Modèles d'étude expérimentaux

Rôle clé de la réponse immune

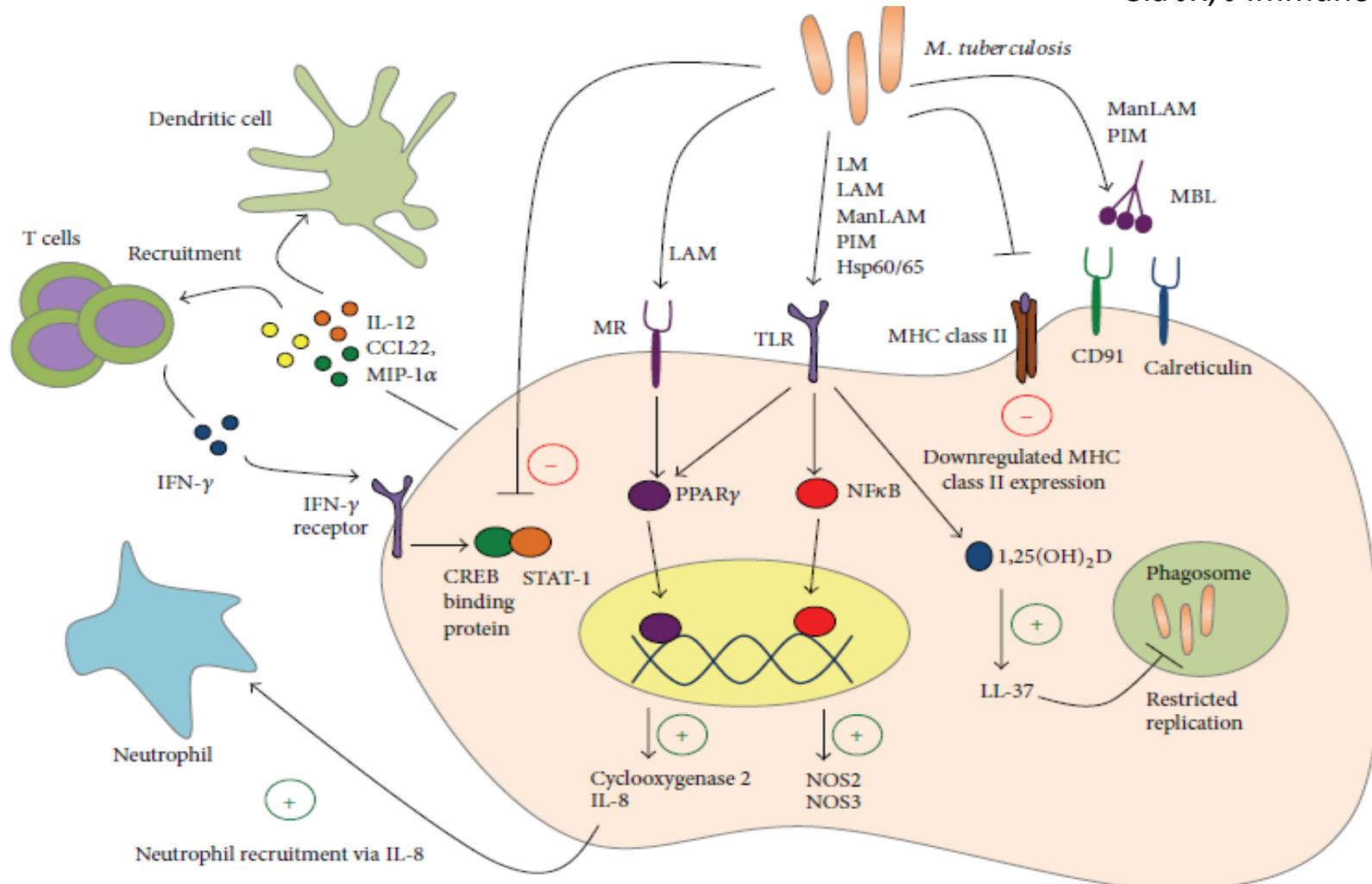
- Capacité de Mtb à persister chez l'hôte
 - ❖ Dans les granulomes pulmonaires
- Formation des granulomes : immunité innée et adaptative
 - ❖ Initiée par les macrophages infectés par Mtb
 - ❖ Autres cellules : dendritiques, neutrophiles, NK

Pathogénie

- Liée à l'hôte
 - ❖ Phagocytose de *M. tuberculosis*
 - ❖ Réponse immune non spécifique
 - ❖ Réponse inflammatoire
 - Cytokines et chemokines
 - Développement du granulome
 - ❖ Mécanismes entraînant la mort bacillaire
 - ❖ Réponse immune spécifique
- Liée au bacille tuberculeux

Macrophages alvéolaires

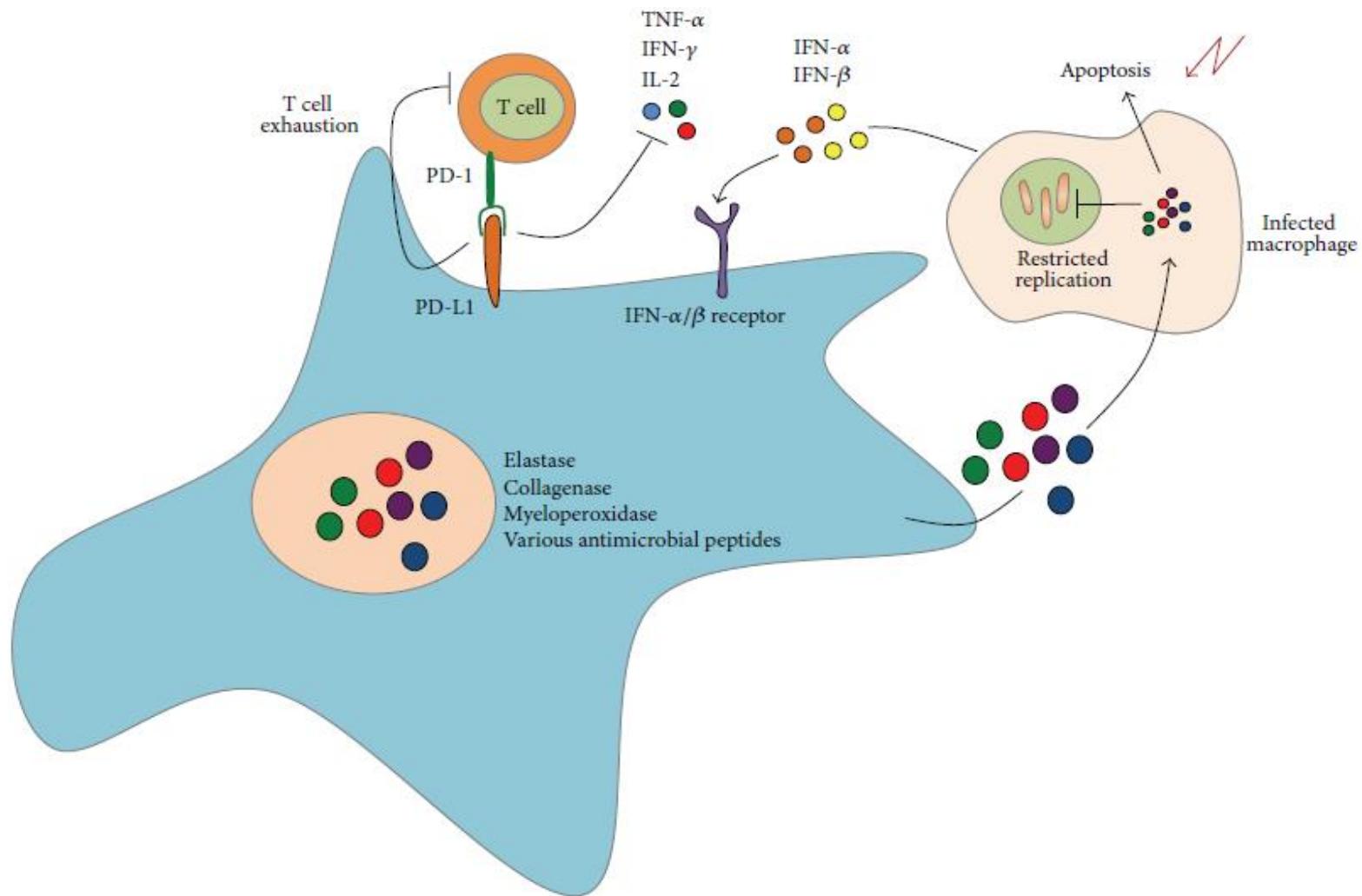
Sia JK, J Immunol Res 2015



- Reconnaissance composants de Mtb (LM/LAM/PIM) par des récepteurs (Toll-like R)
- Réponse de l'hôte : inhibition réplication, recrutement cellulaire, effet bactériostatique (NO)
- Régulation négative : inhibition MHCII (interaction avec LyT spéci. d'Ag)

Neutrophiles alvéolaires

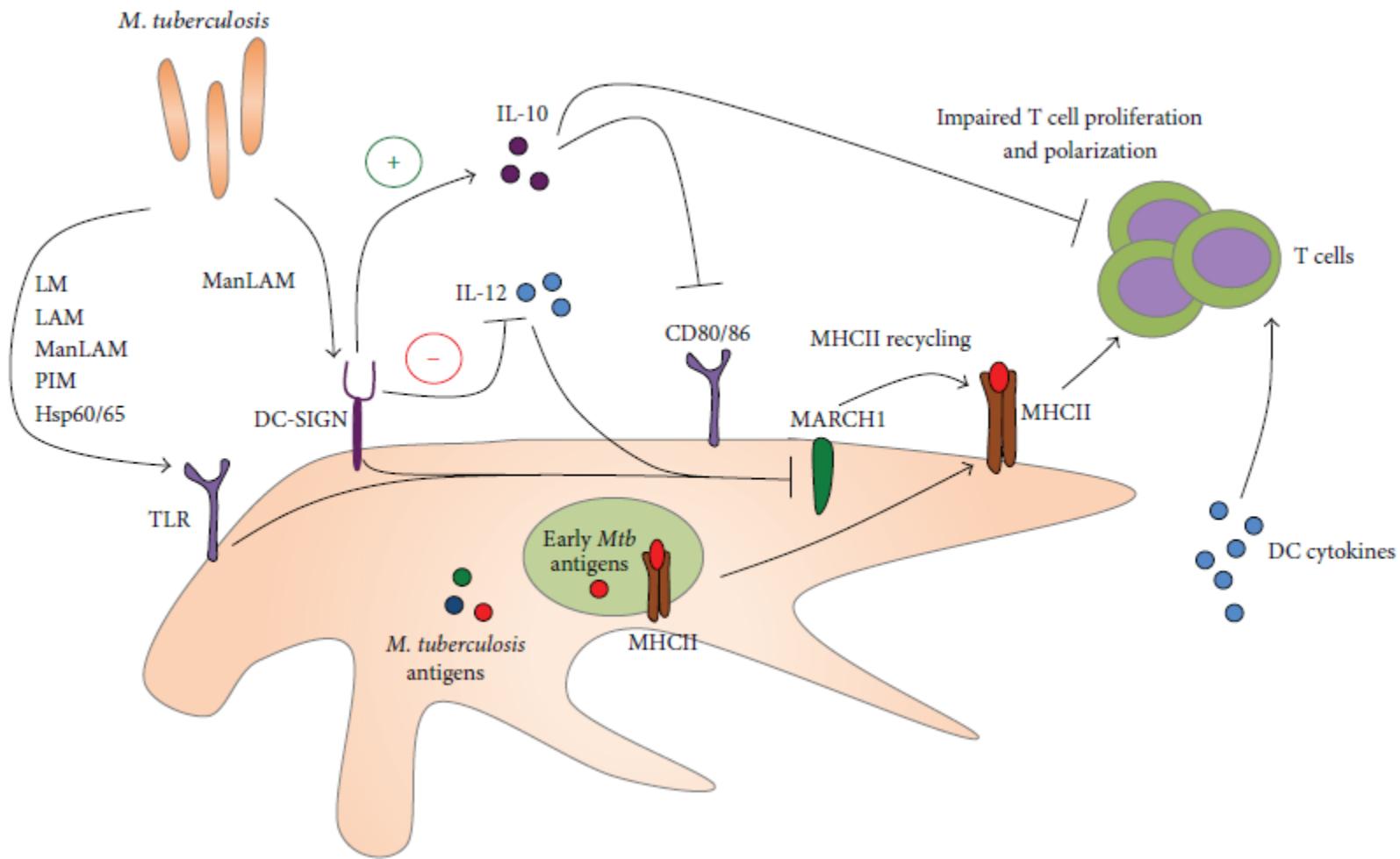
Sia, JIR 2015



- Eléments majeurs de l'immunité innée dans le liquide alvéolaire du patient atteint de TB
- Production d'enzymes et peptides antimicrobiens
 - Effet bactériostatique, apoptose des macrophages infectés

Cellules dendritiques

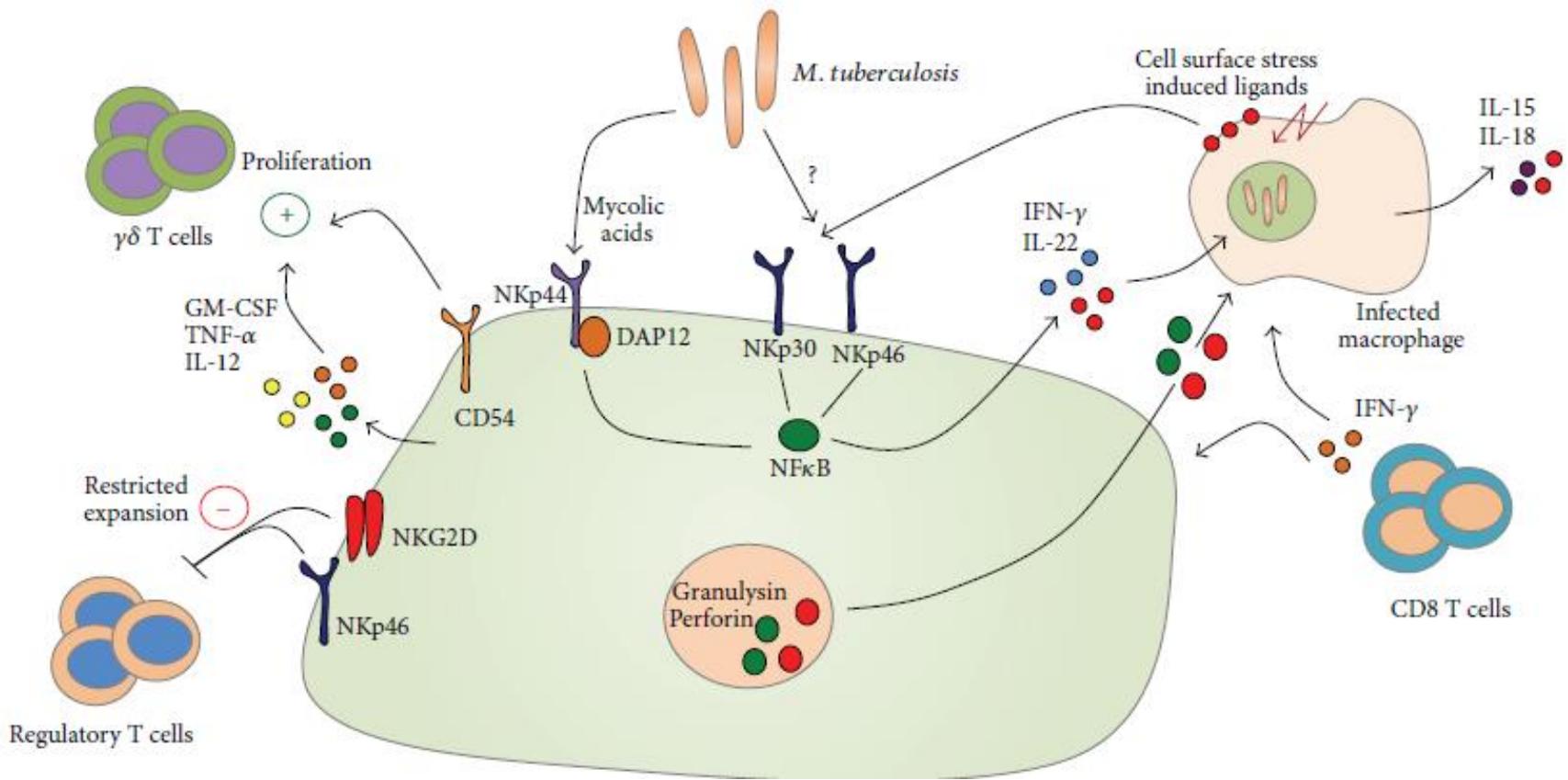
Sia, JIR 2015



- Reconnaissent de nb composants de Mtb via les récepteurs (TLR)
- Rôle des CD : 1ères cellules présentatrices d'Ag au MHCII : activation et différenciation des LyT

Cellules NK (Natural killer)

Sia, JIR 2015



- Rôle des NK : rôle précoce au cours de l'infection, non-CMH restreint
- Acides mycoliques de Mtb directement reconnus
- Production de médiateurs solubles (GM-CSF, IL12, TNF α , IFN γ , IL22)
 - Activation des LyT $\gamma\delta$, LyT spé. d'Ag, macrophages infectés (limitation réplication de Mtb)
- Activité cytotoxique directe sur le MP infecté par la production de facteurs antimicrobiens

Pathogénie

➤ Liée à l'hôte

- ❖ Phagocytose de *M. tuberculosis*
- ❖ Réponse immune non spécifique
- ❖ Réponse inflammatoire
 - Cytokines et chemokines
 - Développement du granulome
- ❖ Mécanismes entraînant la mort bacillaire
- ❖ Réponse immune spécifique

➤ Liée au bacille tuberculeux

Cytokines et granulome

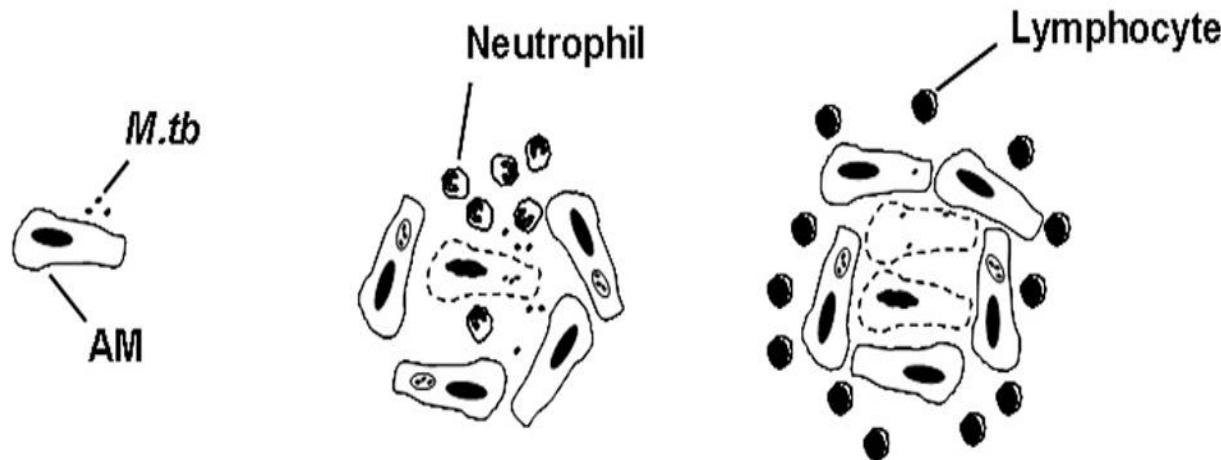
- Libération de cytokines inflammatoires
 - ❖ IL12: déclenche la réponse cellulaire T helper 1
 - ❖ IFN γ et TNF α :
 - induction du granulome
 - recrutement des lymphocytes
- Libération de cytokines anti inflammatoires
- Granulome :
 - ❖ Diminution de la charge bactérienne
 - ❖ Survie à long terme chez l'hôte

Développement du granulome

Sujet immunocompétent

Alveolar macrophage
infection

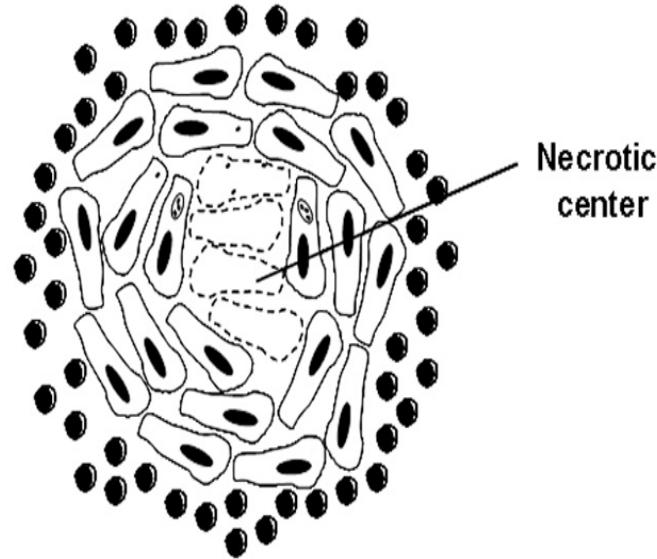
Granuloma Initiation
M.tb replication



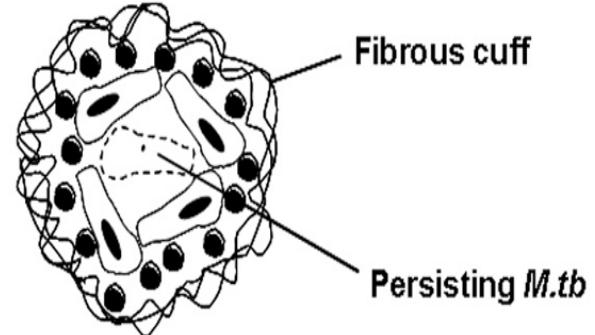
- Internalisation des bacilles par les macrophages alvéolaires
- Stade précoce : granulome entouré d'une couronne de lymphocytes

Granulome constitué : sujet immunocompétent

Granuloma-*M.tb* control
M.tb persistence (high bacterial load)



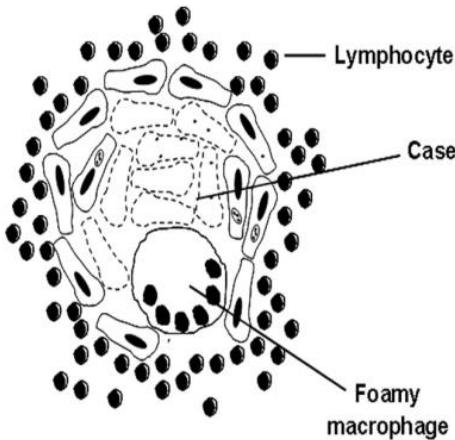
Non-caseating granuloma-Inflammation resolution
M.tb persistence (low bacterial load)



- Couronne de macrophages activés, LT CD4+/CD8+
 - Empêche la dissémination de Mtb (charge bacillaire élevée)
- Noyau central nécrotique (MA infectés et C. épithélioïdes)
- Granulome petit et compact, fibrose (charge bacillaire faible)
- Réponse Th1 : production d'IFN γ essentiel à la formation du granulome

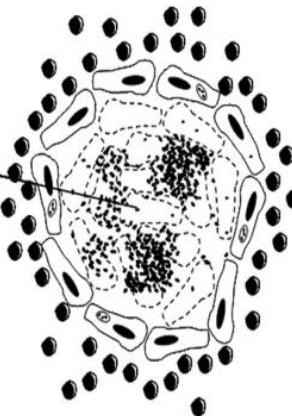
Granulome constitué : sujet immunodéprimé

Granuloma-macrophage fusion
M.tb persistence (high bacterial load)

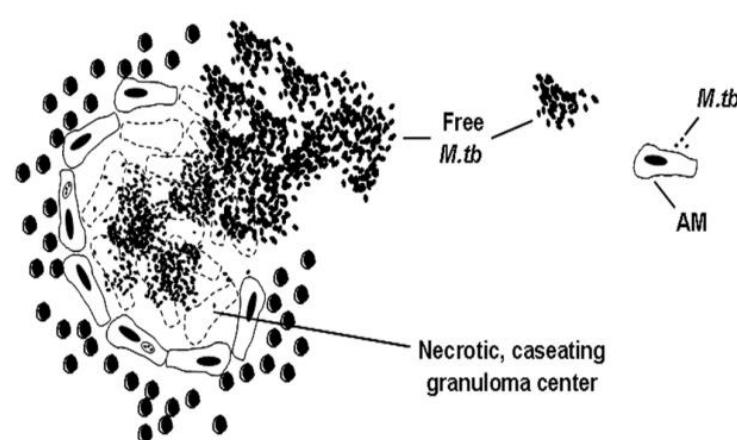


d lymphocytes/Activation of inflammation mediators

Caseating granuloma-Inflammation
M.tb persistence (high bacterial load)



Necrotic granuloma-Inflammation
Free *M.tb* into airways (high bacterial load)

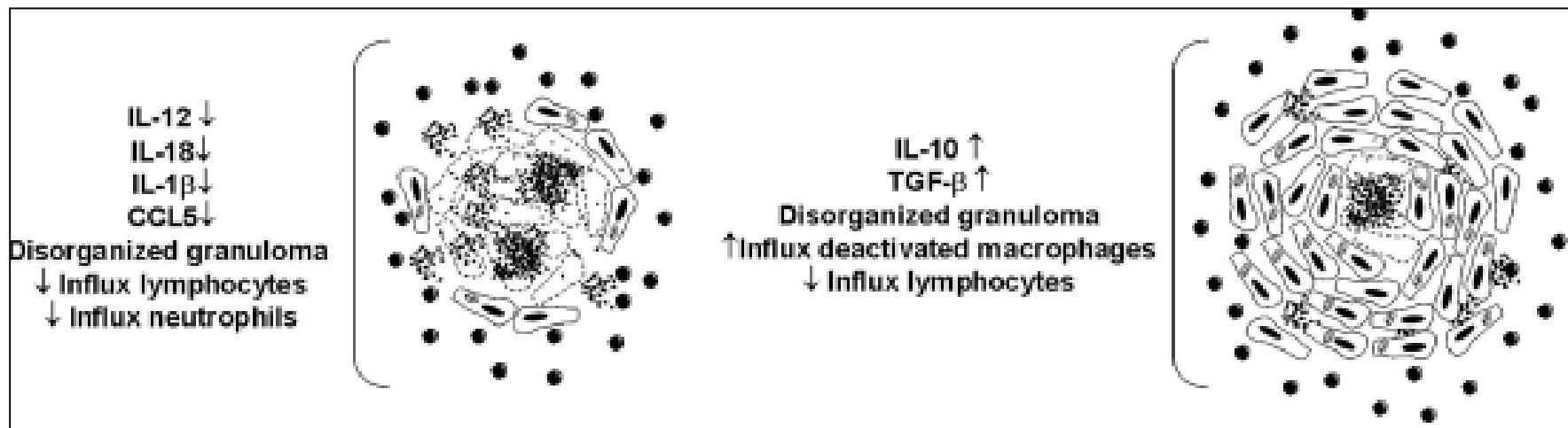
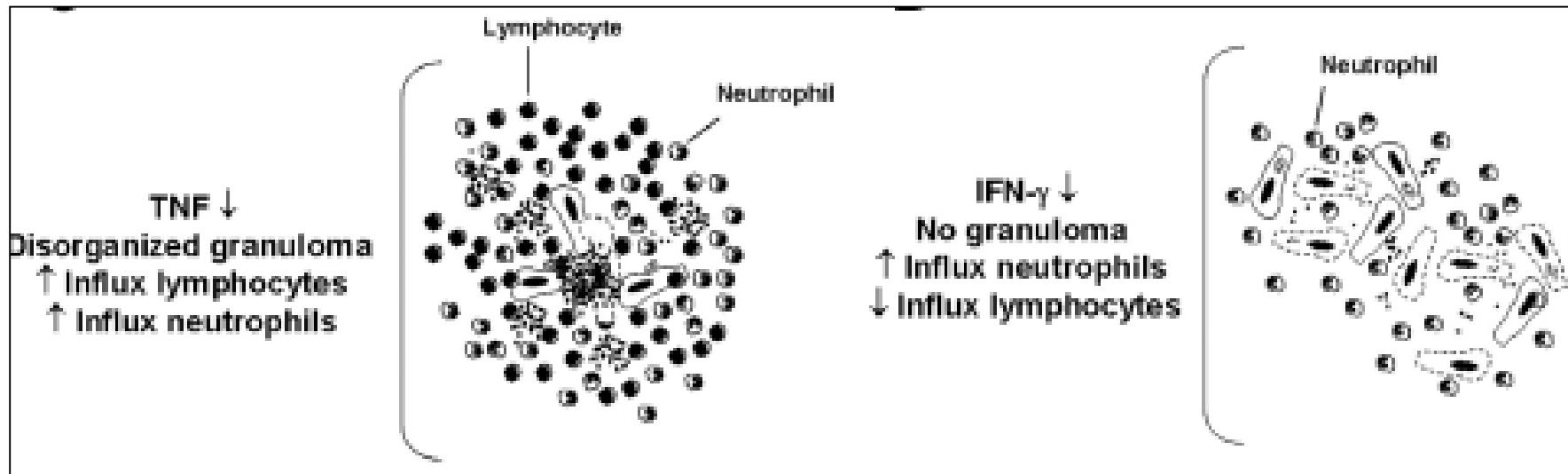


Tissue destruction/Pulmonary diseases

- Granulome riche en MA, mais peu de LyT en périphérie
- Nécrose caséeuse liquide avec dissémination tissulaire et excrétion de nombreux bacilles dans les voies aériennes
- Réponse Th1 insuffisante pour éliminer Mtb

Développement du granulome

En l'absence des principales cytokines



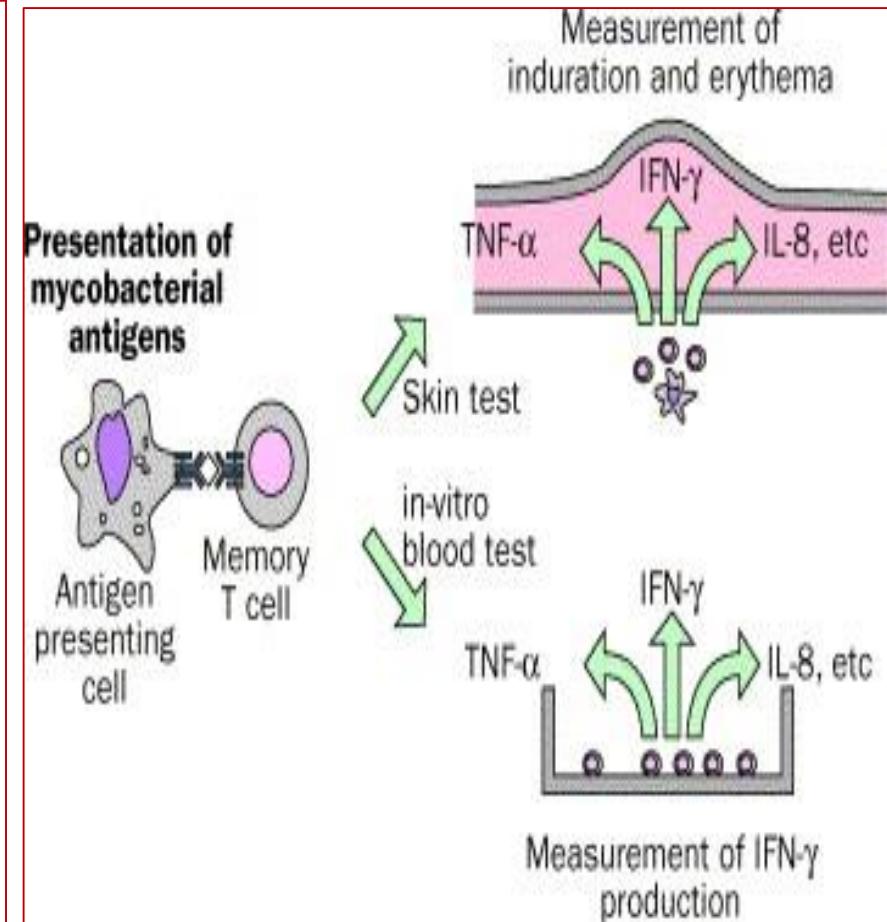
Défaut complet du récepteur de l'IFN γ

Réponse à l'IFN δ	Production d'IFN δ	Infection par le BCG			MNT mycobactéries atypiques	
		sévérité	granulomes	survenue	Age	Espèces
-	+++	+++	-	+	précoce	<i>M avium</i> <i>M chelonae</i> <i>M kansasi</i> <i>M fortuitum</i>

Prédisposition aux mycobactérioses

Mesures directe et indirecte de la production d'IFN γ

- Test in-vivo = IDR à la tuberculine
 - ❖ Antigènes injectés par l'IDR
 - ❖ Réaction inflammatoire
 - ❖ Production d'IFN γ , TNF α
 - ❖ Mesure d'une induration
- Tests in-vitro = IGRA
 - ❖ Stimulation des lymphocytes sanguins dans un tube
 - ❖ Mesure de l'IFN γ



Principe des tests IGRA (Interferon- γ Release Assays)

Quantiféron TB gold™ plus

- Technique immuno-enzymatique de type ELISA
- Réalisée sur sang total
- Mise en contact des LT avec les substrats antigéniques
- Mesure de la quantité d'IFN γ produite dans les surnageants

T-SPOT.TB™

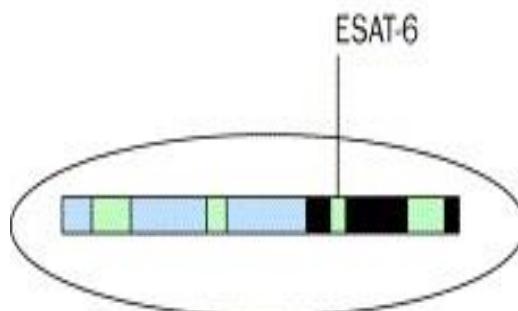
- Technique immuno-enzymatique de type ELISPOT
- Réalisée sur sang périphérique (lymphocytes++)
- Séparation et comptage des cellules
- Standardiser le nombre de cellules mises en présence des Ag

Principe du test Quantiféron

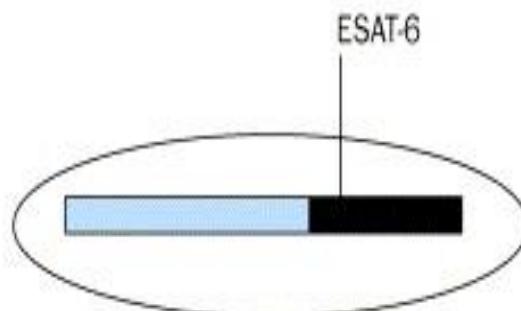
➤ Antigènes d'une région unique du génome

- ❖ Cibles majeures de la réponse immune (réponse cellulaire T, synthèse d'IFN- γ)
- ❖ ESAT-6 : région de différence 1 (RD1)
 - Présent dans le complexe tuberculosis, mais pas chez *M. bovis BCG*
 - Vaccinés : réaction IDR positive avec test IGRA négatif

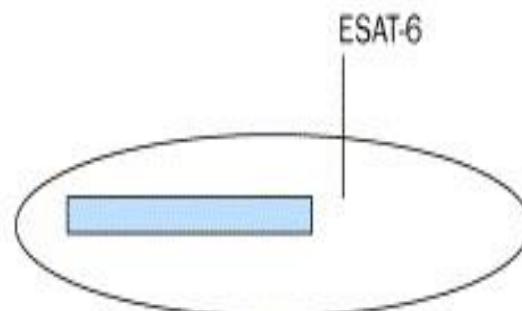
- Common mycobacterial genes
- Tuberculosis complex-specific genes
- Deleted region



M bovis BCG



M tuberculosis



M avium

Dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL) : recommandations HSCP 2019

- Non recommandés dans le diagnostic de la tub maladie sauf tub extra pulmonaire et chez l'enfant (diagnostic difficile)
- Enquête autour d'un cas surtout chez :
 - Enfants/adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans
 - Migrants âgés de moins de 18 ans
- Soignants et étudiants en santé (IDR ou IGRA)
- Tous les patients VIH-positif débutant un traitement antirétroviral
- Tous les patients avant la mise sous traitement par anti-TNF α
- Personnes candidates à une greffe d'organe (IGRA ou IDR)
- Patients avec insuffisance rénale avancée et/ou dialysés

Mutation du récepteur de l'IL12

Réponse à l'IFN δ	Production d'IFN δ	Infection par le BCG			Infection par MNT	Infection par TUB
		sévérité	granulomes	survenue	Espèces	
+++	+/-	+/-	+ (retardés)	+	<i>M avium</i> <i>M fortuitum</i>	Péritonite

Prédisposition aux mycobactérioses

Susceptibilité de l'hôte aux infections à MNT

	Inheritance	Disease onset	BCG infection	Systemic salmonella infection	Other possible infections	Granuloma formation	Response to antimicrobial therapy	Indication for immunotherapy	Prognosis
Early onset									
IFNGR1/R2 Complete ^{16,24,26,30,31}	AR	Infancy/early childhood	Yes	Yes	Listeriosis, herpes virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus infections, tuberculosis	No	Very poor	No 50% DC <10 ans	Poor
Partial ³⁻³⁹	AR	Late childhood	Yes	Yes	Tuberculosis	No report	Favourable	Variable	Good
Partial ^{26,49-52}	AD	Late childhood/adolescence	Yes	Yes	Histoplasmosis, tuberculosis	Yes	Favourable	Yes	Good
IL12B ^{43,44}	AR	Infancy/early childhood	Yes (97%)	Yes (25%)	CMC, disseminated tuberculosis, nocardia, Klebsiella spp infection	Yes	Favourable	Yes 30% DC	Fair
IL12RB1 ⁴⁵⁻⁴⁸	AR	Early childhood	Yes (76%)	Yes (43%)	Tuberculosis, CMC (24%), Klebsiella spp infection	Yes	Favourable	Yes	Fair

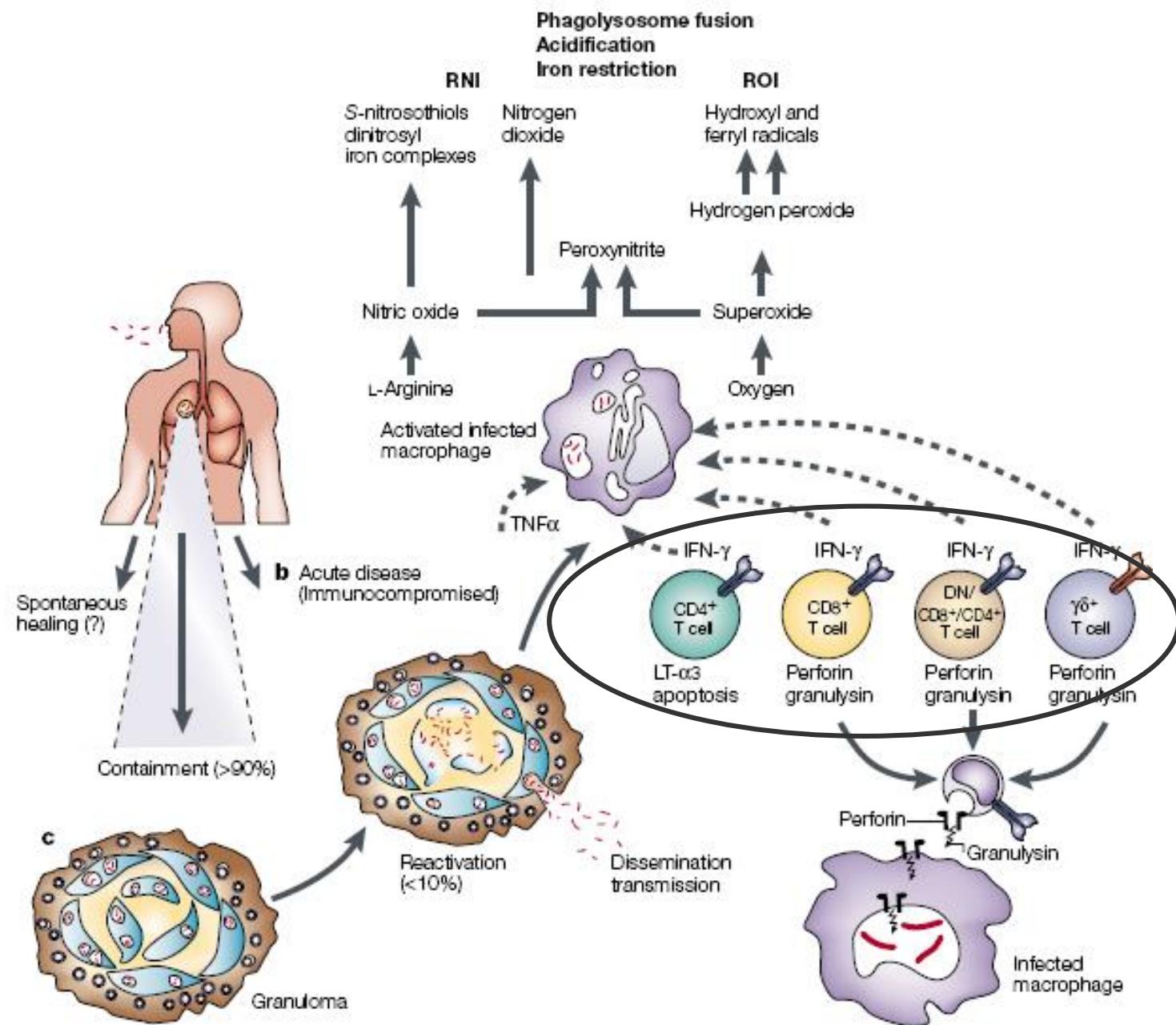
Production de chimiokines IL8/MCP-1/RANTES

- Cytokines chimiotactiques
- Après la phagocytose de *M. tuberculosis*
- Produites par les macrophages activés
- Recrutement des cellules inflammatoires
 - ❖ Polynucléaires, LT, monocytes
- Essentielles à la formation de granulomes

Pathogénie

- Liée à l'hôte
 - ❖ Phagocytose de *M. tuberculosis*
 - ❖ Réponse immune non spécifique
 - ❖ Réponse inflammatoire
 - Cytokines et chemokines
 - Développement du granulome
 - ❖ Réponse immune spécifique
 - ❖ Mécanismes entraînant la mort bacillaire
- Liée au bacille tuberculeux

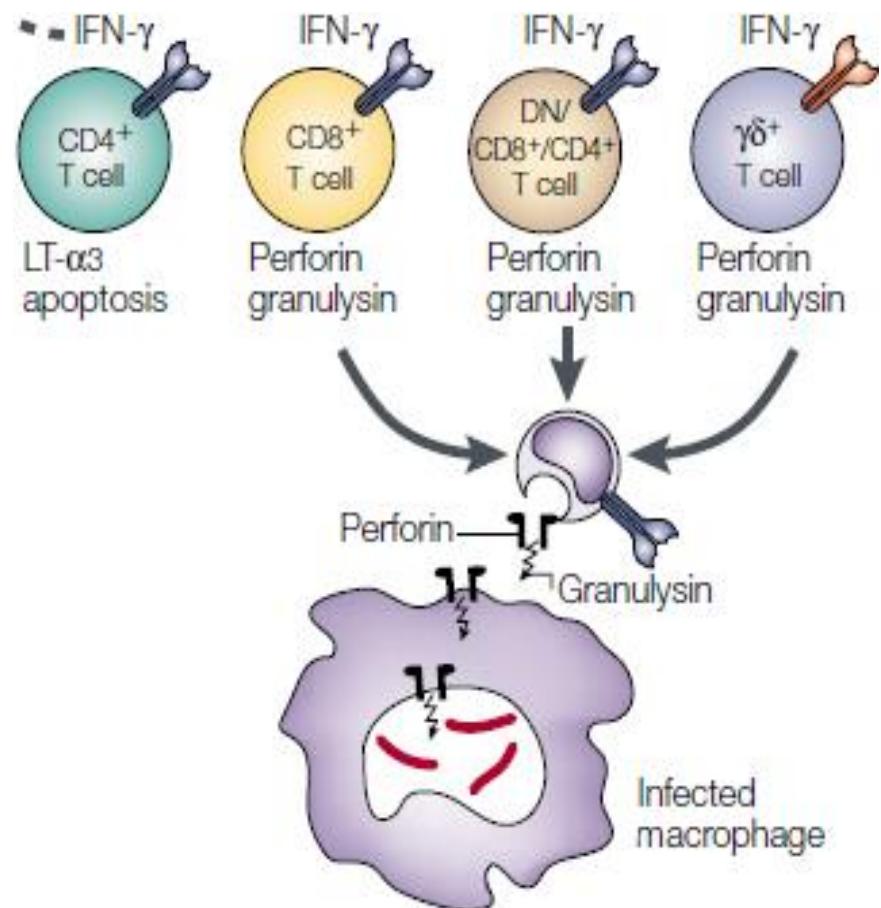
Rôle des cellules T dans la tuberculose



La réponse cellulaire T à *M. tuberculosis*

Cellules T

- ❖ CD4+ : T helper type I
 - Production d'IFN γ
 - Recrutement cellulaire
- ❖ CD8+/CD8+CD4+/T γ δ
 - Rôle majeur de cytolysé
 - Facteurs anti-microbiens
 - Perforine/granulysine:
 - Lyse directe de *Mtb*
 - Apoptose des macrophages infectés



S Kaufmann, Nature Reviews, 2001

Pathogénie

➤ Liée à l'hôte

- ❖ Phagocytose de *M. tuberculosis*
- ❖ Réponse immune non spécifique
- ❖ Réponse inflammatoire
 - Cytokines et chemokines
 - Développement du granulome
- ❖ Réponse immune spécifique
- ❖ **Mécanismes entraînant la mort bacillaire**

➤ Liée au bacille tuberculeux

Mécanismes essentiels entraînant la mort bacillaire

- Le macrophage activé ($\text{TNF}\alpha$ / $\text{IFN}\gamma$)
- Les dérivés d'oxygène (ions superoxyde..)
- Apoptose des cellules infectées
- Cellules T cytotoxiques et cellules NK

Pathogénie

- Liée à l'hôte
 - ❖ Phagocytose de *M. tuberculosis*
 - ❖ Réponse immune non spécifique
 - ❖ Réponse inflammatoire
 - Cytokines et chemokines
 - Développement du granulome
 - ❖ Mécanismes entraînant la mort bacillaire
 - ❖ Réponse immune spécifique
- Liée au bacille tuberculeux

Pathogénie liée au bacille tuberculeux

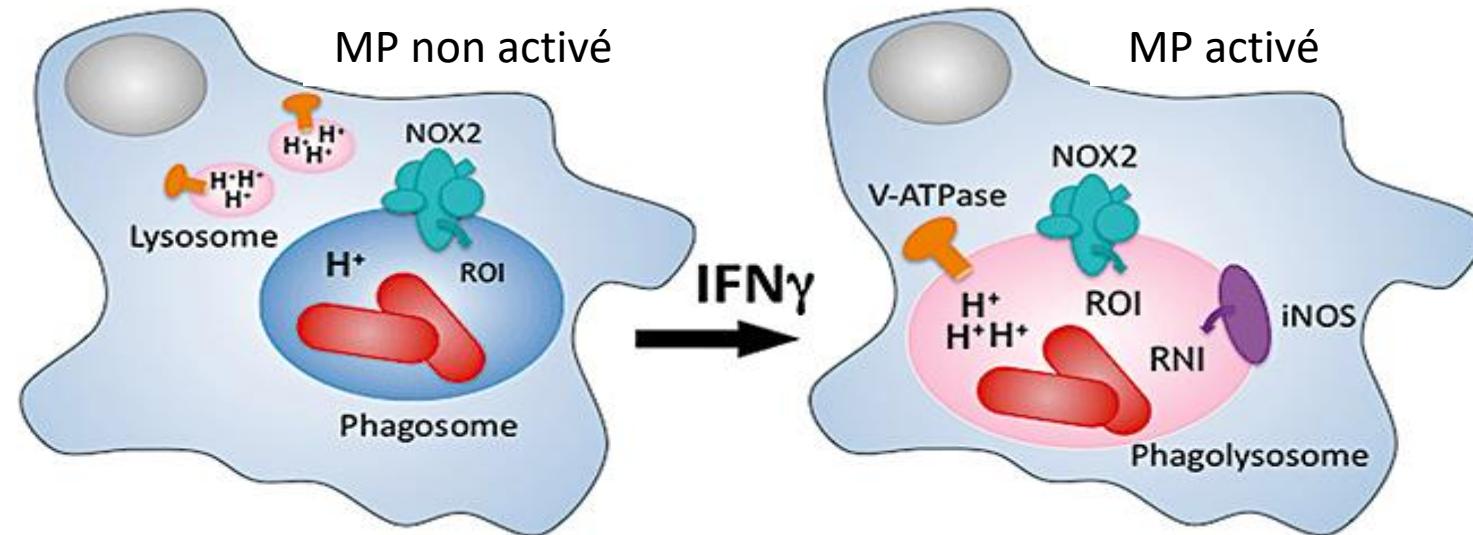
➤ Enveloppe

- ❖ A l'interface bactérie-hôte
- ❖ Protéines, lipides et carbohydrates
- ❖ Adhésion et phagocytose par les macrophages

➤ Stratégie de survie dans le macrophage

- ❖ Défense contre le stress de l'hôte

Stratégies de survie de Mtb dans le macrophage



- Inhibition fusion phagosome-lysosome
- Mtb dans le phagosome peu acide
- Mtb exposé aux dérivés de l'O₂ (ROI)

- Activation par l'IFNγ
 - Phagolysosome
- Mtb exposé aux
 - Protons des lysosomes
 - Dérivés nitrés (RNI)

Comment survit Mtb dans le phagolysosome acide et nitro-oxidatif du macrophage activé ?

Moyens de défense de Mtb

Chez l'hôte, stress oxydatif de la respiration aérobie

- ❖ Dérivés nitrés et de l'O₂ (ROI/RNI) →
 - ❖ Catalase-peroxidase (*katG*)
Décompose H₂O₂ (H₂O/O₂)
MtbΔkatG: virulence atténuée
 - ❖ Superoxide dismutase (*sod*)
Anions superoxyde → H₂O₂
MtbΔsod: virulence atténuée
- ❖ Acidification du phagosome →
 - ❖ Protéine de membrane OmpATb
Fermeture à pH acide
- ❖ Oxydation des protéines →
 - Méthionine
 - ❖ Méthionine sulfoxide reductase
- ❖ Altération de l'ADN →
 - ❖ Enzyme uvrB de réparation

Modèles d'étude expérimentaux

➤ Modèles animaux:

- ❖ tous les stades de la maladie

➤ Modèles in vitro d'induction de granulomes:

- ❖ stade précoce (15 premiers jours)

Modèles animaux

La souris

- Le plus souvent utilisé
- Facile, peu coûteux
- Souris consanguines
- Tuberculose
 - ❖ Absence de granulomes
 - ❖ N'entraîne pas le décès
 - ❖ Etude de l'infection chronique

Le cobaye/lapin

- Tuberculose proche de la forme humaine
- Granulomes avec cellules géantes
- Formation de caséum
- Décès habituel: 2/3 mois
- Mais coût important

Le poisson: modèle alternatif d'infection

- Infection à *Mycobacterium marinum*
 - ❖ Mycobactérie à croissance rapide
 - ❖ Temps de génération 4H à 30°C
 - ❖ Génome proche de *M. tuberculosis*
- Pléïotropisme: > 150 espèces

Modèles d'étude expérimentaux

- Modèles animaux:
 - ❖ tous les stades de la maladie
- Modèles *in vitro* d'induction de granulomes:
 - ❖ stade précoce (15 premiers jours)

Modèle in vitro d'induction de granulomes

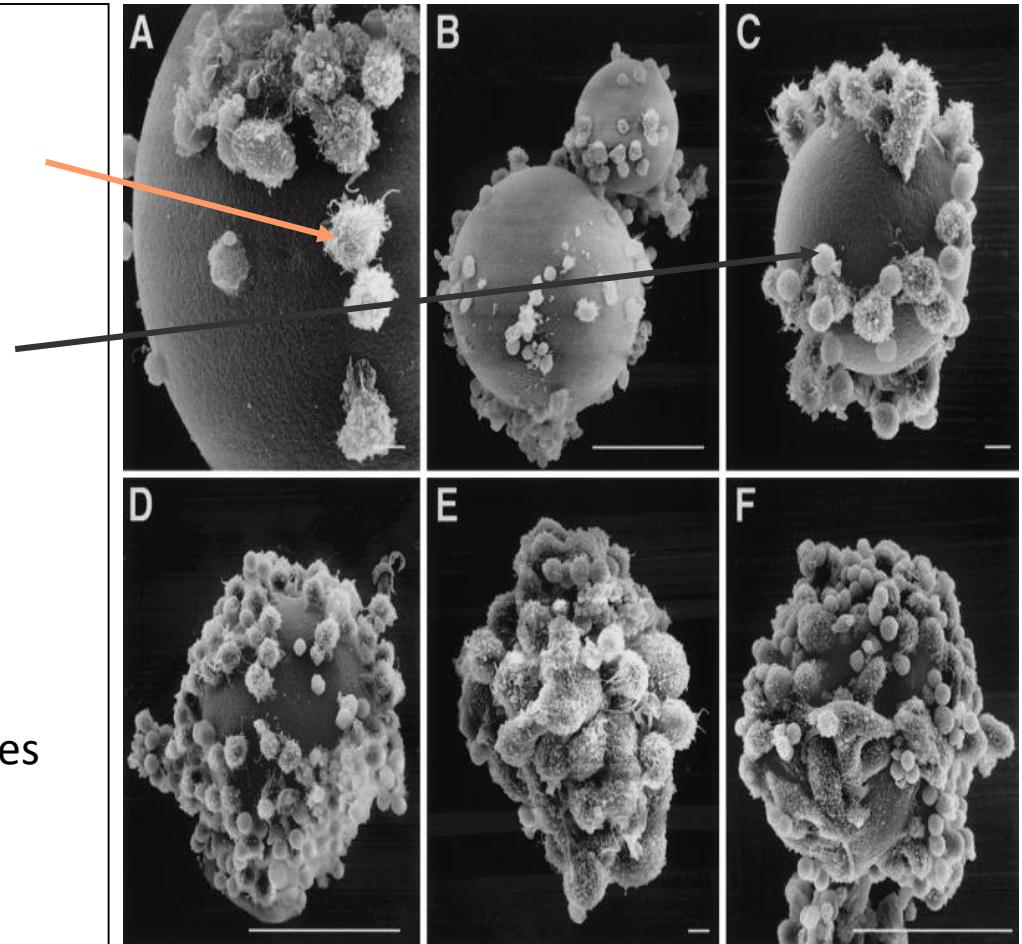
- Billes de sépharose coatées avec du PPD
 - ❖ Protéines purifiées de *M. tuberculosis*
- Isolement de PBMC (cellules mononucléées du sang circulant) d'un donneur sain
- Incubation PBMC avec billes+PPD
- Recrutement cellulaire observé au microscope

M.P. Puissegur, F. Altare et al., Cellular Microbiology, 2004

Induction de granulomes

❖ Dès J1 à J4 (A-B-C)

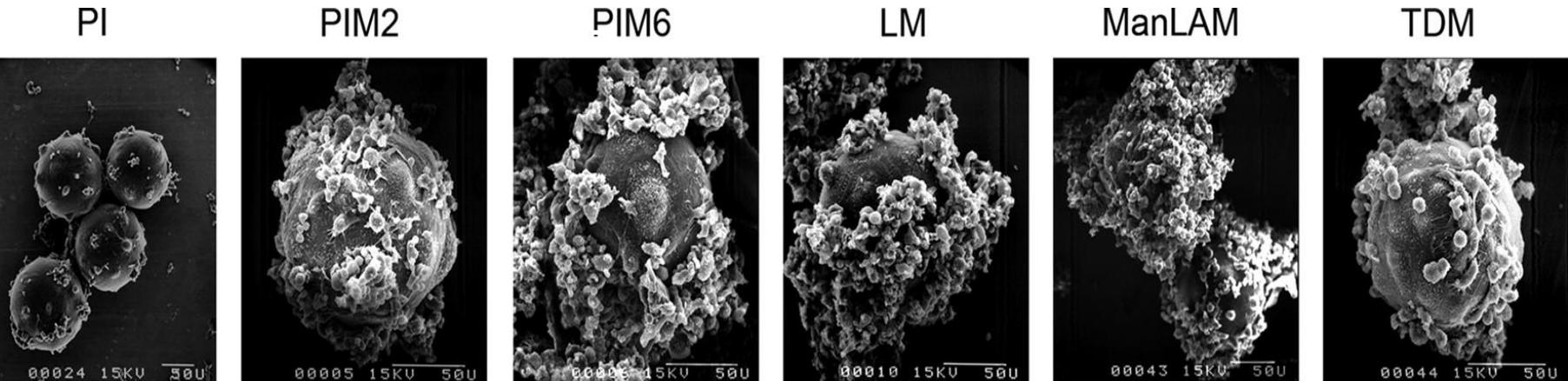
- Formation d'1 monocouche
 - Recrutement monocytes
 - Recouvrent la bille
- Recrutement lymphocytes (petites cellules rondes)
 - Se lient aux monocytes



❖ De J5 à J8

- Couches multiples
 - Macrophages/lymphocytes
- Formation de pseudopodes
 - granulome physiologique

Rôle des lipoglycanes dans la formation des granulomes



- Extraction de lipoglycane de *M. tuberculosis*
- Billes de polystyrène coatées avec PIMs, LM, LAM
- Recrutement cellulaire significatif induits par : PIMs, LM, LAM
- Capacité équivalente quelque soit le glycolipide
- PI et TDM: témoins négatif et positif respectifs

TROIS ENTITES PRINCIPALES

- Complexe *tuberculosis*
- *Mycobacterium leprae*
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

Historique de la lèpre

- 600 av JC
- Momies égyptiennes
- Phéniciens, Romains et Barbares en Europe
- Forte endémie pendant les croisades
 - ❖ XII au XIV siècles, ladrerie et ladreries
- Fléau marqué par la stigmatisation et l'exclusion
- 1873, découverte du bacille par Hansen
- 2013 : comparaison de génomes
 - ancêtre commun à *M. tuberculosis* antérieur à 4000 ans

Situation de la lèpre dans le monde

- L'une des 20 maladies tropicales négligées (socio-économiques++)
- Estimation OMS : 3/4 millions avec déficiences ou malformations visibles dues à la lèpre
- 202 256 nouveaux cas/100 000 hab en 2019 dans 118 pays
 - ❖ 83% de la prévalence mondiale
 - Inde/Népal/Brésil/Indonésie/Népal/RD Congo/Mozambique
 - ❖ Endémique dans de nombreux pays (Angola/Madagascar/Republique Centrafricaine/Tanzanie...)
- Prob des porteurs asymptomatiques+++ : élimination difficile
- Incapacités et exclusion sociale : stigmatisation, discrimination

Vers zéro lèpre

Stratégie mondiale de Lutte
contre la Lèpre (maladie de Hansen)
2021-2030



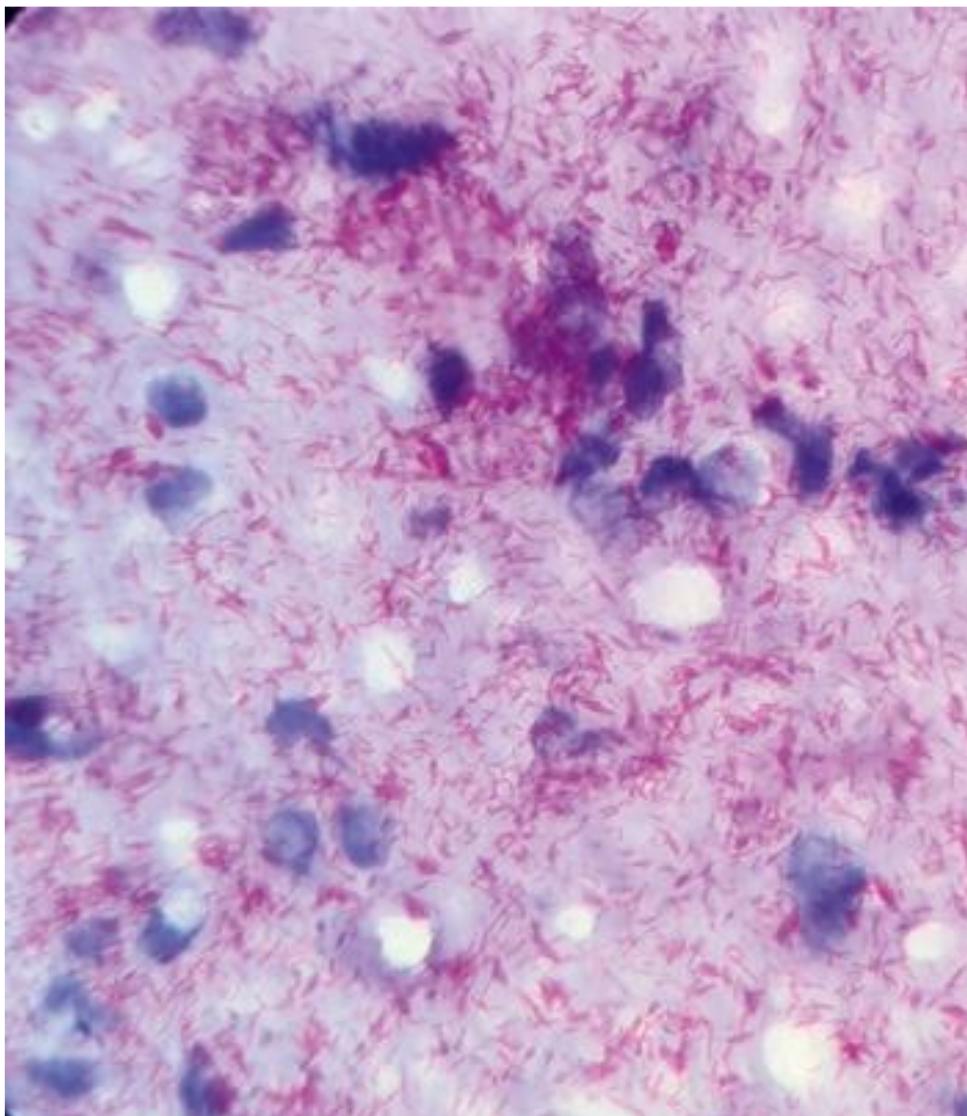
Priorités du dépistage

- Proportion de cas multibacillaires (MB)
 - ❖ Présence de cas avancés, reflet de l'ampleur de l'infection
- Pourcentage de lèpre parmi les enfants
 - ❖ Transmission persistante de l'infection dans la communauté
 - ❖ 9% du nombre total de nouveaux cas
 - ❖ ID2=incapacité degré 2=difformités visibles
- Nouveaux cas d'ID2: 10 816=2.1cas/100 000 ha=7%
 - ❖ 94 pays, 39% de femmes, 7,4% d'enfants (370 cas)
 - ❖ Capital de dépister précocement les cas

Présentation de *Mycobacterium leprae*

- Caractéristiques d'une mycobactérie
 - ❖ Critères taxonomiques identiques
 - ❖ Résistance naturelle aux antibiotiques
 - ❖ Polychimiothérapie nécessaire
- Pas de culture possible sur milieux spécifiques
- Modèles animaux particuliers
 - ❖ Tatou, coussinet plantaire de la souris
- Temps de croissance très long
 - ❖ 10-14 jours (*BK* : 20 heures, *E. coli* 20 min)

Bacilles de Hansen sur une biopsie musculaire



Réservoir et source d'infection

- La lèpre n'est pas très contagieuse
 - ❖ Contacts étroits et fréquents
 - ❖ Avec un sujet infecté et non traité
 - ❖ Transmise par des gouttelettes d'origine buccale ou nasale
 - ❖ Transmission possible par le lait maternel
- Sujet malade : principal réservoir
 - ❖ Formes multibacillaires : 10^9 BAAR/g de tissu
 - ❖ Formes paucibacillaires : $<10^6$ BAAR/g
- Période d'incubation très variable
 - ❖ 5 ans en moyenne
 - ❖ Possible jusqu'à 20 ans

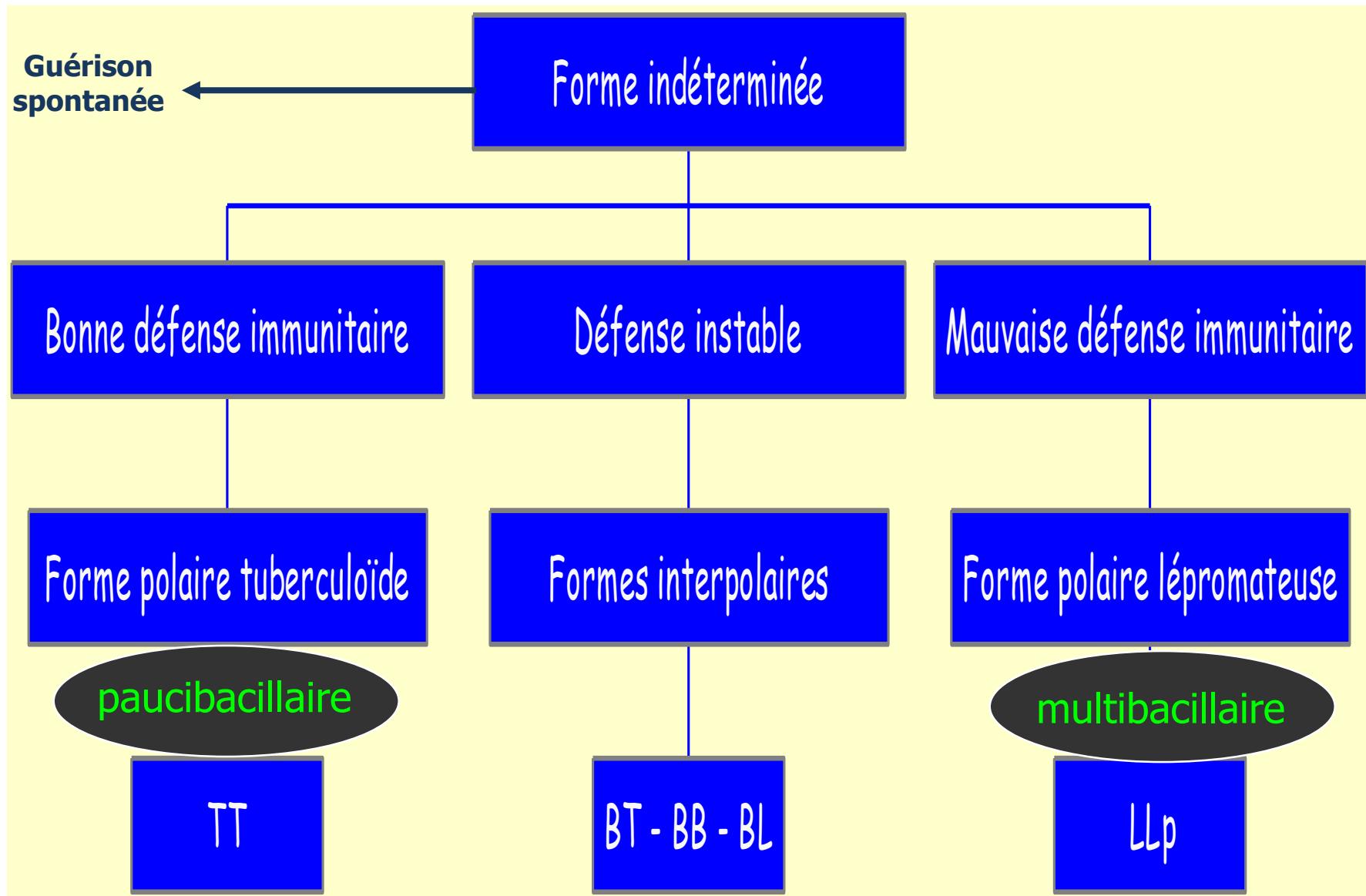
Symptomatologie clinique

- Présente un grand polymorphisme
- Signes cliniques les plus fréquents:
 - ❖ cutanés et neurologiques
 - ❖ Sans traitement : membres et yeux touchés
- Conditionnée par les modalités de la réponse immunitaire

Deux classifications principales

- OMS : pronostic clinique + degré d'infectiosité
 - ❖ Symptômes cliniques + bacilles à l'ED (lobe de l'oreille)
 - ❖ 1 à 5 lésions cutanées insensibles
 - Lèpre paucibacillaire
 - ❖ > 5 lésions cutanées insensibles
 - Lèpre multibacillaire
- Ridley-Jopling (US, National Hansen's Disease Program)
 - ❖ Corrélée à la réponse immune
 - ❖ Avantage : identifier les patients dits instables à risque de développer des formes lépromateuses

Immunogénétique de la lèpre



Réponses immunitaires dans la lèpre

- Pôle tuberculoïde TT : forte réponse cellulaire
 - ❖ Lésions infiltrées par lymphocytes T CD4+ (IFN γ)
 - ❖ Granulomes délimités : cellules épithélioïdes, cellules géantes
 - ❖ Production de cytokines, pas de production d'Acs
- Pôle lépromateux LL : pas d'immunité cellulaire spécifique
 - ❖ Prolifération bacillaire incontrôlée
 - ❖ Nombreuses lésions, infiltrées de la peau et des nerfs
 - ❖ Peu de CD4+ et CD8+, pas de granulome organisé
 - ❖ Titres élevés d'Acs
- Formes intermédiaires BT, BB, BL
 - ❖ Régression de BT à BL, lésions cutanées et nerveuses plus graves
 - ❖ Instables, évolution vers LL

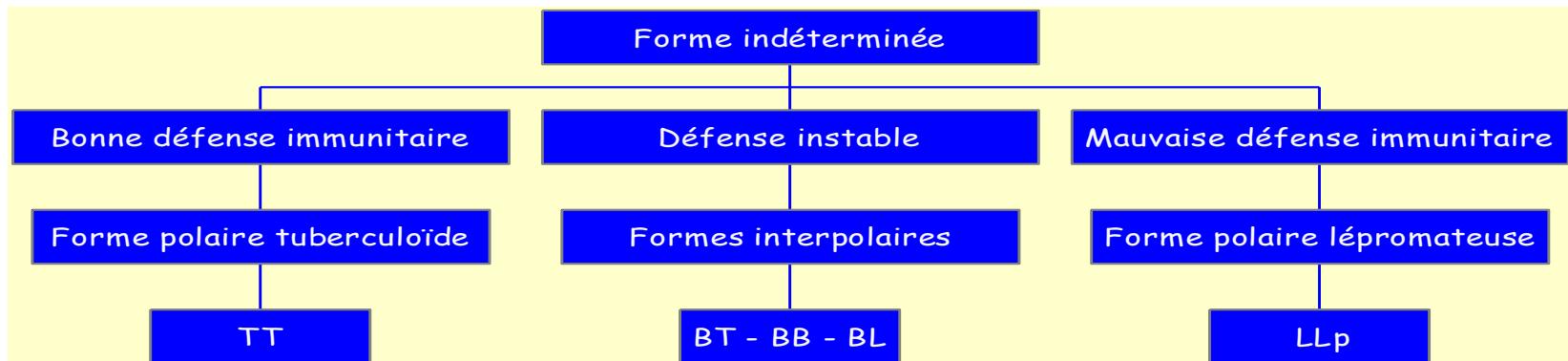
Réactions inflammatoires dites réponses lépreuses

- Survenue au cours du traitement ou après (corticoïdes)
- Réaction de type 1 ou réaction reverse
 - ❖ Chez des patients avec formes borderline (BT/BB/BL)
 - ❖ Hyper réactivité des LyT CD4 vis-à-vis des Ag bactériens
 - Infiltration de LyT avec production d'IFNy et de TNF α
 - œdème et infiltration douloureuse de la peau et des nerfs
- Réaction de type 2 ou érythème noueux lépreux (ENL)
 - ❖ Survient dans la lèpre lépromateuse LL multibacillaire
 - ❖ Réponse inflammatoire systémique due aux complexes immuns
 - Infiltration de polynucléaires neutrophiles
 - Activation du complément dans plusieurs organes
 - ❖ Concentrations élevées d'IL4 proinflammatoire et de TNF α
- Jusqu'à 50% des patients (peau, nerfs, yeux, membres)
 - ❖ Handicap, incapacités

Formes cliniques

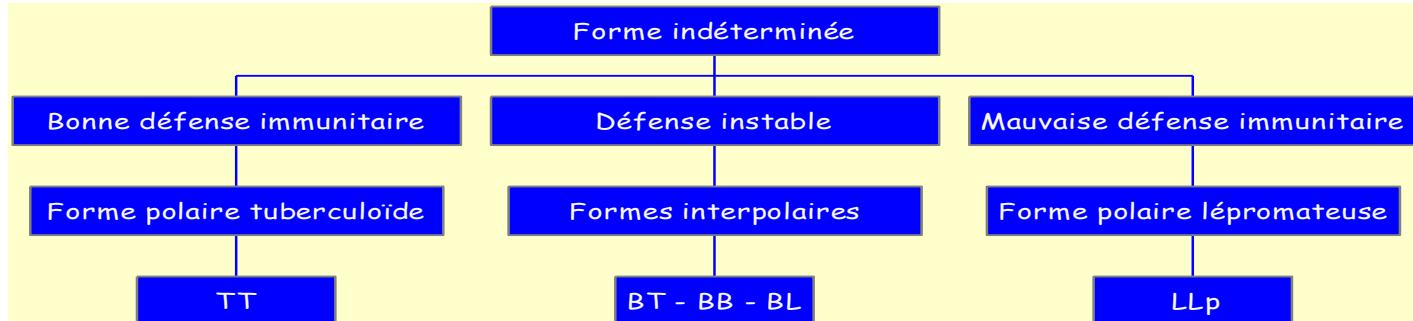
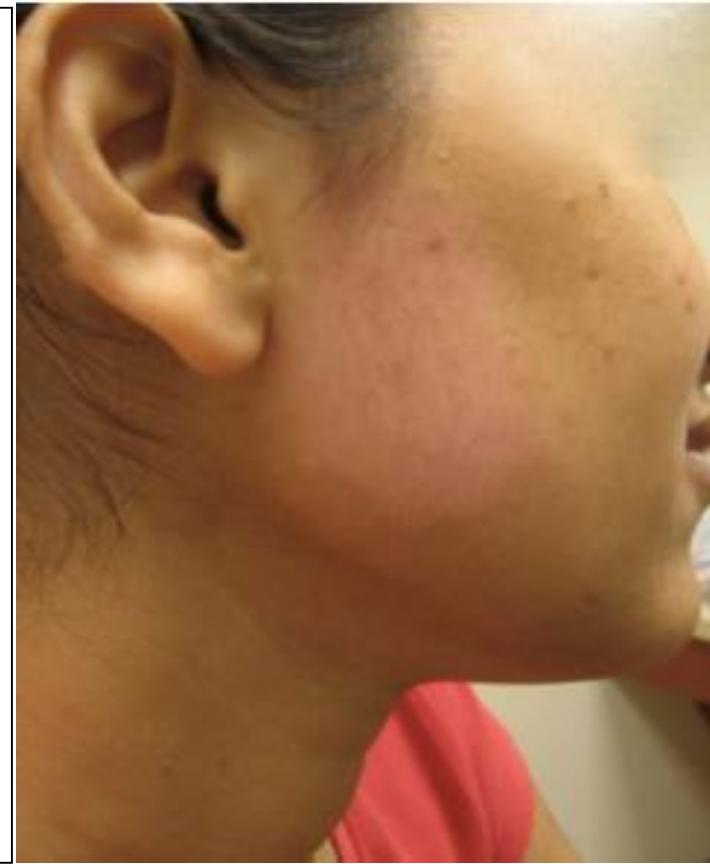
Forme indéterminée

- Permet un diagnostic précoce
- Lèpre cutanée
 - Lésion lisse, non prurigineuse récente avec hypo- ou anesthésie à la piqûre ou à la chaleur
 - tache unique dépigmentée ou rosée
- Pas d'atteinte neurologique (hors anesthésie)
- Diagnostic clinique uniquement
- Evolution : guérison spontanée/forme déterminée



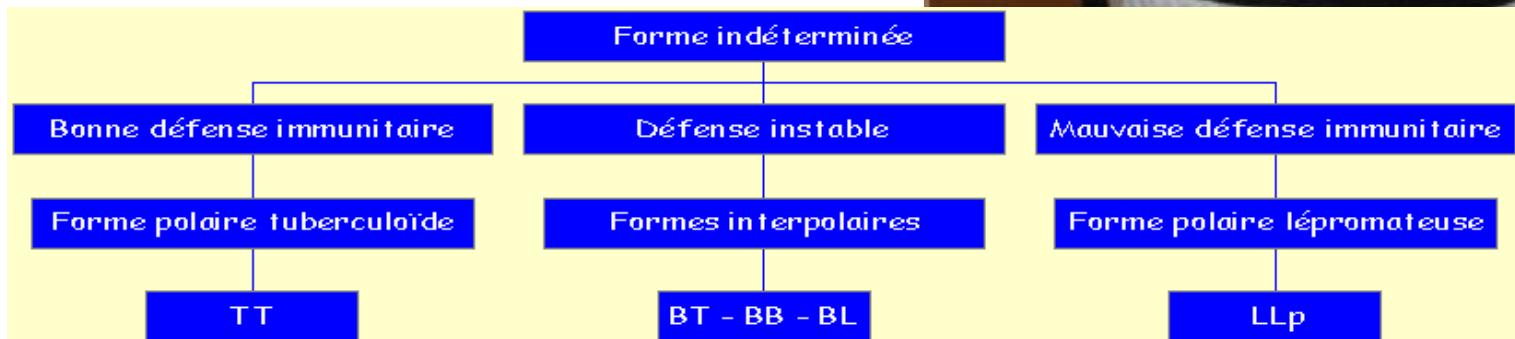
Forme tuberculoïde TT ou paucibacillaire

- Lésions maculaires,
 - Planes, bords nets, < 5, asymétriques
- Atteinte neurologique
 - Hypertrophie des troncs nerveux
 - Cubital, tibial postérieur, Sciatique poplité externe
 - Troubles sensitifs, moteurs (griffe cubitale)
 - Troubles trophiques
 - Panaris, maux perforants plantaires
 - Géodes osseuses, images de résorption osseuse
- Absence de BAARS
- Histologie : granulome tuberculoïde



Forme borderline tuberculoïde ou BT

- Lésions
 - Macules multiples : > 5
 - Polymorphes, limites moins tranchées
- Atteinte nerveuse fréquente, sévère, asymétrique
- Rares BAARS (mucus nasal, peau)
- Histologie : granulome tuberculoïde
 - Rares BAARS
- Dégradation vers la lèpre BL ou réaction reverse (RR)



Forme borderline borderline ou BB

- Forme rare, de passage
- Lésions annulaires
 - Bordures larges, infiltrées
- Rhinite
- Névrite hyperalgique
- Signes viscéraux
- BAARS (mucus nasal, peau)
- Granulome histiocytaire
- Très instable : réaction reverse



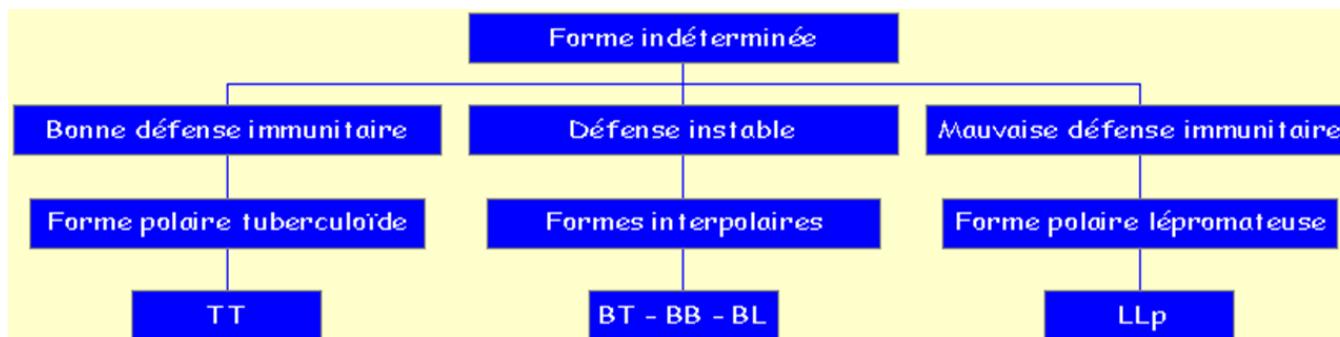
Forme borderline lépromateuse ou BL

- Macules ou papulonodules à type de lépromes
- Lésions muqueuses
- Atteinte neurologique bilatérale et symétrique
- Atteinte viscérale
- Nombreux BAARS
- Granulome histiocytaire
- Risque de réaction reverse



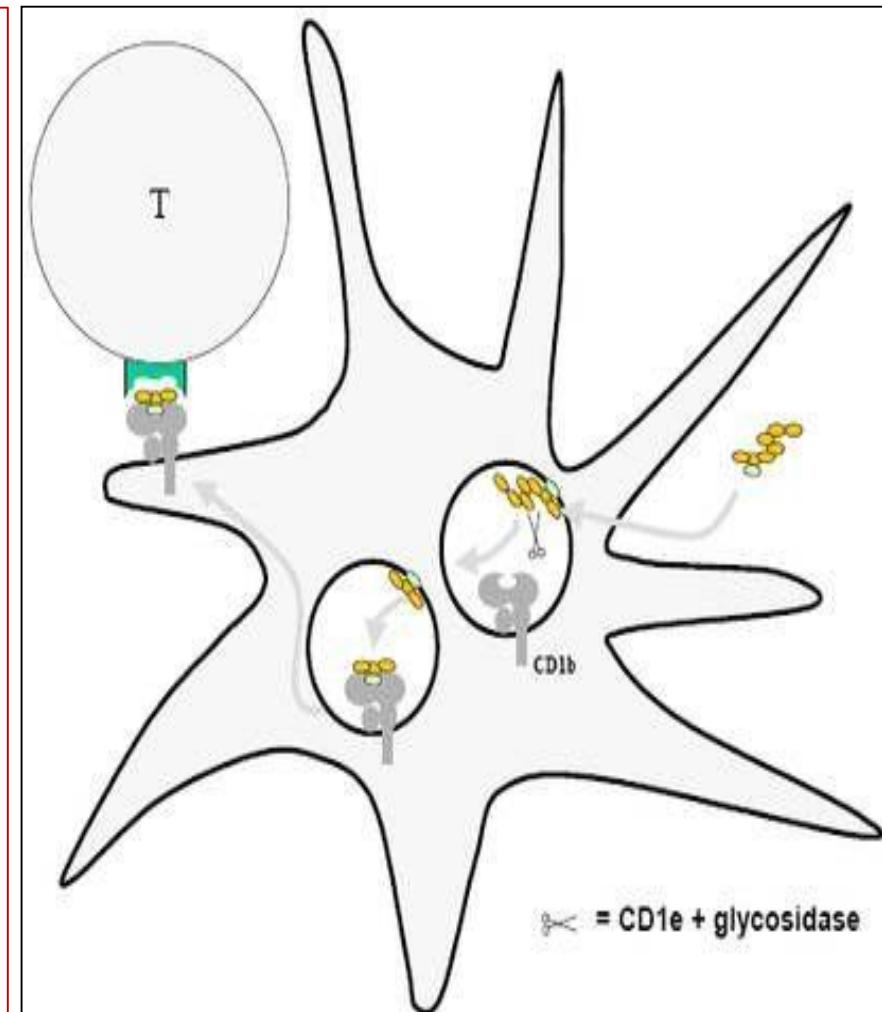
Forme de lèpre lépromateuse ou LL

- Maladie générale
 - Macules, lépromes
 - Rhinite, névrite lépreuse
 - Orchite, orchiépididymite
 - Atteintes oculaires/ORL
- Nombreux BAARS en « globi »
- Granulome histiocytaire
- Evolution non traitée mortelle
- Risque de rechutes

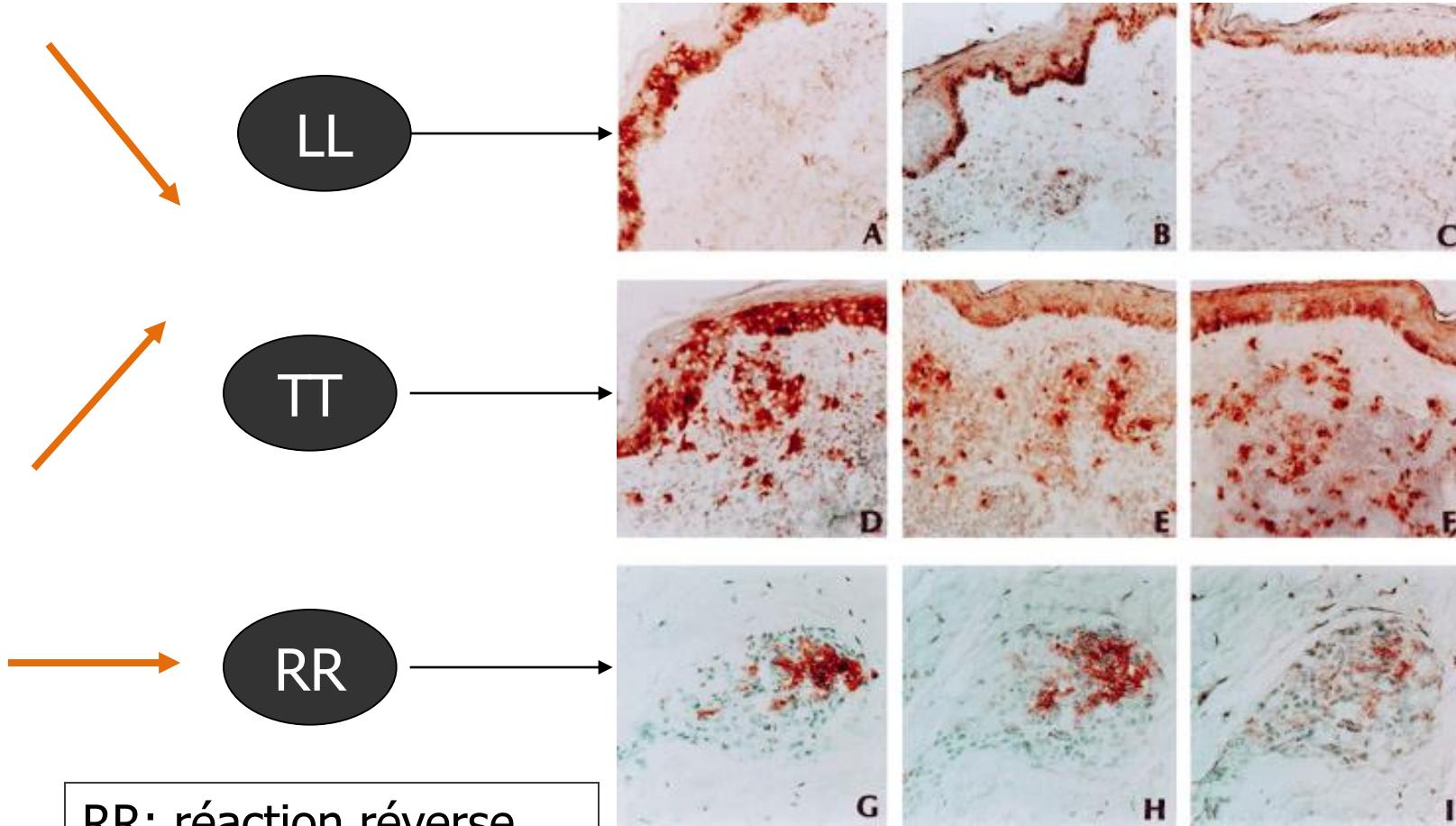


Mécanisme cellulaire en cause dans la lèpre

- Mécanismes identiques pour *M. tuberculosis* ou *M. leprae*
- Rôle majeur de l'immunité à médiation cellulaire
 - ❖ Implication des lymphocytes CD4+
- Autres LT activés:
 - ❖ LT cytolytiques: CD8+ /CD4-CD8-
- Particulier à *M. leprae* :
 - Rôle important des molécules **CD1**
 - ❖ CD1e, dans les lysosomes
 - Molécule spécifique de *M. leprae* : PGL-1 phénolglycolipide
 - immunomodulation



Expression des CD1 dans les lésions cutanées



RR: réaction réverse
forme instable

Physiopathologie de la névrite lépreuse

- *M. leprae* transporté des muqueuses au système nerveux périphérique
 - ❖ Libéré dans l'espace endoneural
 - ❖ Fixation à la membrane basale de l'axone
 - Récepteur spécifique: laminine 2
 - ❖ Internalisation de *M. leprae* dans les cellules de Schwann
- Destruction des fibres nerveuses
 - ❖ œdème, Fibrose endo et péri-neurale
 - ❖ Action des cytokines pro- et anti-inflammatoires
 - ❖ Action directe de *M. leprae* sur les cellules de Schwann

Susceptibilité génétique

- Génome de *M. leprae*: 3.2×10^6 pb (4.4×10^6 pb pour *MCT*)
- Évolution réductive
 - ❖ Perte de 2000 gènes fonctionnels
 - ❖ Sélection de gènes indispensables à la survie
- Gènes associés à une susceptibilité à la lèpre
 - ❖ PARK2/PACRG (6q25-q27) et NRAMP1 (2q35)
 - ❖ TAP1/TAP2 (présentation de l'Ag), VDR (récepteur de la VitD)
- Régulation génétique de la réponse immune
 - ❖ Polymorphisme du gène NOD2
 - ❖ Polymorphisme des Toll-like récepteurs (TLR1)

Traitemen^tt de la lèpre

- Polychimiothérapie :
 - ❖ Rifampicine, clofazimine et dapsone
 - Rares résistances à la dapsone
 - ❖ Paucibacillaire : durée 6 mois, multibacillaire : durée 12 mois
 - ❖ Efficacité sur l'élimination de *M. leprae*, mais pas sur les troubles neurologiques (aggravation possible sous traitement)
 - ❖ Pas de MDR comme avec la TB
- Plus de contagion dès la 1^{ère} dose (chaine de transmission interrompue)
- Corticothérapie (douleurs, inflammation, atteinte neuro)
- Guérison possible, mais séquelles neuro, trophiques

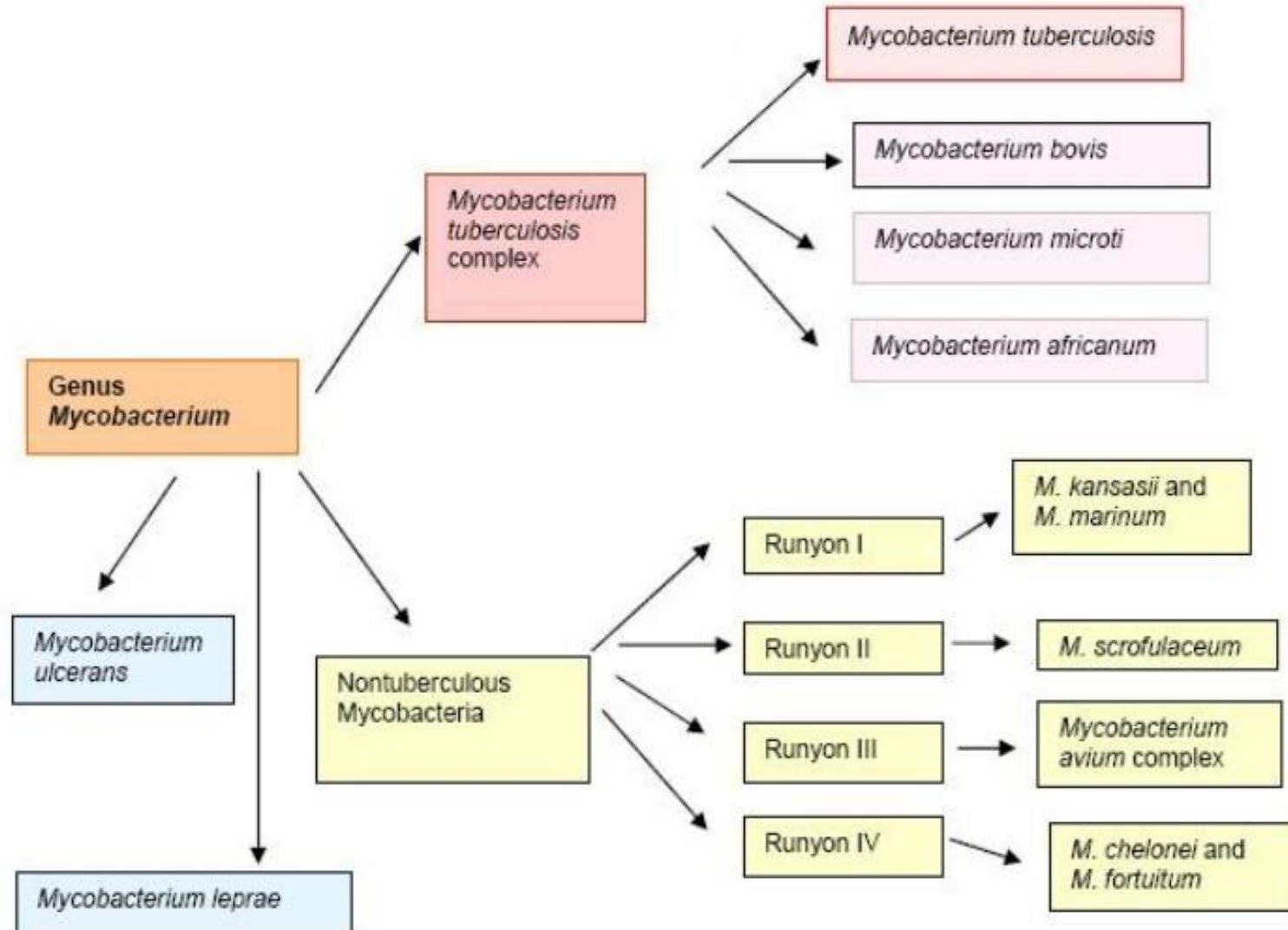
TROIS ENTITES PRINCIPALES

- Complexe *tuberculosis*
- *Mycobacterium leprae*
- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

Définitions

- BAARS : bacilles acido-alcoolo résistants
 - ❖ > 120 espèces connues
- Mycobactéries autres que celles du complexe *tuberculosis* et *M. leprae*
- Germes ubiquitaires : rencontrés dans l'environnement
 - ❖ Eau, terre, végétaux et animaux
- Résistants aux agents physiques et chimiques
- Germes opportunistes
 - ❖ Infections du sujet fragilisé ou terrain particulier
 - ❖ Difficulté d'interprétation des cultures positives

Classification des mycobactéries atypiques selon Runyon



Classification de Runyon selon des critères de croissance en milieu solide

- 4 groupes en fonction de deux critères
- La vitesse de croissance sur milieu solide
 - ❖ < 7 jours : croissance rapide
 - ❖ > 7 jours : croissance lente
- La pigmentation des colonies
 - ❖ Photochromogènes
 - ❖ Scotochromogènes
 - ❖ Non chromogènes



Diversité des présentations cliniques

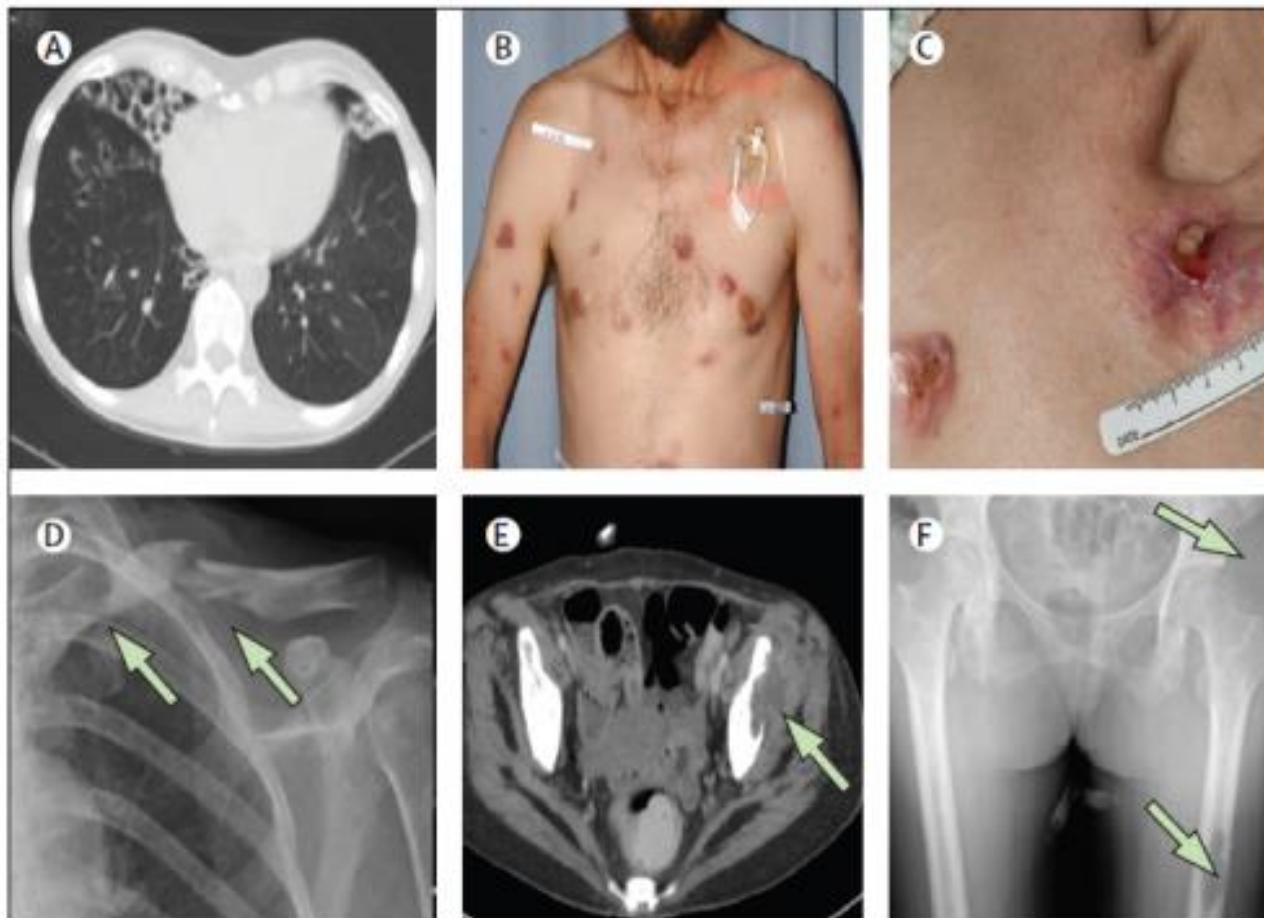


Figure 1: Clinical pictures of isolated pulmonary non-tuberculous mycobacterial and disseminated non-tuberculous mycobacterial infections

Chest CT showing typical bronchiectasis in the right middle lobe and lingula in a 73-year-old white woman with Lady Windermere syndrome caused by *Mycobacterium abscessus* (A). Diffuse nodular skin lesions caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex in a 39-year-old white man with GATA2 deficiency (B). Diffuse soft tissue and lytic bone lesions caused by *Mycobacterium avium intracellulare* complex over left proximal and mid clavicle (C and D), left pelvis (E), and femur (F) in a 60-year-old Asian woman with anti-interferon γ autoantibodies. White arrows show lesion sites.

Circonstances d'apparition d'une infection à MNT

- Colonisation des voies aériennes supérieures
 - ❖ Aérosols de poussière contaminées
- Colonisation cutanée
 - ❖ Introduction accidentelle par voie transcutanée ou iatrogène
- Importance de l'inoculum
- Terrain particulier : mucoviscidose, Sd Lady Windermere
- Immunodépression acquise : cancer, SIDA
- Susceptibilité génétique aux infections
 - ❖ Axe IFN γ , IL12

Atteinte pulmonaire : contexte

- Incidence hors VIH : 0,72 cas/ 10^5 habitants
- Principales espèces
 - ❖ Complexe aviaire: *M. avium/intracellulare/chimaera*
 - ❖ *M. xenopi, M. kansasii*
- Facteurs prédisposants
 - ❖ Séquelles de tuberculose/pneumoconiose
 - ❖ Mucoviscidose
 - ❖ Dilatation des bronches

Atteinte pulmonaire : clinique

- Formes cavitaires
 - ❖ Homme, intoxication tabagique
 - ❖ Signes cliniques non spécifiques, fièvre absente
 - ❖ Hémoptysie tardive, cavités radiologiques
- Formes bronchectasiantes fibro-nodulaires
 - ❖ Femme > 60 ans, non fumeuse
 - ❖ Atteinte progressive, syndrome réticulo-nodulaire
- Pneumonie d'hypersensibilité par inhalation
 - ❖ Patients jeunes, non fumeurs
 - ❖ Dyspnée, toux, fièvre, détresse respiratoire
 - ❖ Nodules diffus, opacités en verre dépoli

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

Table 2. Clinical and Microbiologic Criteria for Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease^a

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	Both Required
and	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

- Diagnostic différentiel avec une simple colonisation difficile
- Quand décision de traiter : trithérapie ≥ 12 mois
- Pronostic difficile à évaluer

Atteinte ganglionnaire

- Enfants de 16 mois à 10 ans
 - ❖ 90% des adénites mycobactériennes de l'enfant : >> TB
- Portes d'entrées probables
 - ❖ Lésion muqueuse de la sphère oro-pharyngée
 - ❖ Éruption dentaire
- Espèces :
 - ❖ Complexe MAC, *M. lentiflavum*, *M. scrofulaceum*

Clinique

- Localisations :

- Sous maxillaire (n =18)
 - Cervicale (n=12)
 - Parotidienne (n= 10)
 - Axillaire (n=1)



- Stades cliniques

- Tuméfaction ferme et indolore (n= 14)
 - Tum. fluctuante (n=6)
 - Tum. inflammatoire (n=9)
 - Fistulisation (n=8)
 - Non précisé (n=4)



Prise en charge /Evolution

Option thérapeutique n =41	n	%
Chirurgie + Antibiot.	21	52
Chirurgie seule	15	37
Antibiothérapie seule	4	10
Non renseigné	1	

Traitement chirurgical n (%)	n	%
Incision / drainage	22	61
Exérèse totale	9	25
Exérèse partielle	3	
Aspiration à l'aiguille fine	2	

Antibiothérapie n (%)	n	%
Clarithromycine	24	96
- Monothérapie	14	58
- Bithérapie	6	25
CLA + RIF	5	
CLA + CIP	1	
- Trithérapie CLA + RIF + ETH	4	17
Quadrithérapie AT	1	

- Durée moyenne ATB
 - 96 j (7 – 420 j)
- Evolution (n=32)
 - Guérison (100 %)
 - ✓ délai moyen 7,5 mois
 - Nécessité de reprise chir (n=6)
 - ✓ Traitement initial
 - ATB + ID (n=5)
 - ATB + AA (n=1)
 - ✓ *M. avium* (n=4), *M. lentiflavum* (n=2)

Atteinte de la peau et des tissus mous (1)

M. marinum

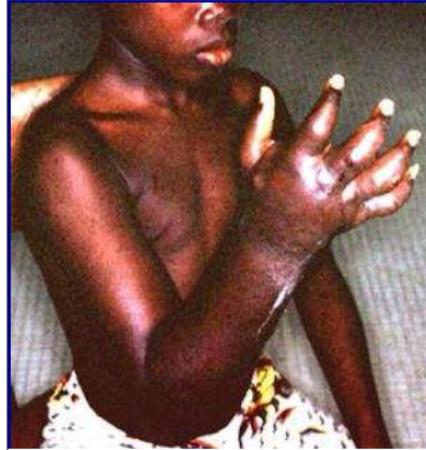
- Contexte propice
 - Aquarium ou piscine
- Face dorsale mains, pieds, coude, genou
- Incubation 2 à 3 s
- Papulo-nodules
- Téno-synovites



Atteinte de la peau et des tissus mous (2)

M. ulcerans

- Ulcères de Buruli
 - ❖ Fréquents en Afrique
- Inoculation par traumatisme, insecte
- Lésions nécrotiques avec ulcération
- Papulo-nodules
- Formes très douloureuses
- Chirurgie ++



Atteinte disséminée

- Patients VIH-négatif
 - ❖ Espèces les plus fréquemment responsables
 - Complexe aviaire (MAC) >>> *M. xenopi*, *M. chelonae*
 - ❖ Terrain
 - Transplantés (organe solide, M.O.), tt immunosupresseur
- Patients VIH-positif
 - ❖ Espèces les plus fréquemment responsables
 - MAC : *M. avium* >>>, *M. genavense*, CD4 < 50/mm³
 - ❖ Clinique
 - Fièvre, sueurs nocturnes, AEG, adénopathies, hépatomégalie..
- Diagnostic par hémoculture

Principes du traitement des MNT

- Polychimiothérapie
 - ❖ Rifamycines (rifampicine, rifabutine)
 - ❖ Macrolides : clarithromycine/azithromycine
 - ❖ Fluoroquinolones
 - ❖ Ethambutol
- Durée 12 mois après la négativation des cultures
- Chirurgie dans certains cas
 - ❖ Formes pulmonaires ou cutanées graves, adénopathies
- Pronostic difficile à évaluer