



RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2025

CNR Mycobactéries et résistance aux antituberculeux

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Coordonnateur	Fédération de Bactériologie-Hygiène – DMU BioGemH – AP-HP.Sorbonne Université	Pr Jérôme ROBERT
Laboratoire Associé	Service de Mycobactériologie spécialisée et de référence – Hôpital Bichat - AP-HP. Nord-Université Paris Cité	Pr Emmanuelle CAMBAU

Résumé analytique / Faits marquants	5
Executive summary / Highlights	6
1 Missions et organisation du CNR	7
1.1 Organigramme du CNR-MyRMA	7
1.2 Mission et Organisation	7
1.3 Démarche Qualité	8
2 Activités d'expertise	9
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	10
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	11
2.4 Collections de matériel biologique	11
2.5 Activités d'expertises	11
2.5.1 Résumé des activités d'expertise microbiologique	12
2.5.2 Résistance aux antituberculeux pour les souches de M. tuberculosis MDR	13
2.5.3 Résistance acquise des mycobactéries non tuberculeuses	14
2.6 Activités de séquençage	15
3 Activités de surveillance	18
3.1 Description du réseau de partenaires	18
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	19
3.2.1 Surveillance des infections à Mycobacterium bovis	19
3.2.2 Surveillance de la méningite tuberculeuse à culture positive	19
3.2.3 Infections à mycobactéries non tuberculeuses	20
3.2.4 Surveillance de la lèpre en France et dans les départements et territoires ultra-marins (DROM)	20
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	21
3.3.1 Surveillance des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MDR)	21
3.3.2 Surveillance de la résistance de M. tuberculosis aux antituberculeux (réseau Azay-Mycobactéries)	23
3.3.3 Registre national des cas de tuberculose MDR en France	25
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	26
3.4.2 Mycobactéries non tuberculeuses	26
3.4.3 Mycobacterium leprae	26
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	27
4 Alertes	28
4.1 Tuberculose	28
4.2 Mycobactéries non tuberculeuses	28
4.2.1 Alerte européenne puis mondiale d'infection post CEC à M. chimaera	28
4.2.2 Alerte européenne de plusieurs cas d'endocardites à mycobactéries	29
4.2.3 Suivi des cas groupés d'infections à Mycobacterium chelonae dans les hôpitaux d'une même région	29
4.2.4 Cas d'une infection nosocomiale des tissus mous à Mycobacterium abscessus	29
4.2.5 Cas groupés d'infections cutanées à Mycobacterium chelonae après sclérothérapie	30
4.2.6 Cas groupés d'infection à Mycobacterium mucogenicum sur dispositif intraveineux,	30

5 Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil 31

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	31
5.1.1 Site internet du CNR-MyRMA	31
5.1.2 RCP tuberculoses complexes	31
5.1.3 RCP des infections à mycobactéries non tuberculeuses	32
5.1.4 RCP lèpre	33
5.1.5 Accueil de stagiaires ou visiteurs	33
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	33
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)	35

6 Travaux de recherche et publications 36

6.1 Activités de recherche lors de l'année 2025	36
6.1.1 Tuberculose	36
6.1.2 Mycobactéries non tuberculeuses	36
6.1.3 Lèpre	36
6.2 Liste des publications et communications de l'année 2025	36
6.2.1 Publications internationales	37
6.2.2 Communications orales invitées	39
6.2.3 Communications orales sans invitation	39
6.2.4 Communications affichées	39
6.2.5 Organisation : congrès national	40
6.2.6 Organisation : congrès international	40

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux 41

8 Programme d'activité pour les années suivantes 42

8.1 Etudes épidémiologiques et cliniques sur la tuberculose	42
8.2 Mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques antimycobactériens	42
8.3 Recherche et étude de nouveaux antibiotiques antimycobactériens	43
8.4 Chimiothérapie expérimentale des infections à mycobactéries	43
8.5 Etude des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) responsables de mycobactérioses	43
8.6 Lèpre	44
Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	45
- A1.1 - Missions du CNR et du laboratoire associé	45
- A1.2 - Organisation du CNR et du laboratoire associé	46
- A1.3 - Locaux et équipements	47
- A1.4 - Collections de matériel biologique	49
- A1.5 - Démarche qualité du laboratoire	50
Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	52
- A2.1 - Liste des techniques de référence	52
- A2.2 - Liste des techniques recommandées par le CNR	55
- A2.3 – Détails du fonctionnement des RCP	58

Liste des tableaux

Tableau 1. Evolution des activités d'expertise du CNR - MyRMA de 2017 à 2025	12
Tableau 2. Résistance phénotypique (%) aux antibiotiques des souches de <i>M. tuberculosis</i> complex reçues pour multirésistance (MDR) au CNR-MyRMA de 2016 à 2025	13
Tableau 3. Répartition, par région de naissance, des patients pour lesquels des souches ultrarésistantes (XDR) ou pré-XDR (définition de 2021) ont été reçues au CNR-MyRMA de 2021 à 2025	14
Tableau 4. Nombre et proportion de cas de tuberculose à <i>Mycobacterium bovis</i> (réseau Azay-Mycobactéries)	19
Tableau 5. Résistance aux antituberculeux de 1ère ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol) en 2024	24
Tableau 6. Matrice des SNP des souches de <i>Mycobacterium chelonae</i> isolées après sclérothérapie	30
Tableau 7. Techniques génotypiques utilisées pour l'identification des mycobactéries	53
Tableau 8. Détection de mutations déterminant la résistance acquise aux antimycobactériens	54
Tableau 9. Techniques disponibles pour le génotypage des mycobactéries	54

Liste des figures

Figure 1. Organigramme du CNR des mycobactéries	7
Figure 2. Organigramme du Centre de Ressources Biologiques de la Pitié-Salpêtrière	8
Figure 3. Evolution de la distribution des cas MDR selon le pays de naissance de 2006 à 2025	14
Figure 4. Nombre annuel de cas de méningite tuberculeuse à culture positive chez les enfants de 5 ans et moins.	19
Figure 5. Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) enregistrés au CNR de 1992 à 2025	22
Figure 6. Pourcentage annuel de cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) de 1992 à 2024	22
Figure 7. Distribution géographique des cas de tuberculose à bacilles multirésistants sur les 5 dernières années	23
Figure 8. Proportion (%) de cas enregistrés par le réseau Azay-Mycobactéries par rapport aux cas enregistrés dans la déclaration obligatoire	23
Figure 9. Fréquence de la sensibilité (%) aux trois antituberculeux (isoniazide, H; rifampicine, R; éthambutol, E) de 1995 à 2024 selon les antécédents de traitement pour les cas de tuberculose nés en France	24
Figure 10. Fréquence de la sensibilité (%) aux trois antituberculeux (isoniazide, H; rifampicine, R; éthambutol, E) de 1995 à 2024 selon les antécédents de traitement pour les cas de tuberculose nés à l'étranger	25
Figure 11. Dendrogramme des souches de <i>Mycobacterium abscessus</i> isolées d'un abcès cutané et de l'eau	30
Figure 12. Nombre de cas d'infections discutés lors de la CRP "mycobactéries non tuberculeuses"	33
Figure 13. Protocole de détection et de dénombrement des MNT dans les eaux	41
Figure 14. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de résistance à la rifampicine chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	55
Figure 15. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de résistance autre que la rifampicine chez <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	55
Figure 16. Logigramme pour le typage moléculaire pour comparaison de souches de <i>M. tuberculosis</i>	56
Figure 17. Logigramme pour identification et diagnostic de la résistance aux antimycobactériens chez les mycobactéries non tuberculeuses	56
Figure 18. Logigramme pour l'investigation des épidémies et des cas liés aux soins lors d'infections à mycobactéries non tuberculeuses	57
Figure 19. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de lèpre	57

RESUME ANALYTIQUE / FAITS MARQUANTS

Le CNR-MyRMA a été actif dans les 4 missions de son cahier des charges. Dans ses activités d'expertise, le CNR-MyRMA a reçu près de 1000 souches pour analyses microbiologiques dont plus de la moitié de mycobactéries non tuberculeuses (MNT), et les activités de tests génotypiques de sensibilité aux antibiotiques et de séquençage génomique ont fortement augmenté. Le nombre de cas de lèpre enregistré au CNR en 2025 est encore en hausse (81 cas vs 70 cas) à la suite de l'inclusion de Mayotte fin 2024 (15 cas en 2024, 36 cas en 2025). Le CNR-MyRMA a continué à travailler avec le comité européen EUCAST-AMST sur la détermination des CMI des nouveaux antituberculeux.

La surveillance de la méningite tuberculeuse à culture positive chez les enfants ≤ 5 ans à travers les réseaux du CNR n'a recensé qu'un seul cas en 2024 (6 en 2023). Le nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR, n=57) en 2025 est le plus faible depuis ces 4 dernières années, et le nombre de cas pré-XDR ou XDR est stable. La proportion de cas d'infection à *Mycobacterium bovis* parmi l'ensemble des cas de tuberculose reste stable à 2,1% des cas de tuberculose.

Le CNR a poursuivi ses activités dans les suites d'alerte d'infections à mycobactéries. Le CNR-MyRMA a identifié plusieurs cas d'infections croisées de tuberculose, avec en particulier une épidémie communautaire de tuberculose MDR au sein d'un foyer pour mineurs non accompagnés. Concernant les MNT, le CNR a continué à être sollicité sur des alertes qui durent depuis plusieurs années (*M. chimaera*, *M. chelonae*) et sur 3 nouvelles alertes dont une concernant une infection nosocomiale des tissus mous à *Mycobacterium abscessus*.

Finalement, l'activité de conseil de prise en charge dans le cadre des trois réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) est en augmentation avec notamment 181 dossiers pour 172 patients discutés au cours des « RCP tuberculose », 222 dossiers au cours des RCP pour les infections à MNT et 45 lors des RCP pour la lèpre. A ces RCP, s'ajoutent près de 1000 entretiens téléphoniques avec les correspondants pour des conseils microbiologiques ou de prise en charge clinique.

EXECUTIVE SUMMARY / HIGHLIGHTS

The CNR-MyRMA has been active in all four areas of its mandate. In its microbiological activities, the CNR-MyRMA received nearly 1,000 strains for microbiological analysis, more than half of which were nontuberculous mycobacteria (NTM), and activities related to genotypic antibiotic susceptibility testing and genomic sequencing have increased significantly. The number of leprosy cases recorded at the CNR-MyRMA in 2025 continued to rise (81 cases vs. 70 cases) following the inclusion of Mayotte at the end of 2024 (15 cases in 2024, 36 cases in 2025). The CNR-MyRMA continued to work with the European EUCAST-AMST committee on MIC determination for new anti-tuberculosis drugs.

Surveillance of culture-positive tuberculous meningitis in children ≤ 5 years of age through the CNR-MyRMA networks identified only one case in 2024 (6 cases in 2023). The number of multidrug-resistant tuberculosis cases in 2025 (MDR, n=57) is the lowest in the past four years, and the number of pre-XDR or XDR cases remains stable. The proportion of *Mycobacterium bovis* infections among all tuberculosis cases (2.1%) remains stable.

The CNR-MyRMA continued its activities in response to alerts regarding mycobacterial infections. The CNR-MyRMA identified several cases of cross-infection with tuberculosis, notably a community-based outbreak of MDR tuberculosis within a shelter for unaccompanied minors. Regarding NTMs, the CNR-MyRMA continued to be solicited regarding alerts that have been ongoing for several years (*M. chimaera*, *M. chelonae*) and analyzed three new alerts, including one concerning a nosocomial soft-tissue infection caused by *Mycobacterium abscessus*.

Finally, the volume of clinical management consultations provided during the three multidisciplinary advisory teams (consilium) has increased, with 181 cases involving 172 patients discussed during the tuberculosis consilium, 222 cases during the MNT consilium, and 45 during the monthly leprosy consilium. In addition to these three consilia, nearly 1,000 telephone consultations were conducted with correspondents to provide microbiological or management advice.

1 Missions et organisation du CNR

1.1 Organigramme du CNR-MyRMA



Figure 1. Organigramme du CNR des mycobactéries

Directeur : Pr Jérôme ROBERT, Fédération de Bactériologie-Hygiène, Site Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Sorbonne Université – jerome.robert@cnrmyrma.fr

Cadre : Nathalie BACON, puis Catherine ASSELOT, catherine.asselot@aphp.fr, Fédération de Bactériologie-Hygiène, Site Pitié-Salpêtrière, AP-HP. Sorbonne Université

Secrétariat : téléphone : 01 42 16 20 70 – télécopieur : 01 42 16 20 72

Directeur du Laboratoire associé : Pr Emmanuelle CAMBAU, Service de Mycobactériologie spécialisée et de référence, Site Bichat, APHP GHU Nord-Université Paris Cité – emmanuelle.cambau@cnrmyrma.fr

Secrétariat : Isabelle DUPRIEZ, téléphone 0140256351 - télécopieur 0140256350

Courriel générique : cnrmyrma@cnrmyrma.fr

Courriel du laboratoire associé : cnrmyrma.bichat@cnrmyrma.fr

Site internet : <https://cnrmyrma.fr>

La liste complète du personnel est disponible sur le site du CNR : <https://cnrmyrma.fr/personnel-du-cnr-myrama/>.

1.2 Mission et Organisation

Les missions sont définies dans le cahier des charges général et spécifique du CNR et sont reprises sur le site internet du CNR-MyRMA (<https://cnrmyrma.fr/2022/02/06/les-missions-du-cnr-myrama/>) et de Santé publique France.

Les missions et organisation du CNR n'ont pas changé en 2025 par rapport aux années précédentes. Pour rappel, l'activité du CNR-MyRMA repose sur deux laboratoires complémentaires.

Ses **missions spécifiques** sont définies par Santé publique France (voir [site de Santé publique France](https://www.santepubliquefrance.fr/)) lors de l'appel d'offre 2023-2027 et sont groupées en 4 thématiques.

1. **Expertise**
2. **Conseil**
3. **Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique**
4. **Contribution à l'alerte**

1.3 Démarche Qualité

Les 2 laboratoires du CNR-MyRMA se sont inscrits depuis 2013 dans la démarche d'accréditation selon la norme ISO EN 15189 dans le cadre du processus général enclenché par leur hôpital respectif. Chacun des 2 laboratoires est accrédité à travers son Département Médical et Universitaire (DMU) de Biologie médicale, la partie du DMU de chaque hôpital étant considéré comme un seul laboratoire de biologie médicale (LBM). Ce dernier est enregistré au COFRAC comme un laboratoire unique. Les certificats d'accréditation sont disponibles en ligne sur le site du COFRAC aux adresses ci-dessous :

- pour le Laboratoire coordonnateur : Pitié -Salpêtrière : n° 8-3253, <https://tools.cofrac.fr/annexes/sect8/8-3253.pdf>
 - pour le laboratoire associé :
- depuis 2020 : site Bichat, N° 8-3490, <https://tools.cofrac.fr/annexes/sect8/8-3490.pdf>

Le laboratoire coordonnateur est intégré au Centre de ressource Biologique de la Pitié-Salpêtrière sous la filière "BAC" (cf. Organigramme ci-dessous).

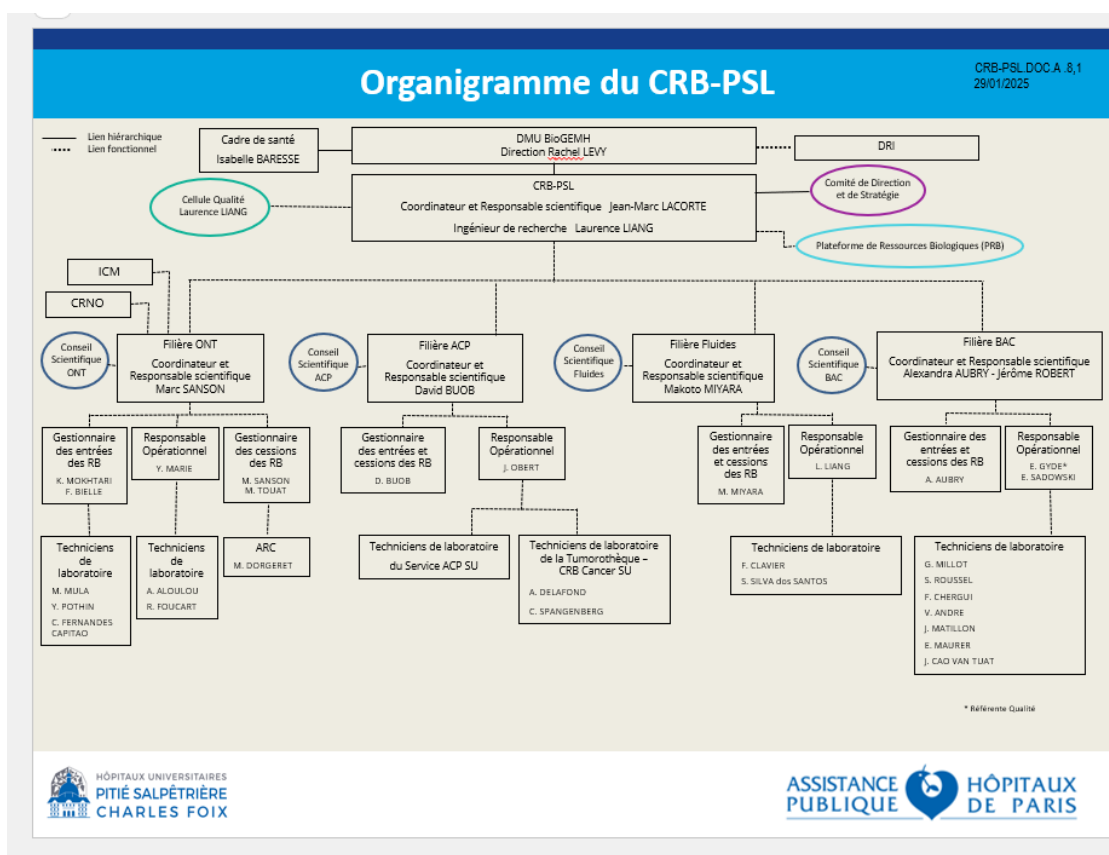


Figure 2. Organigramme du Centre de Ressources Biologiques de la Pitié-Salpêtrière

Le laboratoire associé est intégré au Centre de ressources Biologiques de l'hôpital Lariboisière (Directeur Pr Philippe MANIVET).

2 Activités d'expertise

2.1 Evolution des techniques

Détermination des CMI des antituberculeux

La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antituberculeux est développée dans le cadre du comité spécifique EUCAST des antimycobactériens (EUCAST-AMST, https://www.eucast.org/ast_of_mycobacteria) dont Emmanuelle CAMBAU est responsable depuis 2016 et dont Alexandra Aubry fait partie depuis 2020.

Les deux laboratoires du CNR font partie du réseau Eucast-AMST pour tester les nouveaux protocoles visant à harmoniser et standardiser l'évaluation in vitro des antituberculeux et faciliter la mise sur le marché des nouveaux antituberculeux en accord avec l'Agence Européenne du Médicament.

En 2025, EUCAST-AMST a poursuivi ses travaux sur le protocole de détermination des CMI des nouveaux antituberculeux (bédaquiline, delamanide, clofazimine et pretomanide). La difficulté de tester ces nouveaux antituberculeux est liée à leur insolubilité dans l'eau : ils nécessitent d'être dilués en DMSO mais testés avec une proportion de DMSO < 1% pour ne pas empêcher la croissance de *M. tuberculosis*. Il a donc fallu une nouvelle version du protocole initial, (celui qui avait été publié en 2019), avec un protocole permettant de donner des valeurs fiables et reproductibles des CMI de ces antituberculeux. La version finale du protocole a été publiée en février 2025 sur le site de EUCAST après une consultation publique de 8 semaines (www.eucast.org). Elle se présente avec un document principal sur les principes de la méthode de la référence EUCAST, et une annexe avec des exemples de protocoles pour les antituberculeux solubles dans l'eau et pour ceux nécessitant un autre solvant (ex DMSO).

L'étude de calibration entre la méthode de référence et deux techniques utilisées en routine (MGIT TBExist, de Becton-Dickinson et microplaques Sensititre de ThermoFisher) a été faite en 2024 pour la bédaquiline. Les résultats ont été discutés avec les sociétés Janssen BD et ThermoFisher en 2025, mais ne sont pas encore publics. A ce jour, ces résultats ont permis de publier une recommandation de EUCAST pour la concentration de bédaquiline qui différencie les souches sensibles, « wild-type » ou « normales » des souches résistantes, c'est à dire anormales avec mutations. Cette concentration est de 0,25 mg/L et a été reprise par l'OMS et le CLSI.

Les travaux de calibration pour pouvoir recommander les mesures de CMI en microplaque ThermoFisher ou en MGIT, sont encore en cours. Les résultats complets seront publiés en 2026.

Mise en évidence des mycobactéries dans les eaux sanitaires

Nous savons que l'eau est l'une des principales sources d'infection à mycobactéries non tuberculeuses (MNT), mais jusqu'à présent l'isolement des MNT à partir des eaux était rarement réalisé en raison de la croissance fastidieuse de certaines MNT, de la contamination de l'eau par d'autres micro-organismes et de l'absence de méthode standardisée de détection. Nous avons publié en 2025 un protocole standardisé de détection des MNT à partir des eaux sanitaires, qui avait été mis au point ces dernières années (voir rapports précédents). Le protocole décrit comment réaliser une recherche de MNT par culture et dénombrement. Nous avons évalué sa répétabilité (n = 20 répliques, 5 pour chaque condition), sa reproductibilité (n = 20, 5 pour chaque condition) et réalisé une comparaison inter-laboratoire (n = 6) avec le laboratoire de R&D Eau de Paris, en utilisant des échantillons d'eau stérile et du robinet enrichis avec des MNT à croissance lente (*M. avium*) et/ou rapide (*M. chelonae*), avec ou sans l'ajout d'une contamination artificielle (*P. aeruginosa*).

Le protocole a montré une bonne répétabilité, reproductibilité et un rendement de culture satisfaisant (intervalle : 67-131 %) pour quantifier les MNT dans des échantillons artificiels. La comparabilité globale inter-laboratoires était de 83 %, équivalente selon les milieux de culture utilisés (7H10, 7H11) et les températures testées (30°C, et 37°C). L'ajout de *P. aeruginosa* n'a pas diminué la concentration des MNT retrouvées.

Nous avons fait un bilan de tous les cas d'infections à MNT pour lesquels des échantillons d'eau nous ont été envoyés et ont été analysés avec ce protocole entre 2014 et 2024. Nous avons utilisé ce protocole dans 12 investigations impliquant 24 patients. Les MNT (*M. chimaera*, *M. chelonae*, *M. abscessus* et *M. marinum*) ont été détectées dans 11/12 investigations (92 %, 23 patients), avec une concordance entre les espèces détectées et les isolats des patients dans 6/11 cas (55 %, 18 patients). L'eau a été identifiée comme source d'infection dans 5/12 investigations (42 %) impliquant 15/24 patients (62 %), sur la base de la concordance des génotypes.

Ce protocole est maintenant disponible pour détecter et quantifier les MNT dans l'eau sanitaire (voir §7). Il peut permettre d'identifier la source des infections cliniques si le prélèvement d'eau est réalisé dès que l'infection est connue. Avec l'augmentation des infections à MNT (voir §RCP), l'utilisation de cette méthode en mycobactériologie

et dans les laboratoires environnementaux pourrait être bénéfique.
Ceci a été publié en 2025 (Allam et al.).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

Test PATH-FAST® TB LAM Ag

En 2025, nous avons évalué le test PATH-FAST® TB LAM Ag (PHC Corporation, LSI Medience Corporation, Tokyo, Japon; distribué par BioSynex, France). Ce test réalise une quantification du lipoarabinomannane (LAM), antigène mycobactérien, relargué dans les expectorations. Le dosage est fait en immuno-chemiluminescence, avec un automate, après une phase d'extraction manuelle de 30 min. Au total le résultat est disponible en une heure. Ses performances cliniques ont été évaluées sur 100 échantillons d'expectorations, comprenant 40 échantillons positifs en culture pour le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), 40 échantillons positifs en culture pour des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) et 20 échantillons négatifs en culture pour les deux types de mycobactéries. Le test PATHFAST® TB LAM Ag a montré une sensibilité de 75 % pour la détection du MTB, avec une forte corrélation observée entre la concentration de LAM et le délai de positivité de la culture (coefficient de Spearman $r = 0,873$). La spécificité pour la détection du MTB était de 95 % sur les échantillons négatifs en culture, mais chutait à 55 % lorsqu'on incluait les échantillons positifs pour MNT, pour lesquels une réactivité croisée a été observée dans 26 des 40 cas. Fait intéressant, sur les 19 des 26 échantillons positifs à MNT et positifs en LAM, il s'agissait de patients atteints d'infection respiratoire à MNT. L'intérêt du test pour le suivi du traitement de la TB a été évalué par l'analyse de 63 échantillons d'expectorations longitudinales provenant de 20 patients traités pour la TB et d'un patient traité pour une infection à MNT. Les niveaux de LAM dans les expectorations ont significativement diminué après 45 jours de traitement antituberculeux ($p = 0,001$). Nous concluons que le test PATH-FAST® TB LAM Ag est un nouveau test rapide et facile, pouvant être utilisé dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, en complément des tests actuels. Bien que la réactivité croisée avec les MNT puisse être perçue comme un manque de spécificité, elle pourrait représenter un potentiel pour le diagnostic des infections à MNT. Les premiers résultats obtenus pour le suivi précoce de la réponse au traitement sont également très prometteurs, et ce d'autant plus aucun test n'étant actuellement disponible pour cette indication.

Test VIDAS® TB-IGRA

Le nouveau test IGRA pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse, développé par bioMérieux sous le nom de VIDAS® TB-IGRA, a été évalué avec le CNR-MyRMA, dans le cadre d'une étude de recherche clinique en collaboration avec d'autres équipes internationales.

Des patients atteints de tuberculose ($n = 200$) ou des participants présentant différents niveaux de risque d'exposition à la tuberculose ($n = 1\,460$; population à risque d'exposition mixte à la tuberculose) ont été testés à la fois avec le VIDAS® TB-IGRA et le QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFTR-Plus, QIAGEN). Dans les cas de tuberculose confirmés par culture, le test VIDAS® TB-IGRA avait une sensibilité significativement supérieure à celle du test QFTR-Plus (97,5 % contre 80,7 %, $P < 0,001$). La spécificité évaluée chez des donneurs de sang provenant d'un pays à faible prévalence ($n = 125$) était élevée tant pour le VIDAS TB-IGRA que pour le QFTR-Plus (97,6 % [93,1-99,5] contre 95,2 % [89,8-98,2] ; $P = 0,083$), respectivement. Dans l'ensemble de la population à risque d'exposition mixte à la tuberculose, les taux de concordance négative (NPA) et positive (PPA) étaient respectivement de 90,1 % (1 097/1 217) et 92,1 % (223/242). Cependant, des analyses de régression ont révélé que le VIDAS® TB-IGRA présentait une meilleure corrélation avec le gradient de risque d'exposition à la tuberculose que le QFTR-Plus.

Ces résultats ont été publiés en 2026 (PMID: 41422942).

Sérologie de la lèpre par immunoflow assay PGL-1

Nous poursuivons notre évaluation de la sérologie de la lèpre en collaboration avec l'Université de Leiden (Pr Annemieke Geluk). Il s'agit d'un test d'immunochromatographie détectant la présence des anticorps IgM anti-PGL-1, spécifiques de l'infection par *Mycobacterium leprae* et la maladie lépreuse. Le test est fait sur du sérum (tube de sang sec), ou du plasma (tube EDTA).

D'après les études publiées, la sérologie ne permet pas de faire le diagnostic de maladie lépreuse, car elle peut être positive dès le moment de l'infection par *M. leprae* avant que ne s'installe la maladie. Il a été aussi décrit que la production des anticorps anti-PGL-1 peut augmenter en cas de réactions lépreuses, en particulier l'érythème noueux lépreux (réaction de type 2 caractérisée par la production de complexe immuns circulants).

En 2025, nous avons effectué 44 tests pour 43 patients. Au total nous avons eu 34% de résultats positifs soit 15 tests positifs pour 14 patients. Sauf un patient qui avait une lèpre paucibacillaire, les 13 autres patients ont tous eu, par le passé ou au moment du test, un prélèvement positif en microscopie ou en PCR pour *M. leprae*. Il s'agit

donc d'un test positif dans le cadre d'une lèpre multibacillaire diagnostiquée microbiologiquement. Ce test est réalisé en RUO puisqu'aucune trousse commerciale n'existe à ce jour. Le résultat est discuté lors des RCP Lèpre.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Les techniques transférées vers d'autres laboratoires correspondent à celles figurant dans la liste des techniques commercialisées recommandées par le CNR-MyRMA aux laboratoires pratiquant la mycobactériologie en annexe 2.

2.4 Collections de matériel biologique

En 2025, le CNR a enrichi ses collections avec :

- les souches de *M. tuberculosis* multirésistantes isolées en 2025,
- les souches *M. tuberculosis* reçues pour identification et/ou test de sensibilité aux antibiotiques,
- les souches de *M. tuberculosis* reçues pour comparaison de souches,
- les souches de MNT reçues pour identification et/ou test de sensibilité aux antibiotiques,
- les souches de MNT reçues pour comparaison de souches,
- les prélèvements reçus dans le cadre du diagnostic de la lèpre.

Les détails sont en annexe 1.

2.5 Activités d'expertises

Tous les prélèvements et les souches qui nous sont transmis sont enregistrés à leur arrivée dans le SIL des laboratoires, ce qui permet leur suivi et la traçabilité des examens réalisés.

En plus du temps de subculture qui dépend de l'espèce de mycobactéries considérée (3 jours à 3 mois), il faut tenir compte des paramètres variables suivants : contamination des milieux contenant la souche nécessitant une seconde subculture, rareté de l'espèce considérée faisant appel à l'application de techniques "maisons" ou de recherche, besoin de vérification de résultats rares ou mettant en jeu le pronostic du patient.

2.5.1 Résumé des activités d'expertise microbiologique

Le nombre de souches et prélèvements et fiches de données reçus par le CNR-MyRMA est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1. Evolution des activités d'expertise du CNR - MyRMA de 2017 à 2025

Souches soumises à	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Identification	858	889	813	717	671	715	553	793	965
<i>M. tuberculosis</i> complex	460	443	336	292	234	226	116	319	460
Mycobactéries non tuberculeuses	398	446	477	425	437	489	437	474	505
Tests phénotypiques de sensibilité	556	560	514	480	475	531	559	553	589
<i>M. tuberculosis</i> complex	277	270	261	221	168	174	182	190	183
Mycobactéries non tuberculeuses	279	290	253	259	307	357	377	363	406
Tests génotypiques de sensibilité	529	501	532	474	476	536	542	565	725
<i>M. tuberculosis</i>	280	230	220	236	236	232	246	279	372
Mycobactéries non tuberculeuses	249	271	312	238	240	304	296	286	353
Génotypage épidémiologique ^c	227	445	248	155	nd	140	175	180	140
<i>M. tuberculosis</i>	197	344	228	140	nd	108	171	156*	114
Mycobactéries non tuberculeuses	30	101	20	15	34	32	4	24	26
Séquençage génome (WGS)	68	217	224	169	nd	223	348	465	516
<i>M. tuberculosis</i> ^d	38	119	141	125	nd	163	337	434	450
Mycobactéries non tuberculeuses	30	98	83	44	50	60	11	31	66
Recherche « lèpre ^e »	111 (27)	111 (33)	106 (33)	63 (12)	129 (32)	139 (48)	165 (30)	217 (70)	359 (81)

c : empreintes digitales génomiques (épidémiologie) – à partir de 2023, les analyses deeplex sont comptabilisées dans cette catégorie - à partir de 2025 seul le WGS a été utilisé

d : à partir de 2023, les analyses deeplex sont comptabilisées dans cette catégorie

e : dont (N) patients avec des prélèvements positifs à *M. leprae*

* : 156 dont 64 pour des cas MDR et 92 analyses MIRU + WGS

° : 434 dont 193 WGS et 241 deeplex (dont 49 pour comparaison de souches)

nd : non disponible

Origine des prélèvements :

Les données des deux laboratoires du CNR-MyRMA (sans les prélèvements pour recherche de lèpre) montrent que près de 115 établissements différents ont adressé un prélèvement au CNR-MyRMA dont :

- 22% sont des CHU de Province et 10% sont des CHU d'Ile-de-France,
- 43% d'un CH de métropole
- 11% d'un LABM de métropole
- 10% d'un établissement ou d'un LABM d'outre-mer
- 2% d'un Institut Pasteur d'outre-mer
- 2% en Polynésie française ou en Nouvelle Calédonie.

Pour ce qui concerne les prélèvements pour recherche de lèpre (n=359), la répartition d'origine des prélèvements était la suivante pour 2025 : CHU de métropole (dont hôpitaux des armées) n=138, 38,5% ; DROM n=164, 45,7% ; CH n=38, 10,6% ; LABM n=11, 3,1% ; étranger n=8, 2,2% (les prélèvements des pays autres que la France sont acceptés dans le cadre du réseau des laboratoires de référence des mycobactéries de l'ECDC, ERLTB-net).

A noter, l'année 2025, tout comme l'année 2024, a été marquée par une alerte de réactovigilance de la société Becton-Dickinson (juin juillet 2025) concernant la qualité des lots permettant la détermination de la sensibilité phénotypique au pyrazinamide, Le CNR a dû à nouveau revoir ses pratiques concernant la détermination de la sensibilité au PZA et a eu une surcharge d'activité liée à :

- la rédaction de notes d'informations mises en ligne sur le site du CNR et diffusée au réseau des mycobactériologistes français,
 - l'information des collègues cliniciens de ne pas tenir compte des résultats de sensibilité au pyrazinamide pour les analyses réalisées avec les lots défectueux, repiquage des souches concernés et réalisation du séquençage complet de ces souches,
 - la réception des souches pour lesquelles résistantes au PZA avec des lots défectueux dans les autres laboratoires ainsi que pour toutes les souches de *M. tuberculosis* ayant au moins 1 résistance à un des trois antituberculeux de première ligne (H – R – E). Un nombre important de souches nous ont été envoyées pour contrôle de la sensibilité au PZA par analyse du séquençage du génome complet
- Au total, cela a nécessité la réalisation de 69 WGS.

2.5.2 Résistance aux antituberculeux pour les souches de *M. tuberculosis* MDR

Pour chaque antibiotique, le profil de sensibilité par les méthodes phénotypiques n'étant pas disponibles pour toutes les souches, les proportions de résistance sont données par rapport au nombre de souches testées. Le nombre total de souches testées peut donc varier selon l'antibiotique.

Tableau 2. Résistance phénotypique (%) aux antibiotiques des souches de *M. tuberculosis* complex reçues pour multirésistance (MDR) au CNR-MyRMA de 2016 à 2025

Années (n souches testées)	2016 (71)	2017 (79)	2018 (80)	2019 (69°)	2020 (66°)	2021 (53)	2022 (63°)	2023 (69)	2024 (64)	2025 (59)
A Fluoroquinolones	17	18	25	17 ^s	18	21	15	12	17	14
A Bédaciline	0	3	6	0	1	2	6	5	5	3
A Linézolide	1	4	4	1	0	0	2	0	0	0
B Clofazimine								1.5 [€]	5	3
B Cyclosérine	13	13	21	48	44	34	52	61	8	2
Ethambutol	55	53	66	58	55	53	69	45	62	61
Délamanide			5 [£]	0 [£]	0 [£]		2	6	0	0
Prétomanide								5	0	0
C Pyrazinamide	48	48	60	66 ^μ	63 ^μ	45	66	71	56	49
Amikacine	12	4	9	6	3	2	5	6	8	5
Streptomycine	72	67	79	78	70	85	60	82	89	76
Ethionamide	52	23	36	87	95 [#]	91 [#]	72	58	58	46

A: antibiotiques à utiliser en premier pour le traitement des tuberculoses MDR

B: antibiotiques à associer en priorité à ceux de la liste A pour le traitement des tuberculoses MDR

C : autres antibiotiques

^μ % calculé sur respectivement 59 et 49 souches en 2019 et 57 et 50 souches en 2020 qui ont eu un test de sensibilité au pyrazinamide et au PAS; 39 pour le PAS en 2021

[£] parmi les 12 souches résistantes à 2 mg/l d'ofloxacine (définition OMS de la résistance aux fluoroquinolones), 4 (un tiers) restaient sensibles à 2 mg/l de moxifloxacine en 2019.

[°] calculé sur les 61 souches qui ont pu bénéficier d'un test de sensibilité à l'éthionamide en raison d'un problème de lot

[£] test pratiqué sur 73 des 80 souches de 2018 et 12 des 69 souches de 2019 et 10 souches en 2020

[°] : 4 souches non testées phénotypiquement (trop dysgoniques) en 2019 et 2020, 2 en 2022 et 1 en 2025

[#] : sur 41 souches en 2020 et 22 en 2021 car problème de fournisseur

[€] : calcul sur 63 souches en 2023

Evolution 2006-2025 de la distribution par pays de naissance des patients porteurs des souches MDR reçues au CNR-MyRMA

La

Figure 3 montre l'évolution de la distribution du nombre de cas MDR selon la zone géographique de naissance des patients sur les 20 dernières années (année de réception de la souche) pour les cas dont le pays de naissance est connu. Nous avons continué à individualiser les cas porteurs de souches MDR et nés en Ukraine. Les données montrent que la majorité du contingent des cas MDR provient, comme les années passées, d'Afrique subsaharienne. Les cas d'origine ukrainienne qui étaient en faible nombre avant 2022 (0 < n ≤ 4), ont augmenté significativement en 2022 (n=11) mais sont revenus en 2023 et 2024 à un nombre proche de celui des 10 dernières années 2012-2021 (n≤5) et aucun cas n'a été rapporté en 2025. Le nombre de cas nés en Géorgie reste stable.

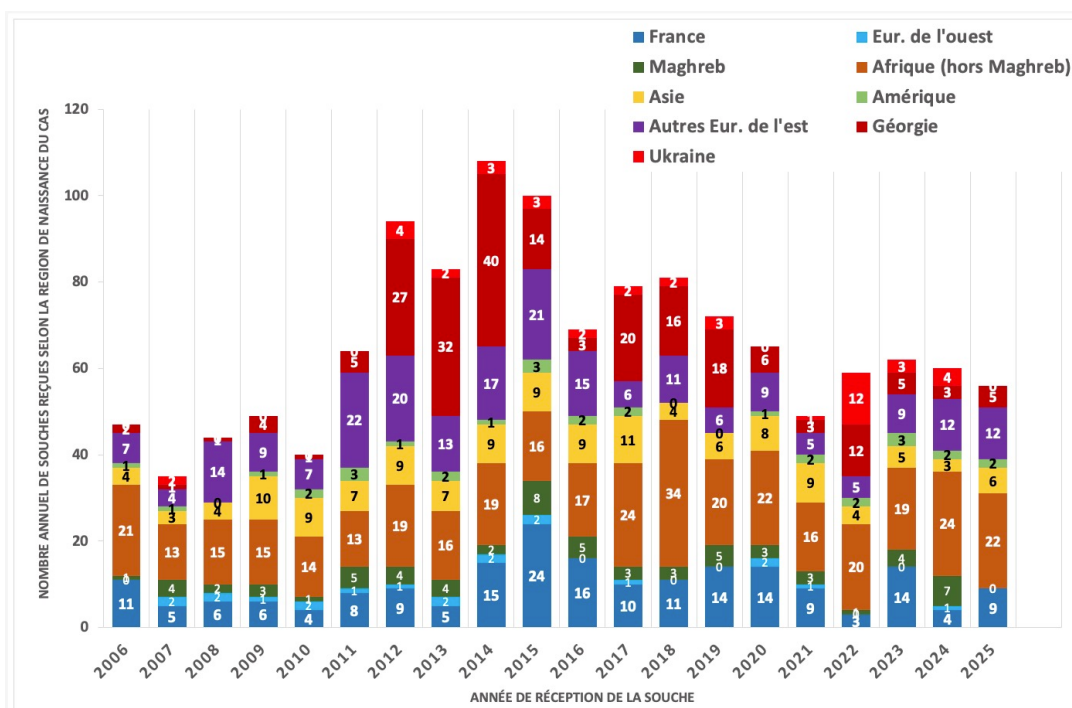


Figure 3. Évolution de la distribution des cas MDR selon le pays de naissance de 2006 à 2025

Le Tableau 3 ci-dessous montre le nombre de souches XDR et le nombre de souches pré-XDR selon les définitions de 2021. Les informations sur les cas MDR selon l'ancienne définition sont données dans le rapport 2023.

Tableau 3. Répartition, par région de naissance, des patients pour lesquels des souches ultrarésistantes (XDR) ou pré-XDR (définition de 2021) ont été reçues au CNR-MyRMA de 2021 à 2025

AN	EUROPE OCCIDENTALE	AFRIQUE DUNORD	AFRIQUE SUBSAHARIENNE	AMERI QUE	ASIE	EUROPE DE L'EST ET EX-URSS	TOTAL (% PARMIS LES MDR)	
							Pré-XDR ^a	XDR ^b
2021*		1 (Maroc)			4 (3 Inde, 1 Thaïlande)	4 (1 Azéri, 1 Géorgie, 1 Moldave, 1 Ukraine)	10	1 (1,9) (Géorgie)
2022			1 (Somalie)	1 (Pérou)	1 (Tibet)	5 (2 Géorgie, 3 Ukraine)	7	2 (3,1) (Géorgie)
2023	3 (France)		1 (Congo)			4 (1 Géorgie, 1 Moldave, 2 Ukraine)	6	2 (3,0) (Géorgie, Congo)
2024	1 (Portugal)	1 (Algérie)	3 (Congo, Niger, RDC)	1 (Pérou)		5 (3 Géorgie, 1 Ukraine, 1 Moldavie)	9	2 (3,0) (Portugal, Congo)
2025	2 (France)		1 (Côte d'Ivoire)			8 (4 Tchétchénie, 1 Roumanie, 1 Moldavie, 1 Russie, 1 Géorgie)	10	1 (Géorgie)

a : une souche pré-XDR est un bacille MDR ayant une résistance additionnelle à une des fluoroquinolones (ou une mutation associée à la résistance)

b : une souche XDR est un bacille MDR ayant une résistance additionnelle à une des fluoroquinolones et à la bédaciline ou au linézolide.

* : Pour 2 cas pré-XDR de 2021, et un de 2022, le pays de naissance est inconnu.

2.5.3 Résistance acquise des mycobactéries non tuberculeuses

En 2025 :

- 8% des souches testées de *M. avium* complex étaient non sensibles à la clarithromycine,
- 5 souches de *M. abscessus* (*subsp. massiliense*) et 2 souches de *M. abscessus* (*subsp. abscessus erm41 T28*) avaient une mutation du gène *rrl* en rapport avec une résistance acquise de haut niveau à la clarithromycine soit

- 8% des souches testées,
- 5 souches de *M. abscessus* (*subsp. abscessus* *erm41* T28) avaient une mutation du gène *rrs* en rapport avec une résistance acquise à l'amikacine soit 6% des souches testées.

2.6 Activités de séquençage

En 2025, 301 WGS ont été réalisés pour la tuberculose (dont 51 pour comparaison de souches (hors MDR)), ainsi que 149 Deeplex® Myc-TB (technique commerciale basée sur le séquençage ciblé de 24 gènes d'intérêt impliqués dans la résistance aux principaux antituberculeux) et 66 pour les MNT.

Séquençage utilisé par le CNR

Analyses bio-informatiques conduites :

(cgMLST, wgMLST, serogroupe / serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...)
Resistome prediction, analyse phylogénétique, investigation d'épidémies

Pour la tuberculose, le séquençage est utilisé par le CNR, en complément d'autres techniques moléculaires, pour établir des résistotypes et pour analyse phylogénétique, notamment dans le cadre des TB-MDR et de l'investigation d'épidémies.

Pour les infections à MNT, le séquençage est utilisé en complément de l'étude phénotypique pour étudier la résistance aux antibiotiques, et en complément de l'identification pour les investigations de cas groupés ou de recherche de la source de l'infection.

☐ En Première ligne

☒ En complément d'autres techniques :

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies (par pathogène)

Nom du pathogène : *Mycobacterium tuberculosis* et MNT

Nombre de souches séquencées par an : 140

Les séquençages ont-ils été suivis d'une investigation épidémiologique menée par les équipes de Santé publique France ou d'une ARS ?

☒ OUI

☐ NON

Séquençage utilisé à des fins de surveillance (par pathogène)

Nom du pathogène : *Mycobacterium tuberculosis* et MNT

Nombre de souches séquencées par an : 376

Modalités de sélection des souches pour séquençage :

☐ Aucune sélection

☐ Etudes épidémiologiques transversales répétées à une fréquence donnée

☐ Echantillonnage :

☒ Autre : Préciser

Tuberculose, le séquençage de génomes complets est réalisé de façon systématique pour les souches de TB-MDR isolées en culture au CNR-MyRMA.

Pour les infections à MNT, le séquençage de génome complet est réalisé si besoin de données concernant une résistance, une rechute ou une espèce peu connue.

Capacité de séquençage

Quels que soient les pathogènes séquencés

Y-a-t-il des capacités de séquençage rapide à disposition du CNR ?

(Pour un rendu de résultats en moins 24h après réception du prélèvement, pour les pathogènes viraux ou bactérien et en mois de 48h pour les eucaryotes parasitaires)

☒ NON	☐ OUI au sein de l'établissement qui héberge le CNR <u>mais le CNR n'est pas prioritaire pour l'utilisation de ces capacités</u>
À combien de séquences NGS par mois, en moyenne, estimez-vous votre capacité de séquençage en fonctionnement normal ? (En prenant en compte les ressources humaines à y dédier, <u>sans renfort supplémentaire ou nombre important d'heures supplémentaires</u>) Préciser : environ 70 / mois pour les deux laboratoires	
À combien de séquences NGS par mois estimez-vous votre capacité de séquençage maximale en cas de crise ponctuelle ? (En prenant en compte les ressources humaines à y dédier, <u>sans renfort supplémentaire ou nombre important d'heures supplémentaires</u>) ? Préciser : environ 200 / mois pour les deux laboratoires	
Le CNR a-t-il accès à une ou plusieurs plateformes* transversales de séquençage ? ☒ OUI Préciser lesquelles Plateforme de caractérisation des génomes microbiens par séquençage à haut débit (GenoBioMICS) du CHU Henri Mondor Le CNR associé conserve deux plateformes accessibles : celle de l'équipe IAME UMR1137 Inserm faculté de médecine Bichat (Etienne Ruppé, accès interne Mini Seq) et celle de l'Hôpital Bichat service de génétique (accès interne MiSeq NextSeq 500 et 2000). *Plateforme = <u>structure externe au CNR</u>, financée de manière indépendante, <u>proposant des services de diagnostic moléculaire ou de séquençage à plusieurs laboratoires</u>	

Capacité de bio-informatique Quels que soient les pathogènes séquencés Le CNR dispose-t-il de ressources humaines en bio-informatique internes dédiées à ses activités ? ☒ OUI Une Bioinformaticienne
Le CNR utilise -t-il des outils commerciaux de bio-informatique susceptibles de devenir obsolètes (ex. BioNumerics) ? ☒ NON Une stratégie de migration vers un autre outil ou de maintien en condition opérationnelle est-elle prévue ? Préciser Nous avons anticipé l'arrêt de BioNumerics et souhaité gagner en indépendance, d'où le développement d'un pipeline d'analyse bio-informatique local, basé sur des logiciels open source, permettant la détection de mutations dans le génome de <i>M. tuberculosis</i> et leur interprétation grâce à des bases de données publiques (2023 WHO catalogue of mutations, PhyResSE, http://phyresse.org ; TB-profiler, https://tbdr.lshrm.ac.uk, MTBseq https://github.com/ngs-fzb/MTBseq_source). Pour les analyses des génomes des MNT, et les comparaisons génomiques à visées épidémiologique, les logiciels standalone open source et régulièrement maintenus sont prioritaires. Nous avons développé en 2025 un pipeline d'analyse de la résistance génomique et de l'épidémiologie moléculaire (DCCs, ST, cgMLST) de <i>M. abscessus</i> (Salim Agsous, Laboratoire associé de Bichat), accessible pour l'instant en interne au CNR.

Capacité de stockage des données de séquençage Stockage des séquences brutes Comment gérez-vous le stockage de séquences brutes (fichiers FASTQ) générées par votre CNR ?		
☒ Stockage en interne <i>Au sein d'un seul laboratoire</i>	☐ Stockage dans un serveur à accès exclusif du CNR <i>Accessible aux laboratoires associés au CNR</i>	☒ Stockage dans une base de données externe

Stockage interne : Base de données dans un système de NAS du CNR des Mycobactéries, ainsi que des copies régulières sur disques durs de sauvegarde.

Stockage externe : Archive de Séquençage MOABI <https://moabi-aphp.github.io/>

Jugez-vous votre système de stockage de séquences brutes « viable financièrement » à long terme au regard de votre activité de séquençage

☒ OUI

☐ NON Préciser

Mise à disposition des séquences dans des bases de données

Ouverture des données (au-delà des missions CNR) pour la Recherche et la surveillance internationale

NE CONCERNE PAS le dépôt dans les bases institutionnelles comme EpiPulse ou MeaNS2 (base de données de rougeole de l'OMS)

Le CNR dépose-t-il ses données de séquençage (séquences et métadonnées associées) dans des bases de données externes d'accès restreint (ex. : Enterobase, GISAID...) ou libre (ex. : ENA) ?

☐ NON

☒ OUI – Séquences brutes

☐ OUI – Génomes consensus

☐ OUI – Résultats de séquençage
mais pas de partage de séquences

Indiquer les bases de données concernées et préciser ci-après les modalités de dépôt(s) des séquences produites par le CNR sur les bases accessibles à la communauté scientifique

☐ Dépôt(s) des résultats en
temps réel

☐ Dépôt(s) des résultats
en temps proche du réel
(Dans la limite d'un mois post-séquençage)

☒ Dépôt(s) après valorisation
(Publication scientifique, rapport...)

Autres informations concernant les activités de séquençage : Indiquer dans la rubrique « Autres remarques à destination du comité des CNR » de l'annexe 3 (non rendue publique) toutes autres informations concernant les activités de séquençage non renseignées ci-dessus.

3 Activités de surveillance

La surveillance des infections à mycobactéries est effectuée grâce à des réseaux de laboratoires partenaires. Pour la tuberculose, en 2025, nous avons recueilli leurs données concernant les cas de 2024. Les données montrent une stabilité de la proportion de cas d'infections humaines à *M. bovis* parmi tous les cas de tuberculose recensés ; une baisse significative des cas de méningite tuberculeuse (6 cas en 2023 et un seul cas en 2024), et une résistance aux antituberculeux globalement stable.

Le CNR a recensé 57 cas de tuberculose à bacilles multirésistants diagnostiqués en 2024 (date de prélèvement clinique) contre 64 en 2023. C'est le chiffre le plus bas depuis 2020.

Le nombre de cas de lèpre enregistré au CNR en 2025 continue d'augmenter comme en 2024, en grande partie du fait de l'inclusion à nouveau de Mayotte dans nos correspondants à partir de novembre 2024 (15 cas en 2024 et 36 en 2025 dont 29 nouveaux cas).

3.1 Description du réseau de partenaires

Dans le cadre de la surveillance de la tuberculose, en complément de Santé publique France, le CNR-MyRMA s'appuie sur 2 réseaux.

- 1- Le réseau AZAY-Mycobactéries des laboratoires de mycobactériologie des CHU.

Le réseau adresse ses données N-1 ; en 2024, le réseau a donc collecté les données de 2024.

Le réseau regroupe 34 laboratoires qui représentent 45 CHU. Les DROM n'étaient pas représentés dans ce réseau car à la création du réseau, il n'y avait pas de CHU dans ces régions ; seul le laboratoire de l'institut Pasteur de Guyane qui réalise les analyses pour le CHU de Guyane a répondu aux sollicitations de rejoindre le réseau en 2023.

Le réseau AZAY-Mycobactéries a pour objectif une surveillance de la résistance primaire et secondaire aux antituberculeux de première ligne et de stratifier les résultats selon les variables d'intérêt.

- 2- Le réseau des laboratoires qui ont une activité de mycobactériologie en France

Le réseau adresse ses données N-1 ; en 2025, le réseau a donc collecté les données de 2024.

Le réseau comporte 115 correspondants en 2024– le taux de réponse à l'enquête 2024 a été de 73%. Le taux de réponse reste bas depuis la pandémie de Covid-19 ce qui explique que le nombre total de cas de tuberculose enregistrés au CNR-MyRMA est bien inférieur à celui rapporté dans le cadre de la DO. Pour rappel, les correspondants du réseau AZAY-Mycobactéries font de facto partie de ce réseau national.

Ce réseau avait pour objectif à son origine, la surveillance exhaustive de la tuberculose à bacilles multirésistants (résistants à isoniazide et rifampicine). Depuis, il sert également à la surveillance de la tuberculose résistante à la rifampicine (et sensible à l'isoniazide), et de la méningite tuberculeuse. Il sert également pour des enquêtes ponctuelles (tuberculose à *M. bovis*, infections à MNT) ou pour la diffusion d'alertes. Il permet également de recueillir des informations sur les techniques utilisées en France par les laboratoires qui font de la mycobactériologie, ce qui permet de répondre aux demandes de l'ECDC ou de OMS Europe.

- 3- Le CNR-MyRMA participe aux activités du groupe Mycomed de la Société française de microbiologie (SFM) pour des échanges sur les nouveautés scientifiques et les pratiques médicales sur la tuberculose et les infections à MNT.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.2.1 Surveillance des infections à Mycobacterium bovis

La surveillance est effectuée par le réseau Azay-Mycobactéries. L'ensemble des laboratoires n'identifie pas systématiquement l'espèce au sein du complexe *M. tuberculosis* ; les proportions de *M. bovis* au sein des tuberculose sont donc calculés uniquement pour les laboratoires faisant systématiquement cette identification (Tableau 4).

Tableau 4. Nombre et proportion de cas de tuberculose à Mycobacterium bovis (réseau Azay-Mycobactéries)

Année	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Nombre total de cas <i>M. bovis</i>	31	37	32	45	44	29	27	29	39	35
Nombre de cas <i>M. bovis</i> *	19	26	23	33	34	24	23	25	31	31
Nombre de tuberculose à culture+*	1131	1241	1487	1354	1408	1101	1261	1163	1440	1500
Pourcentage de <i>M. bovis</i> *	1,7	2,1	1,6	2,4	2,4	2,2	1,8	2,1	2,2	2,1

* Laboratoires poursuivant systématiquement l'identification jusqu'à l'espèce

En 2024, le nombre de cas de *M. bovis* est légèrement inférieur à 2023. Toutefois, la proportion de cas de *M. bovis* au sein de tous les cas de tuberculose n'est pas significativement différente depuis 2020 pour les laboratoires identifiant tous les cas jusqu'à l'espèce, ces laboratoires ayant recensés plus de cas de *M. bovis* mais aussi globalement plus de cas de tuberculose.

Parmi les 35 cas de 2024, l'âge médian était de 46 ans (45 ans en 2023, 37 ans en 2022). Six cas étaient nés en France dont 1 seul âgé de 15 ans et moins, deux entre 16 et 20 ans et trois de plus de 65 ans. Un seul des 28 cas nés à l'étranger avait moins de 15 ans et 20 des 28 étaient nés au Maghreb.

3.2.2 Surveillance de la méningite tuberculeuse à culture positive

En 2024, un seul cas de méningite à culture positive a été identifié par les correspondants du réseau du CNR chez les enfants de 5 ans et moins. Ce cas était né en France. Ce chiffre contraste avec celui des années précédentes (Figure 4).

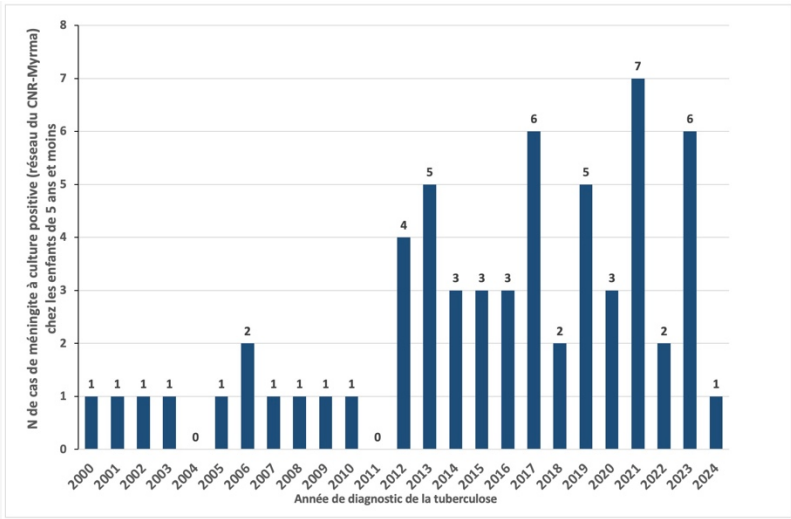


Figure 4. Nombre annuel de cas de méningite tuberculeuse à culture positive chez les enfants de 5 ans et moins.

3.2.3 Infections à mycobactéries non tuberculeuses

La répartition des principales espèces de mycobactéries non tuberculeuses reçues pour identification en 2025 était la suivante :

- 198 souches du **complexe *M. avium* (MAC)** dont 90 *M. avium*, 41 *M. intracellulare* et 59 *M. chimaera*. Parmi ces souches, 76% ont été considérées comme responsables d'infections, essentiellement respiratoires.
- 87 souches de *M. abscessus* dont 63 *M. abscessus subsp. abscessus*, 17 *M. abscessus subsp. massiliense*, et 7 *M. abscessus subsp. bolletii*. Au total 62 % des souches reçues étaient responsables d'infections.
 - 64 souches étaient issues de prélèvements respiratoires et 31 étaient considérées comme responsables d'infections, les autres responsables de colonisation parfois persistante.
 - 23 souches étaient issues de prélèvements extra-pulmonaires dont 10 cutanéomuqueux, 8 ostéo-articulaires, 3 prélèvements sanguins, 1 LCR, 1 cardio-vasculaire. Ces souches sont liées à une infection liée aux soins ou d'inoculation en milieu communautaire.
- 47 souches de ***M. xenopi***, toutes considérées comme responsables d'infections, dont 75% ont été considérées comme responsables d'infections, essentiellement respiratoires.
- 40 souches de **complexe *M. fortuitum*** et apparentés dont 26 *M. fortuitum subsp. fortuitum*, 2 *M. cosmeticum*, 1 *M. smegmatis*, 1 *M. porcinum*, 1 *M. peregrinum*, 1 *M. septicum*, 1 *M. senegalense*, 1 *M. conceptionense*, 1 *M. brisbanense*. Au total, 55%, étaient considérées comme responsables d'infections. Parmi les 22 extra-respiratoires répertoriées, il y a eu 10 infections cutanéomuqueuses, 5 bactériémies, 6 infections ostéo-articulaires ou post-opératoires, 1 infection de liquide d'ascite. Parmi les 16 souches isolées de prélèvements respiratoires, 5 étaient considérées comme possiblement associées à une infection.
- 33 souches de *M. chelonae* et apparentées dont 30 (90%) sont considérées comme responsables d'infections, essentiellement des infections extra-respiratoires, dont :
 - 19 cutanéomuqueuses, 3 hémocultures, 6 ostéo-articulaires, 1 digestif, 1 oculaire.
- 16 souches de ***M. kansasii***, agent classique d'infections pulmonaires mimant la tuberculose, toutes considérées comme responsables d'infections.

3.2.4 Surveillance de la lèpre en France et dans les départements et territoires ultra-marins (DROM)

Le CNR-MyRMA reçoit de nombreuses demandes de diagnostic microbiologique de lèpre pour les cas suspectés présents en France métropolitaine ainsi que les demandes venant de territoires ultra-marins où le diagnostic microbiologique est difficile (Réunion, Guyane, Martinique et Guadeloupe) ou requiert des examens complémentaires (Nouvelle Calédonie, Polynésie). Depuis fin 2024, nous recevons à nouveau les prélèvements des patients consultants au dispensaire de Mamoudzou (Dr Anne Marie de Montera, Dr Charles Huvet, pôle santé publique). Le transport est fait par le laboratoire de l'hôpital de Mamoudzou (Dr Benoit Cattin).

Nous répondons aussi aux demandes d'aide à la prise en charge pour des patients diagnostiqués les années précédentes, mais présentant des complications à type de réactions lépreuses de type 1 ou 2 (ENL). Ceci est fait en partie au cours de la réunion de concertation professionnelle (RCP) mensuelle (voir infra).

En 2025, nous avons reçu 359 prélèvements pour 198 patients avec suspicion de lèpre ou suivi sous traitement. Parmi eux, 102 (28.4%) prélèvements ont été positifs en PCR ou en microscopie, ce qui correspond à 81 (40.9%) patients avec un diagnostic de lèpre. Ces patients étaient 63 nouveaux cas et 18 patients dont le traitement avait déjà été commencé sur la base d'un diagnostic clinique et pour lesquels un suivi microbiologique sous traitement était nécessaire (n=13), ou étaient suspects de rechutes (n=5) devant de nouveaux signes cliniques apparus après l'arrêt du traitement.

Les 81 patients diagnostiqués vivaient pour 55 (68%) d'entre eux dans les DROM (36 à Mayotte, 8 en Guyane, 3 à la Réunion, 3 en Nouvelle Calédonie et 3 de Polynésie, 1 Martinique, 1 Guadeloupe) et pour 23 cas dans 14 CHU ou CH différents en France métropolitaine (10 cas en Ile de France, 13 cas en autres régions). De plus, en 2025

nous avons fait le diagnostic de 3 cas pour des pays européens qui ne font pas le diagnostic microbiologique de la lèpre : Angleterre, Roumanie, Autriche. Les patients étaient respectivement originaires du Pakistan, d'Indonésie et d'Autriche avec un séjour prolongé en pays endémique.

De façon générale, 41 patients étaient considérés comme non autochtones car originaires d'un pays endémique en dehors de la France, et 40 cas venaient de personnes nées en France métropolitaine ou dans les DROM.

Les 63 nouveaux cas ont été pris en charge pour 43 cas dans les DROM (29 à Mayotte, 2 nouvelle Calédonie, 1 à la Réunion, 7 en Guyane, 3 en Polynésie et 1 en Martinique). Pour les 20 cas restants dans 12 hôpitaux et 7 régions sanitaires différentes de France métropolitaine. Ceci montre bien la distribution large des cas de lèpre en France, comme cela a été écrit dans le rapport du Haut conseil de santé publique auquel nous avons participé entre 2020 et 2022 (rapport publié en 2023).

Parmi les 81 cas de lèpre avec un diagnostic positif (examen microscopique ou PCR), il a été possible d'étudier la résistance (seule la méthode génotypique est possible dans le diagnostic microbiologique de la lèpre car *M. leprae* ne cultive pas in vitro) pour 34 (42%) cas (32 des nouveaux cas et 2 des cas suivis qui n'avaient pas été étudiés précédemment). Ceci a permis de détecter en 2025 seulement un cas de résistance primaire à la dapsonne chez un habitant de Nouvelle Calédonie; les autres cas ont eu des souches sensibles aux antilépreux.

Si l'on regarde spécifiquement les cas diagnostiqués pour le département de Mayotte, nous avons reçu en 2025 un total de 63 prélèvements pour 43 patients dont 36 étaient positifs à *M. leprae* en microscopie ou en PCR. Il s'agissait de 29 nouveaux cas et 7 patients suivis ou en rechutes. Pour 19 des cas, les souches avaient suffisamment de bacilles pour l'étude de la sensibilité aux antilépreux et étaient sensibles.

Devant l'augmentation des cas de lèpre pour lesquels il est demandé au CNR-MyRMA une aide au diagnostic microbiologique, ou une aide à la prise en charge (choix du traitement, conseil auprès de la RCP), Il paraît important et opportun de pouvoir écrire des recommandations pour la prise en charge des cas de lèpre en France métropolitaine et dans les DROM, en plus des recommandations de l'OMS qui s'appliquent surtout pour les pays prioritaires endémiques. Il nous paraît aussi opportun de rediscuter d'une déclaration obligatoire ou de l'inscription des cas sur un registre spécifique, dans chaque DROM et en France métropolitaine). Ceci avait été recommandé dans les conclusions faites par le Haut conseil de santé publique en 2022 (HCSP 2022 : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1309>), qui n'a pas eu de suite à ce jour.

3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

3.3.1 Surveillance des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MDR)

Les cas de tuberculose à bacilles multirésistants sont surveillés par différentes sources du CNR : les souches adressées au CNR pour expertise microbiologique (bilan plus haut 2.5.2), la RCP des tuberculoses complexes, le réseau AZAY-Mycobactéries des CHU et l'enquête annuelle auprès du réseau national du CNR des laboratoires réalisant les analyses de mycobactériologie (CHU, CH hors CHU et privés).

Le croisement de ces données permet d'obtenir un nombre quasi exhaustif des cas de TB-MDR ainsi que les informations nécessaires à une bonne interprétation microbiologique et épidémiologique. Chaque cas de TB-MDR est enregistré dans l'année du prélèvement ayant mené au diagnostic à la différence du recensement des souches qui sont enregistrées l'année de réception de celles-ci au laboratoire du CNR (cf 2.5.2). Les données sont donc légèrement différentes, mais cette surveillance épidémiologique des cas annuels permet un recensement indépendant des délais de transmission des souches. Les cas de la Nouvelle-Calédonie ou de Polynésie ne sont pas inclus.

Finalement, il peut y avoir de légères différences de nombre entre les rapports consécutifs en raison d'un processus de validation qui se poursuit après avoir remis le rapport.

Le CNR a enregistré 57 cas de TB-MDR diagnostiqués en 2025 en métropole et dans les départements d'outre-mer (Figure 5), soit le nombre le plus faible de ces 4 dernières années. A ces cas s'ajoutent 6 cas de tuberculose résistante à la rifampicine mais sensible à l'isoniazide (6 cas en 2024).

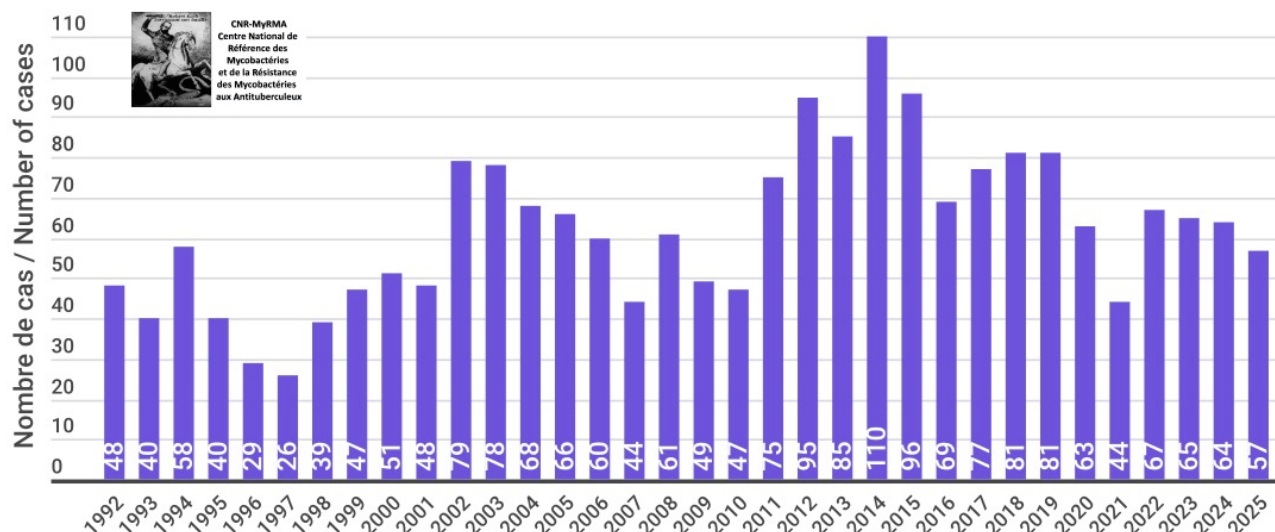


Figure 5. Nombre de cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) enregistrés au CNR de 1992 à 2025

Le nombre de cas de TB-MDR 2024 correspond à 1,4% du total des cas de tuberculose enregistrés dans le cadre de la déclaration obligatoire (DO) en 2024 (Figure 6). Cette proportion n'est pas encore calculable pour 2025, le dénominateur n'étant pas encore validé par Santé publique France.

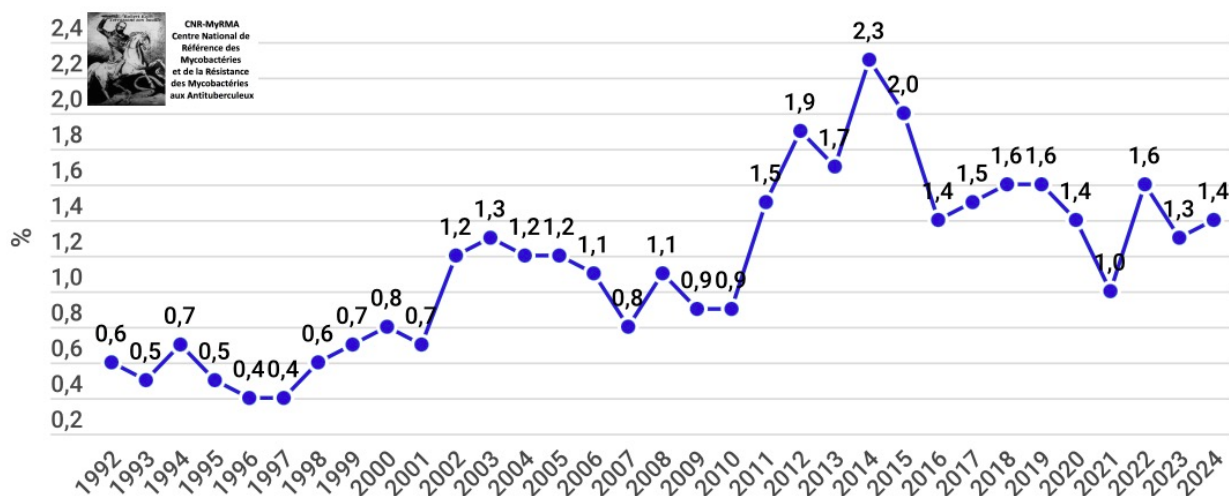


Figure 6. Pourcentage annuel de cas de tuberculose à bacilles multirésistants (MDR) de 1992 à 2024

Au total, 16 (30%) des 54 cas dont l'origine géographique est connue en 2025 provenaient d'Ile-de-France, 8 (15%) de PACA et 7 (13%) en Auvergne-Rhône-Alpes (<https://cnrmyrma.fr/2025/03/09/surveillance-de-la-tuberculose-a-bacilles-multiresistants/>). La région n'est pas disponible pour 3 des 57 cas. La proportion de cas diagnostiqués en Ile-de-France est sensiblement plus faible que les années passées (Figure 7). L'analyse détaillée des caractéristiques des cas de tuberculose MDR de 2025 n'est pas encore disponible en raison de données trop parcellaires.

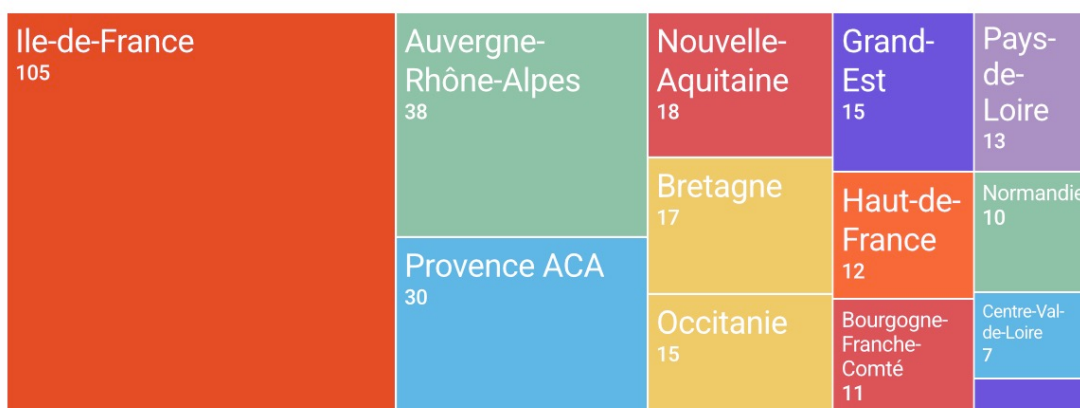


Figure 7. Distribution géographique des cas de tuberculose à bacilles multirésistants sur les 5 dernières années

3.3.2 Surveillance de la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux (réseau Azay-Mycobactéries)

Les données recueillies en 2025 concernent les malades diagnostiqués pendant l'année 2024 par 33 laboratoires du réseau Azay-Mycobactéries, recevant les analyses de 45 CHU (certains laboratoires analysant les prélèvements pour plusieurs CHU), dont la Guyane qui a rejoint le réseau en 2023. Un laboratoire rapportant habituellement ses cas au réseau n'a pas adressé d'information sur les cas de 2024.

Les 45 CHU du réseau ont colligé pour 2024, les données concernant 1859 cas d'infection à culture positive à *M. tuberculosis* complex, et parmi ces cas 18 était des infections à *M.bovis* BCG exclues de l'analyse et 45 n'avaient pas de résultat d'antibiogramme.

En 2024, le réseau représentait 41% des cas de tuberculose recensés par la déclaration obligatoire (Figure 8), en rappelant que le périmètre de surveillance varie entre ces 2 systèmes (tous les cas pour la DO et seulement les cas à culture + pour Azay-Mycobactéries). Cela signifie que la couverture du réseau Azay-Mycobactérie était probablement proche de 45% des cas à culture positive de la DO, si on estime que 10% à 20% des cas de la DO étaient à culture négative.

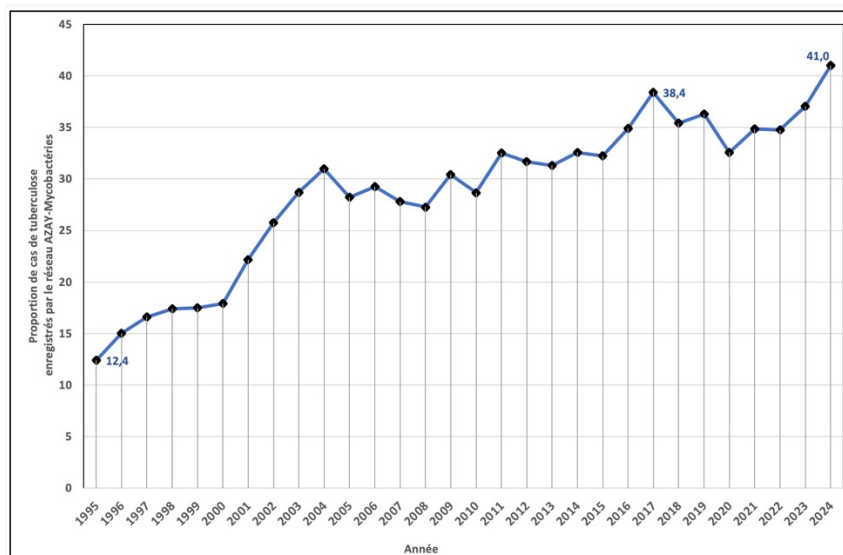


Figure 8. Proportion (%) de cas enregistrés par le réseau Azay-Mycobactéries par rapport aux cas enregistrés dans la déclaration obligatoire

La proportion de cas nés à l'étranger en 2024 était de 75%, identique à celles des deux années passées, 6,7% avaient déjà été traités (7,0% en 2023) et 4,2% étaient séropositifs pour le VIH (4,8% en 2023 et 5,3% en 2022). La proportion de souches résistantes primaires et secondaires à l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP) et l'éthambutol (EMB) en 2024 sont données dans le Tableau 5 selon les antécédents de traitement et le pays de naissance.

Tableau 5. Résistance aux antituberculeux de 1ère ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol) en 2024

Phénotype	(Réseau Azay-Mycobactéries)											
	Nouveaux cas						Malades déjà traités					
	Total		France		Autres		Total		France		Autres	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
N testées	1574	(100)	340	(100)	1190	(100)	111	(100)	22	(100)	88	(100)
-Sensible	1462	(92,9)	330	(97,0)	1089	(91,5)	97	(87,4)	21	(95,4)	75	(85,2)
-Résistante	112	(7,1)	10	(3,0)	101	(8,5)	14	(12,6)	1	(4,6)	13	(14,8)
R à au moins												
- INH	104	(6,6)	9	(2,7)	94	(7,9)	14	(12,6)	1	(4,6)	13	(14,8)
- RMP	32	(2,0)	3	(0,9)	29	(2,4)	8	(7,2)	1	(4,6)	7	(8,0)
- EMB	15	(1,0)	1	(0,3)	14	(1,2)	4	(3,6)	0	(0,0)	4	(4,6)
- MDR	27	(1,7)	2	(1,7)	25	(2,1)	8	(7,2)	1	(4,6)	7	(8,0)

INH : isoniazide ; RMP : rifampicine ; EMB : éthambutol.
Pour 45 des 1841 souches, les antibiogrammes n'ont pas été réalisés. Parmi les cas avec des résultats de sensibilité, les antécédents de traitement étaient douteux ou inconnus pour 11 cas et le pays de naissance était inconnu pour 63 cas. L'éthambutol n'a pas été éprouvée pour 3 cas.

Chez les cas jamais traités (« résistance primaire »), la fréquence de la résistance à au moins un des trois antituberculeux était de 7,1%. Comme les autres années, les souches résistantes à l'INH représentent la quasi-totalité des souches résistantes (104/112 souches), et la résistance à RMP est observée chez 2,0% des souches (1,8% en 2022) dont 5 souches monorésistantes. En 2024, la résistance est significativement plus fréquente chez les cas nés à l'étranger que chez les cas nés en France, ce qui n'avait exceptionnellement pas été le cas en 2023.

Chez les malades déjà traités (« résistance secondaire »), la fréquence de la résistance à au moins un des trois antituberculeux était de 12,6%, moins élevée qu'en 2023 (14,6%) et la multirésistance se montait à 7,2% des cas, quasi identique à 2023 (7,3%). La résistance à l'INH et RMP sont très rares chez les malades déjà traités et quasi exclusivement l'apanage de ceux nés à l'étranger.

Les évolutions de ces proportions sont illustrées dans les deux figures suivantes. Elles mettent particulièrement en avant l'impact des antécédents de traitement sur la prévalence de la résistance aux antituberculeux pour les cas nés en France (Figure 9) et pour les cas nés à l'étranger (Figure 10).

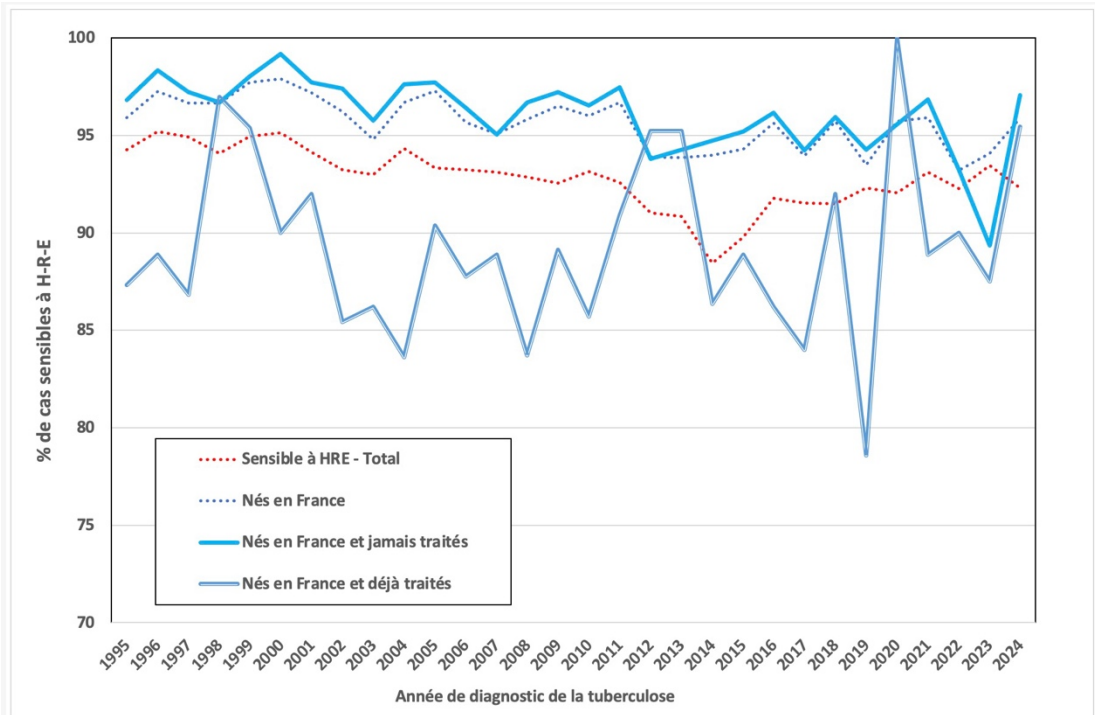


Figure 9. Fréquence de la sensibilité (%) aux trois antituberculeux (isoniazide, H; rifampicine, R; éthambutol, E) de 1995 à 2024 selon les antécédents de traitement pour les cas de tuberculose nés en France

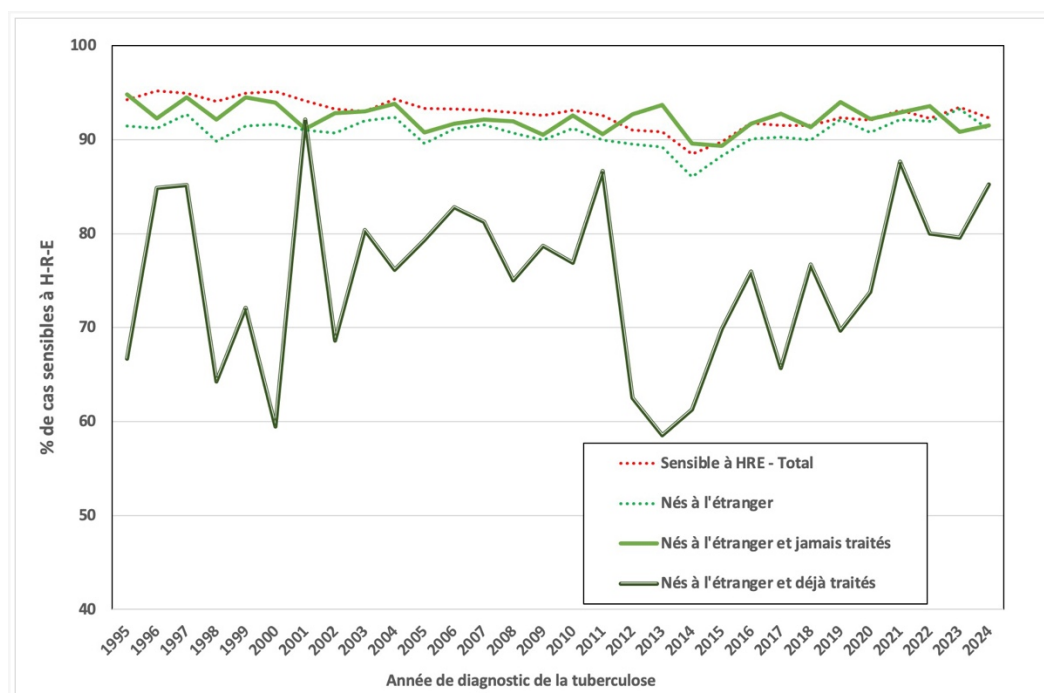


Figure 10. Fréquence de la sensibilité (%) aux trois antituberculeux (isoniazide, H; rifampicine, R; éthambutol, E) de 1995 à 2024 selon les antécédents de traitement pour les cas de tuberculose nés à l'étranger

3.3.3 Registre national des cas de tuberculose MDR en France

Le registre des cas de tuberculose MDR est un espace de travail anonymisé, déclaré à la CNIL (numéro 2168815) et inscrit au registre des traitements de l'APHP (20201218174223 ; première inscription en 2020, renouvelé pour 3 ans en 2023). Le logiciel de gestion informatisé partageable entre les acteurs (cliniciens en charge des patients, laboratoire, CNR-MyRMA, groupe thérapeutique du CNR-MyRMA) a été développé avec la société Epiconcept sur le logiciel Voozanoo®. L'accès au registre est sécurisé et se fait par mot de passe personnel après accord des administrateurs du CNR. La base de données du registre est hébergée chez Epiconcept qui est HDS.

En 2024, l'équipe du CNR-MyRMA a développé l'étude COhorte Nationale française des patients atteints par Tuberculose résistante à la Rifampicine (CONTRol-TB, APHP240748), une étude de cohorte nationale longitudinale qui rassemble une partie rétrospective historique (2006-2019) et une partie prospective, qui inclut les données du registre (à partir de 2020, jusqu'à 2029). L'étude CONTRol-TB a été approuvée en 2024 par le Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CESREES, avis 18626375). Le projet a été qualifié par la CNIL d'entrepôt de données de santé (EDS) : nous avons envoyé les documents nécessaires et la check-list de conformité au référentiel EDS en mai 2025. La CNIL requiert maintenant une mise en conformité de tous les EDS de l'AP-HP : des discussions sont en cours entre AP-HP et CNIL.

La mise en œuvre du registre national des cas de tuberculose MDR a commencé en 2020. Pendant cette période, le registre est renseigné à l'inclusion des patients discutés pendant les RCP. Les données microbiologiques phénotypiques et génotypiques (saisies par le CNR), les données cliniques du patient et concernant la tuberculose (saisies en ligne par le clinicien en charge), ainsi que la question posée par le clinicien à la RCP et l'avis donné par les experts de la RCP ont été saisies prospectivement dans le registre. Globalement, 226 patients TB MDR ont été inclus dans le registre en 2020-2025 (60% des patients TB MDR totaux en France). Au total, 128 utilisateurs (dans 52 centres différents) ont utilisé le registre, en plus des 8 administrateurs du CNR-MyRMA. Le taux de remplissage est bon (>80%) pour les données démographiques, les comorbidités et les caractéristiques de la tuberculose, mais encore insuffisant (<20%) en ce qui concerne les issues de traitement, par manque de retour des cliniciens après la RCP initiale qui a permis l'inclusion.

En 2023, des fonctionnalités supplémentaires ont été développées par la société prestataire, notamment un tableau détaillé et dynamique de "résumé des cas individuels" pour faciliter les discussions en RCP. Depuis, les demandes de discussion en RCP des patients atteints par tuberculose MDR se font exclusivement par le remplissage par le clinicien des données cliniques sur le registre. Cela est facilité par les nouvelles fonctionnalités du registre et par

la collaboration d'un ARC/TEC qui a été embauché au CNR en partie pour soutenir cette activité. En 2025, nous avons lancé un travail rétrospectif avec la collaboration d'une personne responsable dans chaque centre recruteur pour récupérer les données manquantes dans le registre. A partir de 2026, nous allons étendre progressivement l'inclusion dans le registre à tous les patients MDR, y compris ceux qui ne sont pas discutés pendant la RCP.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

3.4.1.1 *Mycobacterium tuberculosis*

En 2025, le CNR-MyRMA a contribué à consolider les données concernant la tuberculose à bacilles multirésistants disponibles dans la base eDO en :

- recensant l'ensemble des cas connus du CNR (réseau AZAY et souches reçues)
- transférant l'ensemble des informations sur ces cas, y compris les données de résistance aux antituberculeux de seconde ligne dans la base eDO
- aidant à identifier les cas signalés MDR dans eDO mais dont les souches n'ont pas été reçues au laboratoire du CNR.

Une fois les données consolidées dans eDO, elles sont transférées par Santé publique France à l'ECDC via Tessy.

De plus, le CNR aide à compléter le questionnaire annuel de ECDC/WHO Europe sur la surveillance de la tuberculose en collaboration avec SpF et la DGS, grâce aux données collectées par le réseau laboratoires du CNR. Ce travail permet une meilleure complétude des données adressées à l'ECDC et WHO Europe et qui sont disponibles dans le rapport annuel de ces institutions,

<https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis/surveillance-and-disease-data/annual-tb-surveillance> .

En 2025, nous avons participé aux réunions organisées dans le cadre du réseau européen des laboratoires de référence (ERLN-TB). La réunion s'est tenue à Sofia en Bulgarie, (septembre 2025).

Par ailleurs, nous organisons le réseau des membres de EUCAST-AMST en standardisant la méthode de détermination des CMI et tests de sensibilité aux anti-mycobactériens, en particulier pour les nouveaux antituberculeux (voir site https://www.eucast.org/ast_of_mycobacteria). En 2025, nous avons eu 5 réunions de groupe (steering committee ou general committee) et avons participé à la refonte du site web EUCAST.

3.4.2 *Mycobactéries non tuberculeuses*

Les réunions du réseau ERLTB-net concernent aussi les MNT. En 2025, nous avons participé à un nouveau chapitre du référentiel de l'ECDC sur le diagnostic des infections à MNT (Handbook on tuberculosis laboratory diagnostic methods in the European Union - updated 2026).

En 2025, nous avons poursuivi notre participation aux alertes sanitaires d'infections à MNT avec d'autres pays d'Europe : Allemagne, Suisse pour les endocardites à *M. chelonae* et à *M. chimaera* (voir § alertes).

Par ailleurs, notre travail au sein de EUCAST-AMST nous permet de participer à l'une activité de standardisation de la méthode de détermination des CMI et tests de sensibilité aussi pour les MNT (https://www.eucast.org/ast_of_mycobacteria).

Nous avons aussi collaboré avec nos collègues du CNR de Borstel (Allemagne) sur les tests de sensibilité aux antibiotiques de l'espèce *M. haemophilum*, qui est très difficile à cultiver,

3.4.3 *Mycobacterium leprae*

A la demande du ministère de la Santé, nous remplissons la déclaration que la France fait à l'OMS des cas de lèpre diagnostiqués en France métropolitaine. En 2025, l'OMS nous a aussi demandé de déclarer les cas des DROM pour lesquels ils n'avaient pas de données.

En 2025, nous avons donc déclaré les cas que nous avons diagnostiqués pour l'année 2024. Ils se décomposent en 24 cas présents en métropole et 39 cas diagnostiqués pour les DROM. Les cas déclarés pour la France métropolitaine sont 24 cas dont 19 nouveaux cas, 3 en retraitement (suspicion de rechute) et 2 transférés de leur département ou pays d'origine avec une incertitude sur la prise d'un premier traitement. Il s'agissait de 11 femmes et 13 hommes de 20 à 74 ans. Dix d'entre eux étaient originaires de pays étrangers à la France, et 10 d'entre eux venaient des DROM (8 de Mayotte, 1 de Martinique et 1 de Polynésie.)

Les cas que nous avons diagnostiqués et déclarés pour les DROM sont 39 cas (16 femmes et 23 hommes), comprenant les cas des Antilles (Martinique (2) et Guadeloupe (0)), Mayotte (15), Réunion (9), Guyane (7) et aussi la Nouvelle Calédonie (4) et la Polynésie (2), bien que ces territoires fassent parfois la déclaration de leur cas à leur région OMS respective. Certains des cas vivant dans les DROM n'étaient pas autochtones mais venaient d'autres pays limitrophes (Brésil, Surinam, Haïti).

Tous ces cas ont été étudiés pour la résistance aux antituberculeux selon les recommandations de l'OMS 2016. Une souche résistante à la dapsona avait été détectée chez un cas de Guyane (femme de 53 ans, nouveau cas).

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Surveillance de la résistance de *M. tuberculosis* au prêtomanide

Le CNR-MyRMA a poursuivi sa participation au programme international de surveillance de la sensibilité des souches de TB-MDR au prêtomanide coordonné par la TB-Alliance (2020-2025). Cette surveillance comprend également la surveillance de la résistance aux autres antituberculeux les plus récents.

En 2025, aucune souche résistante au prêtomanide n'a été détectée sur la base d'une concentration critique de 1 mg/L.

4 Alertes

Le CNR-MyRMA est mis à contribution par les autorités sanitaires (ARS, InVS, DGS), ou émet spontanément des alertes concernant des cas inhabituels de tuberculose ou d'infection à mycobactérie non tuberculeuse ou de lèpre par leur circonstance de survenue, leur groupement, l'espèce ou la souche en cause.

4.1 Tuberculose

Les évènements marquants pour l'année 2025 ont été les suivants :

- Un épisode de transmission à un personnel soignant immunodéprimé sous anti-TNF alpha d'une souche TB-XDR
- Une épidémie communautaire de tuberculose MDR au sein d'un foyer pour mineurs non accompagnés (MNA) avec 8 TM et 20 ITL
- Une épidémie communautaire au sein d'un collège avec dépistage autour d'un cas de 105 ITL sur 493 collégiens dépistés
- La poursuite d'une épidémie communautaire de tuberculose MDR à Tahiti débutée en 2015 (1 nouveau cas en 2025).

En 2025, le CNR-MyRMA a réalisé le génotypage de 55 souches multirésistantes de *M. tuberculosis complex* par comparaison du génome complet. Cela a permis d'identifier 7 épisodes de cas groupés, totalisant 12 cas. Elle a également permis de rattacher 6 nouveaux cas à des épidémies en cours, initiés en 2019 et en 2014 pour deux de ces épisodes.

En 2025, le CNR-MyRMA a réalisé le génotypage de 55 souches non multirésistantes de *M. tuberculosis complex* par la méthode MIRU-VNTR de 24 loci (4 souches) ainsi que par comparaison du génome complet (51 souches) pour suspicions de cas groupés ou de contamination inter-prélèvements au laboratoire. Cela a permis d'apporter les informations suivantes, en complément des enquêtes épidémiologiques menées sur le terrain par les autorités sanitaires (CLAT, etc.) :

- 11 épisodes de cas groupés (communautaire, entreprise, école, foyers de précarité, centre pénitentiaire), totalisant 26 cas sur les 41 explorés (2 à 5 cas par épisodes),
- 1 cas de vraie rechute et non de réinfection,
- 1 épisode de contamination inter-prélèvements au laboratoire totalisant 2 cas sur les 10 explorés.

4.2 Mycobactéries non tuberculeuses

Les alertes pour lesquelles le CNR-MyRMA a été sollicité en 2025 correspondent soit au suivi des alertes des années précédentes, soit à des déclarations d'infections liées aux soins (eSIN) avec diverses mycobactéries non tuberculeuses présentes dans l'eau courante servant aux soins. Elles sont résumées ci-dessous.

4.2.1 Alerte européenne puis mondiale d'infection post CEC à *M. chimaera*

Ces infections (endocardites, spondylodiscites, ...) sont liées aux générateurs thermiques utilisés dans les blocs opératoires pour la circulation extra-corporelle (CEC). Pour rappel, ces dispositifs ne sont pas équipés en eau stérile ou bactériologiquement maîtrisée et ont pu relargué des mycobactéries pendant l'intervention chirurgicale. De plus, la démonstration que tous les cas étaient infectés par une souche de génome identique ou proche, a permis de montrer que l'épidémie était liée à une contamination massive à partir d'une souche de *M. chimaera* présente dans des générateurs thermiques lors de leur fabrication dans les usines situées en Allemagne. Cette épidémie a permis de pratiquer une enquête approfondie avec Santé publique France sur l'usage des générateurs thermiques au bloc opératoire dans les établissements pratiquant la chirurgie cardiothoracique.

En 2024, nous n'avons pas reçu de prélèvements d'eau isolées de générateurs thermiques, ni de souches de *M. chimaera* envoyées par les autres hôpitaux. Néanmoins, nous avons reçu des appels et des demandes pour reprendre une enquête de surveillance des eaux des générateurs, 10 ans après les changements de procédures et de matériels

(nouveaux générateurs produits par la société). En effet, les générateurs actuellement utilisés sont soit des modèles achetés après 2015, soit des modèles d'avant 2015 pour lesquels la société avait proposé de les reprendre et de les désinfecter. Donc en théorie, aucun d'entre eux ne devrait être infecté par la souche de *M. chimaera* responsable de l'épidémie de 2015.

En 2025, nous avons reçu 31 souches de *M. chimaera* pour évaluer combien de générateurs sont encore positifs et si les souches sont toujours clonales avec la souche initiale de l'épidémie (souche Zuerich 1). Le séquençage WGS est en cours et les résultats de comparaison avec la souche Zuerich 1 seront disponibles en 2026.

Il n'y a pas eu de nouveau cas humain d'infection post CEC mais nous restons vigilants sur les cas d'infection extra-respiratoire à *M. chimaera*.

4.2.2 Alerte européenne de plusieurs cas d'endocardites à mycobactéries

Ces alertes ont eu lieu en Allemagne (collaboration avec le CNR allemand : Pr Florian Maurer, Pr Stefan Niemann, Dr Inna Friesen, Pr Annette Moter) et en France sur bioprothèse survenus entre 2018 et 2022. Un premier fabricant industriel avait été mis en cause pour 5 cas en 2018 et il avait cessé son activité. En 2022, un autre fabricant de bioprothèses (valves et conduits aortiques) a été mis en cause à partir du signalement eSin d'un cas d'endocardite à mycobactérie et un signalement en matière de vigilance à l'ANSM en mars 2022. L'industriel a été mis en cause et interdit de commercialiser les bioconduits en France en accord avec l'ANSM. Les données de l'alerte ont été publiées dans Lancet Microbe 2024 (Kikhney et al.).

En 2025, nous n'avons pas été alertés par de nouveau cas ou de suspicion. Néanmoins, nous continuons une surveillance des endocardites (étude de 27 valves suspectes d'endocardite sur bioprothèses depuis 2023) car la source de l'infection n'a pas été encore trouvée. Nous restons donc vigilants.

4.2.3 Suivi des cas groupés d'infections à *Mycobacterium chelonae* dans les hôpitaux d'une même région

Depuis 2019, nous sommes sollicités pour des cas d'infections à *M. chelonae* liés aux soins ou survenant chez des patients ayant été hospitalisés dans deux hôpitaux d'une même région (centre anti-cancéreux et CHU). De 2019 à 2023, 22 cas ont été rapportés à SPF (eSIN 46516) avec l'envoi de souches au CNR pour génotypage. Les souches ont été étudiées en WGS, et comparées aussi à celles isolées de prélèvements d'eau faits dans plusieurs lieux des 2 centres. Les 22 souches se distribuent en plusieurs clusters mais nous n'avons pas encore pu trouver tous les liens unissant ces souches et expliquant ces cas groupés, sauf un cluster regroupant 5 cas de patients et aussi deux souches environnementales, et un cluster regroupant 7 cas de patients et les souches de la douche et lavabos de la chambre incriminée. La pose de filtres a été faite pour les points à risque depuis mai 2022.

En 2025, il n'y a pas eu de nouveau cas mais nous avons eu une réunion avec l'ARS et les établissements concernés. Les points d'eau à risque (contenant une quantité élevée de *M. chelonae*) sont toujours filtrés.

Le suivi épidémiologique n'est pas encore abouti et nous restons vigilants sur la survenue de nouveaux cas d'infections, en particulier si l'établissement retire les filtres à certains points d'eau.

4.2.4 Cas d'une infection nosocomiale des tissus mous à *Mycobacterium abscessus*

Nous avons expertisé la souche d'un patient (abcès cutané à la suite de l'insertion d'un cathéter sous cutané), ainsi que 3 souches isolées de prélèvements d'eau issus du chariot de douche ayant servi pour la douche au lit du patient. La souche du patient et les trois souches de l'environnement sont dans le même cluster avec moins de 10 SNP de différence. Il s'agit donc possiblement d'un cas d'infection liée aux soins. La procédure de désinfection du chariot douche a été revue par l'équipe opérationnelle d'hygiène et un travail en collaboration avec le fournisseur mis en place. En attendant, ce dispositif a été mis hors d'usage.

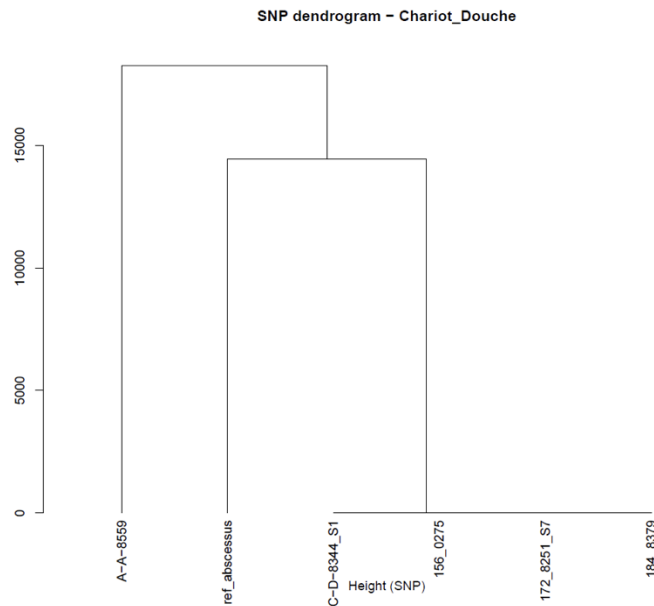


Figure 11. Dendrogramme des souches de *Mycobacterium abscessus* isolées d'un abcès cutané et de l'eau

4.2.5 Cas groupés d'infections cutanées à *Mycobacterium chelonae* après sclérothérapie

Trois souches cliniques ont été étudiées ; elles étaient issues de 3 patients ayant eu un acte de sclérothérapie dans un même cabinet médical. Cet épisode a été suivi en collaboration avec le CPIAS d'Ile-de-France. Ces souches appartiennent au même cluster avec 1 à 2 SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) de différence, alors qu'une différence de plus de 91000 est trouvée avec la souche de référence (*M. chelonae* ATCC35752)

Tableau 6. Matrice des SNP des souches de *Mycobacterium chelonae* isolées après sclérothérapie

Référence de la souche	170-2712_S3	170-7747_S5	183-7191_S7	Ref <i>M. chelonae</i>
170-2712_S3	0	1	2	91304
170-7747_S5	1	0	1	91303
183-7191_S7	2	1	0	91302
Ref <i>M. chelonae</i>	91304	91303	91302	0

4.2.6 Cas groupés d'infection à *Mycobacterium mucogenicum* sur dispositif intraveineux

A la suite d'un signalement e-SIN, 2 souches de deux patients pris en charge dans le même établissement ont été comparées. A l'issue du séquençage NGS, les souches isolées chez les patients ne sont pas reliées entre elles (>50 000 SNP de différence entre elles).

5 Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

Le Groupe Thérapeutique des infections à mycobactéries de traitement difficile a été mis en place par le CNR-MyRMA en 2006. Une charte régit le fonctionnement de ce groupe, dénommé « TB-MNT-consilium France », qui organise des Réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). La liste des participants présents est établie lors de chaque RCP et une bibliographie à jour est mise à la disposition des participants. Ces RCP sont accessibles en "présentiel" ou en vidéoconférence.

Initialement centré sur les cas de tuberculose (TB-MDR ou autres TB de traitement difficile), le CNR-MyRMA a mis en place en 2018 une RCP spécifiquement dédiée à la prise en charge des infections à mycobactéries non tuberculeuses, respiratoires et extra-respiratoires et une RCP dédiée à la lèpre. Une fiche de renseignements microbio-cliniques « MNT » et une pour la lèpre ont été élaborées pour réunir les informations données par le correspondant et nos échanges de réponses avec les résultats d'expertise.

Les activités du TB & NTM-consilium sont organisées par :

- le laboratoire coordinateur (Pitié-Salpêtrière) pour les RCP « tuberculoses complexes »,
- le laboratoire associé Bichat pour les RCP « infections à mycobactéries non tuberculeuses » et RCP « lèpre ».

5.1.1 Site internet du CNR-MyRMA

Le site internet du CNR-MyRMA, <https://cnrmyrma.fr> est mis à jour régulièrement, en particulier en y ajoutant les rapports annuels du CNR-MyRMA, en mettant à jour les données de surveillance et les publications du CNR-MyRMA et des alertes ou informations clés à destination des professionnels dont :

- La journée nationale d'information sur la tuberculose coorganisée avec Santé Publique France et la Direction Générale de la Santé
- L'actualisation sur les indications des tests IGRA (HAS).

Le site a également permis de relayer l'alerte de réactovigilance concernant les tests de sensibilité au pyrazinamide et les conseils afférents donnés par le CNR-MyRMA.

5.1.2 RCP tuberculoses complexes

Au total 181 dossiers ont été discutés par le Groupe thérapeutique au cours des 20 sessions de 2025 pour 172 patients, certains patients ayant fait l'objet de plusieurs présentations pour modification de traitement. Selon leur complexité, les dossiers de ces cas ont été examinés lors de 1 à 4 réunions.

Distribution des 181 dossiers :

- 27 cas de TB MDR,
- 55 ITL MDR ou dépistages autour de cas MDR,
- 76 TB compliquées non MDR (monorésistance aux antituberculeux, toxicité, ITL complexe, etc),
- 7 aggravations paradoxales,
- 16 problèmes diagnostiques.

En 2025, les participants réguliers aux RCP tuberculose étaient :

- l'équipe du CNR-MyRMA,
- 3 praticiens du Centre Médical de Bligny (Mathilde Jachym, Damien Le Dû, Dhiba Marigot Outtandy),
- 2 pédiatres de l'hôpital Trousseau (Guillaume Thouvenin, Blandine Prevost),
- 1 spécialiste des réactions paradoxales (Anne Bourgarit)
- 2 infectiologues (Amélie Chabrol de la Pitié-Salpêtrière, Yousra Kherabi de Bichat).

Tendances évolutives 2006-2025 RCP tuberculose

L'activité de conseil via les RCP a considérablement augmenté après la phase initiale de mise en place en 2006-07 (11 à 13 dossiers/an) : +50% de 2009 à 2011 (46 à 70 dossiers/an), x2 entre 2011 et 2012, +30% en 2013 et +53% en 2018). Depuis 2020, cette activité s'est stabilisée autour d'environ 200 dossiers par an.

En dehors des RCP, l'équipe du CNR répond à des demandes de conseils concernant le diagnostic ou le traitement des infections à mycobactéries.

En 2025, 972 conseils ont été donnés et tracés :

- 25% pour traitement de mycobactériose,
- 41% pour traitement de tuberculose compliquée,
- 16% pour traitement de tuberculose MDR,
- 12% pour problème diagnostique,
- 6% pour conseil technique.

5.1.3 RCP des infections à mycobactéries non tuberculeuses

En 2025, nous avons eu 11 réunions de la RCP MNT au cours desquelles nous avons examiné et discuté 222 cas de patients atteints d'infections à mycobactéries non tuberculeuses.

Il s'agissait pour environ la moitié d'infections respiratoires (117/222, 52,7%) chez des personnes ayant une pathologie broncho-pulmonaire chronique (bronchiectasie, BPCO, cancer, mucoviscidose ...) dont 8 cas de mucoviscidose avec des infections à *M. abscessus* et dont 65 infections respiratoires à *M. avium* complex (40 *M. avium*, 9 *M. intracellulare*, 16 *M. chimaera*). Les autres infections sont à *M. abscessus* (26), *M. szulgai* (3), *M. kansasii* (1), *M. xenopi* (11), *M. scrofulaceum* (2), *M. simiae* (1).

Pour l'autre moitié (105/222, 47,3%), il s'agissait d'infections extra-respiratoires observées chez des patients immunodéprimés (pathologies cancéreuses ou hémopathies, SIDA, immunosuppresseurs au long cours) dont 39 infections généralisées, 1 méningite post-opératoire, 34 infections cutanées chez des patients ayant eu une inoculation directe liée aux soins ou à un geste esthétique, 30 infections ostéo-articulaires après chirurgie ou inoculation faisant suite à un traumatisme et 1 adénopathie de l'enfant.

On peut remarquer que le nombre de dossiers soumis a beaucoup augmenté (de 132 en 2024 à 222 en 2025), d'autant plus que de nombreux dossiers sont discutés par téléphone dans les deux laboratoires de CNR. Néanmoins, la proportion des infections respiratoires vs extra-respiratoires, est quasiment la même qu'en 2024 (53.8% respiratoire et 46.2% extra-respiratoires en 2024.)

Depuis 2019, 858 dossiers ont été discutés lors de la RCP MNT du CNR-MyRMA dont 460 infections pulmonaires (53,6%) et 398 infections extra-pulmonaires (46,4%). Ces dossiers concernaient 660 patients, car le dossier d'un même patient peut être rediscuté, de 1 à 4 fois, pour 23% des dossiers. Les infections sont dues majoritairement à *M. avium* complex (30% des cas) ou à *M. abscessus* (27%).

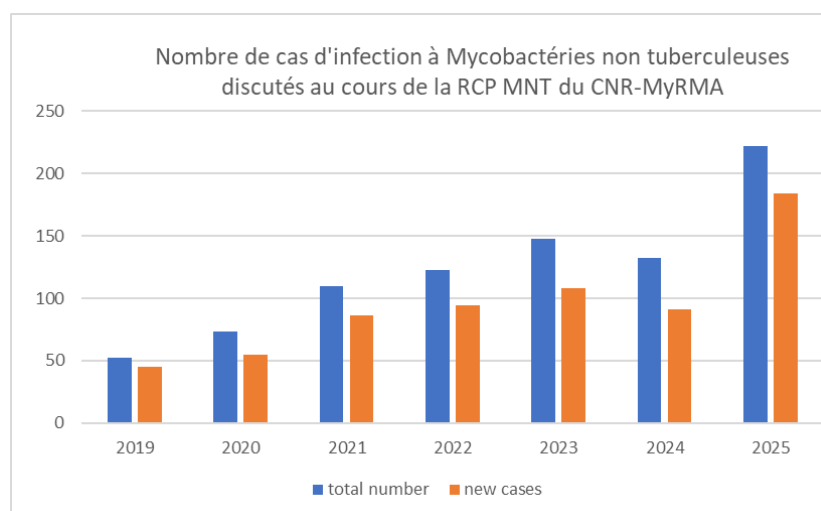


Figure 12. Nombre de cas d'infections discutés lors de la CRP "mycobactéries non tuberculeuses"

5.1.4 RCP lèpre

En 2025, nous avons eu 11 réunions au cours desquelles nous avons examiné et discuté 51 dossiers pour 45 cas de lèpre ou suspects de l'être.

Les questions posées au groupe de collègues de la RCP étaient les suivantes : suspicion diagnostique de lèpre ou prise en charge d'un nouveau cas (n=20); prise en charge de troubles neurologiques liés à la lèpre (n=9), suivi sous traitement le plus souvent à cause de manifestations d'intolérance ou de nouveaux signes suspects de réaction lépreuse (n=11), prise en charge de réactions de type 1 (n=3) ou d'érythème noueux lépreux (ENL, n=8), pour lesquelles un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur était requis. Certains patients étant rediscutés pour des questions différentes.

La présence de collègues spécialisés en dermatologie, infectiologie et neurologie, nous permet de répondre au mieux aux besoins des collègues et des patients. Une fiche diagnostique a été réalisée par le CNR-MyRMA et est présente sur le site web. En 2025, nous avons participé à la mise à jour de la fiche de l'INRS sur la lèpre. Nous n'avons pas encore pu faire l'étude rétrospective prévue.

5.1.5 Accueil de stagiaires ou visiteurs

En 2025, le CNR a accueilli :

- Une technicienne du laboratoire national de référence pour la tuberculose du Liban (Université Saint Joseph de Beirut) pendant 2 semaines pour apprendre le nouveau protocole EUCAST de détermination des CMI des antituberculeux.
- Une stagiaire en master 1 (2 mois)
- Une stagiaire en master 2 (6 mois)

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

HAS

- o Réponse à la demande de l'HAS pour l'actualisation des recommandations des tests IGRA pour l'infection tuberculeuse (février 2025 et septembre 2025, E. Cambau)

ANSM

- o Poursuite des investigations sur les endocardites à mycobactéries sur bioprothèses (E. Cambau)

ARS

- o Participation à l'investigation liées aux alertes avec les ARS régionales (cf supra)

HCSP

- Actualisation des recommandations en matière de dépistage, de diagnostic et de surveillance de l'infection tuberculeuse latente (de mars à décembre 2025, réunions mensuelles, E. Cambau, N. Véziris)

CASFM

- Organisation et animation du groupe de travail de révisions des recommandations pour l'antibiogramme des mycobactéries non tuberculeuses publiées par le CA-SFM (première publication en 2019) (A. Aubry, F. Mougari, N. Véziris)

ECDC / OMS

- Participation aux conférences organisées par l'ECDC sur les laboratoires de référence (J. Robert, E. Cambau)
- Participation comme représentant de l'ESCMID au EU/EEA Tuberculosis Disease Network Meeting coordonné par l'ECDC ; participation au TB Monitoring Advisory Group de l'ECDC (L. Guglielmetti)
- Participation au comité de pilotage de l'European Research Initiative, un groupe de travail promu et organisé par la région Europe de l'OMS (L. Guglielmetti)
- Révision des recommandations de l'OMS sur le traitement de la tuberculose résistante aux médicaments (L. Guglielmetti)
- Participation au Leprosy research meeting avril 2025 (E. Cambau, visio)
- Réunion du technical advisory group pour l'OMS lèpre en mai 2025 (E. Cambau, visio)
- Réunion du technical advisory group pour l'OMS lèpre en décembre 2025 (visio) (A. Aubry - nommée membre du TAG en 2025)
- Chair du groupe de travail OMS du « réseau de surveillance de la résistance secondaire aux antiléproux » : 10 réunions en visio en 2025 (E. Cambau)

ESCMID

- ESCMID comme membre du comité exécutif (E. Cambau) jusqu'en avril 2025, et comme président du « ESCMID study group for mycobacterial infections » (ESGMYC, L. Guglielmetti)
- EUCAST : comme responsable (E. Cambau) du groupe des antimycobactériens (AMST) et comme membre représentant la France (A. Aubry)
- Organisation d'un cours international de 3 jours avec l'ESCMID à Vilnius (Lituanie) (L. Guglielmetti) : « Optimising Management of Tuberculosis and Mycobacterial Infections with Genomic Approaches », Septembre 2025

CLSI

- E. Cambau participe au groupe de travail du CLSI pour la révision des recommandations sur les tests de sensibilité aux antimycobactériens (réunion mensuelle avec les collègues des USA, et représentants de l'OMS).

ERS

- Participation au *Long Range Planning Committee* du groupe d'étude sur les infections respiratoires de l'ERS (L. Guglielmetti)

SPLF / SPLF

- Participation à la rédaction des nouvelles recommandations françaises pour la prise en charge de la tuberculose (L. Guglielmetti, N. Véziris)

SF2H

- Participation à la relecture du document de la SF2H sur les précautions complémentaires en cas de tuberculose pulmonaire (N. Véziris)

AUTRES

- Participation aux activités d'animation scientifique du Groupe de Travail sur les nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales (GT3) de l'ANRS
- Révision de la fiche lèpre pour l'INRS (Institut national de recherche et de sécurité) Lèpre. Agent pathogène - Base de données EFICATT - INRS (Tous)
- Membre du comité scientifique de l'étude de prophylaxie de la lèpre PEP++ organisée par Netherlands Leprosy relief et American Leprosy mission (E. Cambau)

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

- o Présentation du projet ANR DETONATOR dans le cadre du projet SUAVES, sélectionné par l'ANR dans le cadre de l'appel à projets « Sciences avec et pour la société », (<https://www.sorbonne-universite.fr/suaves-recherche-sans-filtre>) (A. Aubry)
- o Entretien pour le journal de la Fondation Raoul Follereau, « Aider les autres à vivre », au sujet du travail réalisé et publié dans le NEJM sur l'essai clinique visant à évaluer l'efficacité de la Bedaquiline mené au Mali, (A. Aubry)
- o Entretien pour un article dans Science & Vie, « "Pour la première fois, je me dis qu'il est possible d'éradiquer la maladie " : dans la lutte contre la lèpre, les pas de géant de la recherche » pour la Journée Mondiale des malades de la lèpre (A. Aubry)
- o Entretien dans whatsupdoc, (<https://www.whatsupdoc-lemag.fr/article/non-la-lepre-nest-paseradiquee-et-il-faudrait-peut-etre-sy-mettre-plus-serieusement>) pour la Journée Mondiale des malades de la lèpre, (A. Aubry)
- o Entretien pour le magazine scientifique d'actualité « Epsilon » , sur les raisons de la "longévité" de la tuberculose. (A. Aubry)

6 Travaux de recherche et publications

6.1 Activités de recherche lors de l'année 2025

Le résumé des travaux publiés en 2025 est donné ci-dessous.

La liste extensive des travaux publiés est disponible sur le site internet du CNR : <https://cnrmyrma.fr/publications/>.

6.1.1 Tuberculose

- Un membre du CNR a coordonné, dans le cadre de ses activités au sein de MSF, les travaux internationaux de recherche clinique sur les nouveaux traitements antituberculeux pour les tuberculoses MDR qui sont maintenant les traitements de référence de ces cas difficiles à traiter (publications 10 à 12).
- Nous avons participé, en collaboration avec Santé Publique France, à l'évaluation de l'impact de la pandémie de Covid-19 sur l'épidémiologie de la tuberculose en France (publication 13).
- Participation à des travaux visant à analyser l'activité et le mode d'action de nouveaux antituberculeux (publications 1 et 20).
- Nous avons évalué le rôle de *whiB6* et *kdpDE* dans le succès épidémique du clone MDR BO/W148 (publication 5)
- Nous avons décrit une nouvelle sous lignée de la lignée L2 « Beijing » (modern7L2), grâce à la plateforme de bio-informatique (TB annotator) mise en place par Christophe Sola (publication 23). Cette lignée est caractérisée par des SNPs sur le gène *fgd1* qui est impliqué dans la sensibilité au pretomanide et delamanide.
- Nous avons collaboré à une grande étude européenne sur le devenir des cas de tuberculose XDR (publication 15).

6.1.2 Mycobactéries non tuberculeuses

- Nous avons développé un protocole d'isolement et de dénombrement des MNT dans l'eau de réseau.

6.1.3 Lèpre

- La prise en charge de la lèpre est longue et contraignante car elle nécessite la combinaison de plusieurs antibiotiques pendant un an ; nous avons participé à un essai clinique au Mali qui a mis en évidence l'activité remarquable de la bédaquiline ouvrant des espoirs de simplification du traitement de la lèpre (publication 6).
- Nous avons montré que le télacebec, inhibiteur de la chaîne respiratoire a une activité prometteuse vis à vis de *M. leprae* dans un modèle murin de lèpre (publication 5).

6.2 Liste des publications et communications de l'année 2025

En 2025, le CNR-MyRMA a publié 25 publications internationales ayant un lien direct avec les activités du CNR.

Le CNR-MyRMA a présenté dans des congrès ou symposiums :

- 15 communications sur invitation
- 10 communications scientifiques.

Le CNR-MyRMA a de plus participé à l'organisation de trois congrès ou symposiums.

6.2.1 Publications internationales

1. Aguilar-Pérez, C., Lenaerts, A. J., Villellas, C., Guillemont, J., Dallow, J., Painter, H., Ammerman, N. C., Hassan, A., Golovkine, G., Brock, L., Sordello, S., Chauffour, A., Aubry, A., Mai, T. C., Wong, S., Clark, T. G., Nam, K., Kim, J., Choi, J., ... Lamprecht, D. A. (2025). The role of cytochrome bc1 inhibitors in future tuberculosis treatment regimens. *Nature Communications*, 16(1), 9344. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64427-6>
2. Allam, C., Haenn, S., Giraud, E., Awad, Z., Robert, J., Cambau, E., Moulin, L., & Mougari, F. (2025). Standardised protocol for the detection and quantification of nontuberculous mycobacteria (NTM) in tap water and its application in investigating the source of NTM clinical infections. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 268, 114618. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2025.114618>
3. Benhard, J., Monsel, G., Dubée, V., Pavese, P., Rasoldier, V., Garrait, V., Talleux, M., Vuotto, F., Gueneau, R., Pouget-Abadie, X., Thy, M., Palacios, C., Bachir, M., Djossou, F., Tunesi, S., Jachym, M. F., Pourcher, V., Veziris, N., & Bourgarit, A. (2025). Standardized Infliximab Regimen to Treat Severe Central Nervous System Tuberculosis: A Case Series of 18 Patients. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(8), ofaf450. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf450>
4. Bonnet, I., Orgeur, M., Brossier, F., Sayes, F., Frigui, W., Madacki, J., Varet, H., Chauffour, A., Aubry, A., Veziris, N., Sougakoff, W., Brosch, R., & Tournebize, R. (2025). Evaluation of the role of *whiB6* and *kdpDE* in the dominant multidrug-resistant clone *Mycobacterium tuberculosis* B0/W148. *Microbiology Spectrum*, e03224-24. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03224-24>
5. Chauffour, A., Cambau, E., Pethe, K., Veziris, N., & Aubry, A. (2025). Unprecedented in vivo activity of telacebec against *Mycobacterium leprae*. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 19(5), e0013076. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0013076>
6. Fomba, A., Haidara, F. C., Kodio, M., Arama, C., Cambau, E., Chauffour, A., Veziris, N., Broeckling, B. E., Warren, A. K., Cauchoix, B., Alcaïs, A., Marsollier, L., Assé, H., Jackson, M., Sow, S. O., Faye, O., Jarlier, V., Cole, S. T., Avanzi, C*, A. Aubry*, Johnson, R. C*. (2025). Bedaquiline Activity against Leprosy. *New England Journal of Medicine*, 392(21), 2174–2176. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2412487> (*co-derniers auteurs)
7. Fouchet, T., Nait Chabane, M., Allam, C., Awad, Z., Mougari, F., Hartmann, A., Rochelet, M., & Cambau, E. (2025). Clinical evaluation of the diagnostic performances and treatment monitoring of the new PATHFAST TB LAM Ag assay in sputum specimens of patients with tuberculosis or with nontuberculous mycobacteria pulmonary disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 63(12), e01269-25. <https://doi.org/10.1128/jcm.01269-25>
8. Gerussi, V., Petersen, T., Bonnet, I., Aubry, A., Bachir, M., Gyde, E., Morel, F., Poinçon, C., Rached, B., Pourcher, V., Rioux, C., Vallois, D., Veziris, N., Robert, J., & Guglielmetti, L. (2025). Evaluation of High-Dose Isoniazid in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Emerging Infectious Diseases*, 31(3). <https://doi.org/10.3201/eid3103.241473>
9. Goletti, D., Banaei, N., Batra, R., Berger, A. E., Blazevic, A., Botelho-Nevers, E., Breen, R., Bruiners, N., Cambau, E., Carbonnelle, E., Daley, C. L., Descotes-Genon, C., Gennaro, F. D., Doucet-Populaire, F., Esmail, A., Guzman, J. D. E., Fontana, L., Gennaro, M. L., Handler, D., ... Dheda, K. (2025). Accuracy of VIDAS® TB-IGRA in TB patients and individuals with different thresholds of exposure. *International Journal of Infectious Diseases*, 108318. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108318>
10. Guglielmetti, L., Khan, U., Velásquez, Gustavo E., Gouillou, M., Abubakirov, A., Baudin, E., Berikova, E., Berry, C., Bonnet, M., Cellamare, M., Chavan, V., Cox, V., Dakenova, Z., De Jong, B. C., Ferlazzo, G., Karabayev, A., Kirakosyan, O., Kiria, N., Kunda, M., ... Mitnick, C. D. (2025). Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 392(5), 468–482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400327>
11. Guglielmetti, L., Khan, U., Velásquez, Gustavo E., Gouillou, M., Ali, M. H., Amjad, S., Kamal, F., Abubakirov, A., Ardizzoni, E., Baudin, E., Bektassov, S., Berry, C., Bonnet, M., Chavan, V., Coutisson, S., Dakenova, Z., de Jong, B. C., Dinh, L. V., Ferlazzo, G., ... Sun, P. (2025). Bedaquiline, delamanid, linezolid, and clofazimine for rifampicin-resistant and fluoroquinolone-resistant tuberculosis (endTB-Q): An open-label, multicentre, stratified, non-inferiority, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00194-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00194-8)
12. Guglielmetti, L., Panda, S., Abubakirov, A., Salahuddin, N., Perrin, C., & Mitnick, C. D. (2025). Equitable, personalised medicine for tuberculosis: Treating patients, not diseases. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13(5), 382–385. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00080-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00080-3)
13. Guthmann, J.-P., Robert, J., Viriot, D., & Parent Du Chatelet, I. (2025). Incidence, severity and treatment outcome of tuberculosis in the era of the COVID-19 pandemic, France, 2018–2023. *Journal of Epidemiology and Population Health*, 73(1), 202795. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.202795>

14. Hillemann, D., Cambau, E., Polsfuß, S., & Friesen, I. (2025). Comparison of a modified broth microdilution Sensititre™ SLOMYCOI assay with the CLSI-recommended agar disk elution method for antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium haemophilum*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 80(7), 1993–1996. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf162>
15. Kherabi, Y., Skouvig Pedersen, O., Lange, C., Bénézit, F., Chesov, D., Codecasa, L. R., Dudnyk, A., Kiria, N., Konstantynovska, O., Marigot-Outtandy, D., Panciu, T.-C., Poignon, C., Sasi, S., Schaub, D., Solodovnikova, V., Vasiliauskaitė, L., Yeghiazaryan, L., Günther, G., Guglielmetti, L., & TBnet/ESGMYC XDR-TB Study Group. (2025). Treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: A retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health. Europe*, 56, 101380. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.101380>
16. Kuksa, L., Andrejak, C., Haecker, B., Bothamley, G., Calcagno, A., Cirillo, D. M., Duarte, R., Fatima, R., Ferlazzo, G., Guglielmetti, L., Günther, G., Hewison, C., Horsburgh, C. R., Jäger, T., Kalancha, Y., Otto-Knapp, R., Kranzer, K., Lillebaek, T., Marks, G., ... Lange, C. (2025). Urgent request for pretomanid label expansion to align with WHO guidelines and improve treatment accessibility and efficacy. *IJTLD OPEN*, 2(3), 117–119. <https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0152>
17. Lange, C., Bothamley, G., Günther, G., Guglielmetti, L., Kontsevaya, I., Kuksa, L., Lange, B., Lorent, N., Saluzzo, F., Sester, M., Tebruegge, M., Tunesi, S., & Tweed, C. (2025). A Year in Review on Tuberculosis and Non-tuberculous Mycobacteria Disease: A 2025 Update for Clinicians and Scientists. *Pathogens and Immunity*, 10(2), 1–45. <https://doi.org/10.20411/pai.v10i2.791>
18. Méchaï, F., Beugre, E., Billard-Pomares, T., Mougari, F., Wyplosz, B., Cambau, E., & Vignier, N. (2025). Usefulness of the GeneXpert MTB/RIF Ct for predicting tuberculosis infectiousness. *Infectious Diseases Now*, 55(4), 105061. <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105061>
19. Nkomo, T., Udwadia, Z., Vambe, D., Van Rie, A., Thi, S. S., Stillo, J., Stambekova, A., Sinha, A., Rich, M. L., Reuter, A., Patel, J., Otto-Knapp, R., Motta, I., Mesic, A., McKenna, L., Maru, S., Lessem, E., Lange, C., Kiria, N., ... Furin, J. (2025). Clinical best practices for caring for people with expanded resistance to newer TB drugs. *IJTLD Open*, 2(6), 315–323. <https://doi.org/10.5588/ijtldopen.25.0240>
20. Sadowski, E., Pietrancosta, N., Veyron-Churlet, R., Boucher, J.-L., Pionneau, C., Clodic, G., Matheron, L., Poch, O., Mayer, C., Sachon, E., & Aubry, A. (2025). Characterization of the Orphan Cytochrome P450 CYP135B1 from *Mycobacterium tuberculosis*: Involvement in Metabolism but Not in the Antibacterial Activity of the Antitubercular Drug SQ109. *ACS Infectious Diseases*, 11(4), 869–881. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00893>
21. Seddon, J. A., Achar, J., Malik, A. A., Hughes, J., Burzynski, J., Chen, C., Denholm, J. T., Dravniece, G., Fox, G. J., Furin, J., Geliukh, E., Goncharova, O., Guglielmetti, L., Harries, A. D., Hesselring, A. C., Nguyen, B. H., Kavenga, F., Khan, U., Kherabi, Y., ... Martinez, L. (2025). Management of individuals exposed to multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00157-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00157-4)
22. Serge Diagbouga, P., Djibougou, A. D., Pease, C., Alcaide, A., Berthou, A., Bruiners, N., Cirillo, D. M., Combar, A., Falchero, N., Handler, D., Kaboré, A., Lardizabal, A., Lopes, A., Loubet, M., Manivet, P., Margain, C., Meunier, V., Mougari, F., Onyuka, A., ... Gennaro, M. L. (2025). Preliminary performance of the VIDAS TB-IGRA as an aid in the diagnosis of individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 63(6), e01641–24. <https://doi.org/10.1128/jcm.01641-24>
23. Soutou, M. A., Allam, C., Abi Fadel, M., Najjar, J., Guyeux, C., Cambau, E., & Sola, C. (2025). An insight into the characterization of L2 Beijing multi-drug resistant tuberculosis: Description of resistance-associated-variants and discovery of Modern 7 L2 sublineage. *Infection, Genetics and Evolution*, 134, 105797. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2025.105797>
24. Verma, A. K., Kim, R. Q., Lamprecht, D. A., Aguilar-Pérez, C., Wong, S., Veziris, N., Aubry, A., Bartolomé-Nebreda, J. M., Carbajo, R. J., Wetzel, J., & Lamers, M. H. (2025). Structural and mechanistic study of a novel inhibitor analogue of M. tuberculosis cytochrome bc1:aa3. *Npj Drug Discovery*, 2(1), 6. <https://doi.org/10.1038/s44386-025-00008-3>
25. Scudeller, L., Gkrania-Klotsas, E., Paño Pardo, J. R., Kostyanov, T., Langendam, M., Molina, J., Nagavci, B., Paul, M., Scudeller, L., Stahl, J. P., Sutter, S. T., Zervos, M., Cambau, E., Fitzpatrick, F., Friedland, J. S., Kantele, A., Sahin, G. Ö., Pardo, J. R. P., Skov, R. L., & Zinkernagel, A. (2025). Scope and aims of European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines: A white paper. *Clinical Microbiology and Infection*, 31(5), 778–782. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.11.033>

6.2.2 Communications orales invitées

NATIONALES

1. Nouvelles recommandations tuberculose : ce qui change en 2025. N. Veziris. 13^{ème} journées du Groupe de Recherche et d'Enseignement en Pneumo-Infectiologie. Chantilly, France
2. Tuberculose : le diagnostic au service de la prévention. N. Veziris. 35^{ème} Congrès de la SF2H. Marseille, France
3. A. Aubry. 2025, Will respiratory chain inhibitors be a game changer for mycobacterial infection: tuberculosis and leprosy? Colloque I3M -INSERM, 21 mars 2025, Strasbourg
4. endTB-Q: Final results of a Phase 3 randomized controlled trial in tuberculosis with resistance to rifampicin and fluoroquinolones (pre-XDR-TB, I. Guglielmetti, Journées Scientifiques d'Epicerie, MSF, Paris
5. Treatment of MDR/XDR TB, L. Guglielmetti, Tuberculosis, Institut Pasteur, Paris

INTERNATIONALES

1. Key takeaways from non-tuberculous mycobacteria research. N. Veziris. 9th AMR conference. Bâle, Suisse
2. A. Aubry, Precilinal update – highlights of the recently published studies about respiratory chain inhibitors efficacy against leprosy. 22^{ème} congrès international lèpre, Juillet, Bali
3. endTB-Q: the first randomized, controlled trial designed for tuberculosis with resistance to rifampicin and fluoroquinolones (pre-XDR-TB, L. Guglielmetti, CMA-TB conference. Pékin, Chine
4. Overcoming barriers to access and implementation of tuberculosis short regimens, L. Guglielmetti, European Respiratory Society Congress, Amsterdam, Pays Bas
5. Overview of TB in migrant populations: Epidemiology and barriers to care, L. Guglielmetti, Union World Conference on Tuberculosis and Lung Disease, Copenhagen, Danemark
6. EndTB and EndTB Q, L. Guglielmetti, Clinical Decision-Making for Drug-Resistant Tuberculosis, Anvers, Belgique
7. Improving tuberculosis treatment, L. Guglielmetti, COSBI Scientific Meetings, Rovereto, Italie
8. Leprosy, back to the future; E. Cambau, European society for mycobacteriology, Lisbonne, juin 2025
9. Overview on non-tuberculous mycobacteria (NTM): what is new on the horizon ?; E. Cambau; international society for antimicrobial chemotherapy, janvier 2025
10. Uro-genital tuberculosis, E. Cambau, ESCMID course on urinary tract infections, Dubrovnik Mai 2025

6.2.3 Communications orales sans invitation

INTERNATIONALES

1. Standardised protocol for the detection and quantification of nontuberculous mycobacteria (NTM) in tap water and its applications in investigating the source of NTM clinical infections. Allam C., Haenn S., Giraud E, Cambau E., Robert J., Moulin L. Mougari F. European society for Mycobacteriology congress, Juin 2025, Lisbon, Portugal
2. Deciphering genotypic resistance to Amikacin in Mycobacterium abscessus using Whole Genome Sequencing and a specific pipeline (GenoMAB). Allam C., Agsous S., Baylac P., La K., Godron N., Awad Z., Mougari F., Cambau E. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Global congress, Apr 2025, Vienna, Austria
3. Evaluation of clinical performances of the PATHFAST TB LAM Ag assay, a new diagnostic test for tuberculosis. Fouchet, T., Nait-Chabane, M., Allam, C., Awad, Z., Mougari, F., Hartmann, A., Rochelet, M., Cambau, E. "The Union World Conference on Lung Health 2025", Copenhagen, Danemark, 18-21 Novembre 2025

6.2.4 Communications affichées

INTERNATIONALES

1. Do we use the right breakpoints for delamanid susceptibility testing? N. Lequerré, C. Poignon, E. Gyde, J. Robert, N. Veziris, A. Saffarian, A. Aubry. The 45th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology. Lisbonne, Portugal
2. Long-Acting Bedaquiline: A Novel Preventive Strategy Against Tuberculosis in a Murine Model. V. Fontaine, S. Daems, A. Chauffour, M. Rima, A. Aubry, L. Ballell-Pages, G. Mannens, C. Aguillar-Perez, N. Veziris. Union World Conference on Lung Health 2025, Copenhagen, Danemark
3. A Genomic Pipeline for Mycobacterium abscessus antimicrobial resistance. Agsous S, K. La, P. Baylac, C. Allam, N. Godron, Z. Awad, F. Mougari, E. Cambau. "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Global 2025", Vienne, Autriche. 11-15 avril 2025
4. Evaluation of clinical performances of the PATHFAST TB LAM Ag assay, a new diagnostic test for tuberculosis. Fouchet, T., Nait-Chabane, M., Allam, C., Awad, Z., Mougari, F., Hartmann, A., Rochelet, M., Cambau, E. "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Global 2025", Vienne, Autriche. 11-15 avril 2025

NATIONALES

1. Etude génomique de la résistance à l'Amikacine chez *Mycobacterium abscessus*. Allam C., Agsous S., Baylac P., La K., Godron N., Awad Z., Mougari F., Cambau E. RICAI Dec 2025, Paris
2. Une approche génomique intégrée pour élucider la résistance antimicrobienne de *Mycobacterium abscessus*. Agsous S., Kevin La, P. Baylac, C. Allam, N. Godron, Z. Awad, F. Mougari, E. Cambau. Journée Vaincre la Mucoviscidose (VLM), Paris, Fev 2025: GenoMAB
3. Congress of the European Society of Mycobacteriology (ESM 2025) et Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI 2025) - Evaluation of new microdilution Plates (FRATMYC1 and FRATMYC2) for drug susceptibility testing to old and new antibiotics against slow growing non-tuberculous mycobacteria. Poignon C, Mougari F, Hermann I, Gydé E, Cambau E, Aubry A

6.2.5 Organisation : congrès national

- Journée nationale d'information sur la tuberculose (DGS, SpF, CNR). Paris 28 mars 2025. J. Robert

6.2.6 Organisation : congrès international

- Optimizing the Management of Tuberculosis and Mycobacterial Infections with Genomic Approaches, Vilnius, Lithuanie, L. Guglielmetti
- Participation à l'organisation de ESCMID Global 2025, Vienna, E. Cambau

7 Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

Nous avons une coopération avec EAU de Paris et l'AFNOR pour la préparation d'une norme de détection des mycobactéries non tuberculeuses dans l'eau. La rédaction est en cours afin de standardiser les pratiques analytiques au sein des différents laboratoires. Le protocole a été publié en 2025 (Allam C, Haenn S, Giraud E, Awad Z, Robert J, Cambau E, Moulin L, Mougari F). Standardised protocol for the detection and quantification of nontuberculous mycobacteria (NTM) in tap water and its application in investigating the source of NTM clinical infections. *Int J Hyg Environ Health*. 2025; 268:114618).

L'article décrit le protocole que nous avons mis au point pour la recherche des mycobactéries dans les eaux des réseaux dans les cas d'infections à mycobactéries non tuberculeuses, et en particulier en cas d'épidémie pour lesquels nous recherchons les réservoirs ou sources communes (Figure 13. Protocole de détection et de dénombrement des MNT dans les eaux).

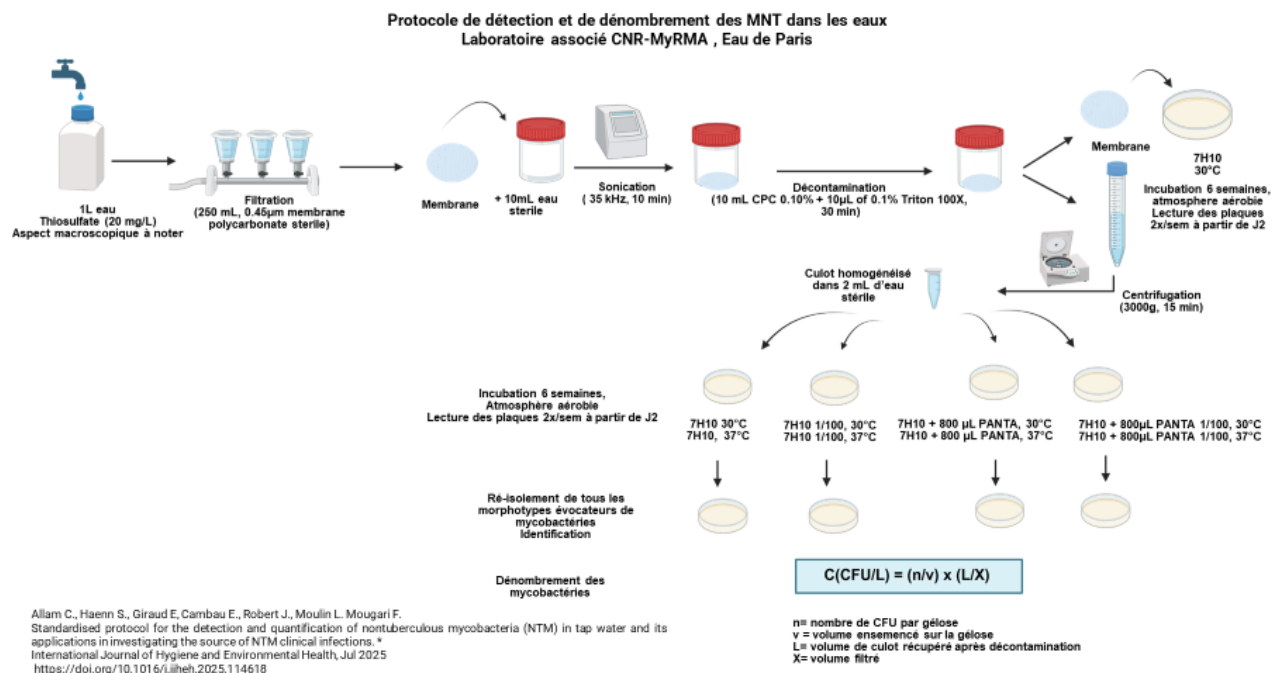


Figure 13. Protocole de détection et de dénombrement des MNT dans les eaux

Dans cet article, nous rapportons les cas que nous avons explorés dans les 10 dernières années pendant nos missions de CNR.

Le détail des résultats de comparaison des protocoles entre le laboratoire du CNR-MyRMA et celui d'Eau de paris, est donné dans la publication et dans le chapitre §2 (évaluation des nouvelles techniques).

Nous participons aussi au contrôle de qualité AGLAE pour la recherche de mycobactéries dans l'eau de réseau.

E. Cambau fait partie du conseil scientifique de Eau de Paris, et à ce titre est en contact étroit avec le laboratoire environnemental de l'Ile-de-France.

8 Programme d'activité pour les années suivantes

8.1 Etudes épidémiologiques et cliniques sur la tuberculose

Le programme 2026 est dans la suite des précédents :

- Multirésistance et ultrarésistance

Pour le registre des cas résistants à la rifampicine, l'objectif est de compléter les données pour les patients inclus, en optimisant la collaboration avec les cliniciens lors des RCP et en collaborant étroitement avec quelques centres importants qui acceptent d'inclure rétrospectivement des données, et en particulier les issues de traitement, des cas déjà inclus dans le registre. Pour améliorer le flux des informations entre le CNR et les équipes prenant en charge les cas MDR, nous nous appuierons sur un technicien d'études cliniques (20% ETP).

- Évaluation des nouveaux tuberculeux

Le PHRC TEDITUB vise à évaluer l'activité bactéricide précoce d'un nouvel antituberculeux, le tédizolide qui pourrait constituer une alternative moins toxique au linézolide qui est devenu un élément indispensable du traitement moderne de la tuberculose MDR.

Le PHRC FAST-MDR (financement obtenu en 2023) vise à évaluer prospectivement l'implémentation en routine du nouveau traitement de 6 mois (BPaLM) pour la tuberculose MDR dans 12 sites en France. Cet essai clinique monobras évaluera l'efficacité et la tolérance de ce nouveau traitement en le comparant au traitement long (données rétrospectives 2006-2022). En 2025, la mise en place de l'essai a continué, avec l'approbation éthique du protocole d'étude (<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512763-32-00>) et la préparation pour les mises en place dans les centres recruteurs. L'inclusion des patients dans cette étude commencera en 2026.

L'essai clinique de Phase III PORT (financement ANRS MIE obtenu pour les sites français en 2023) vise à évaluer la tolérance de la rifampicine à forte posologie dans le traitement standard de la tuberculose. L'étude, promu par Radboud University (Pays-Bas), commencera dans les 7 sites français en 2026.

8.2 Mécanismes de résistance acquise aux antibiotiques antimycobactériens

La résistance acquise aux antibiotiques antimycobactériens chez *M. tuberculosis* (principalement isoniazide, éthionamide, pyrazinamide, éthambutol, aminosides, quinolones, bédaquiline) ainsi que chez les mycobactéries non tuberculeuses (macrolides, aminosides, rifampicine) et chez *M. leprae* (rifampicine, quinolones, dapsonne) font l'objet de nombreux travaux fondamentaux (génomique, protéomique, biochimie, cristallographie) et appliqués (mise au point de tests phénotypiques et génotypiques de détection de la résistance, détermination du niveau de résistance associée aux mutations, conception et évaluation de trousses commercialisées). Une attention particulière continuera à être portée sur les nouveaux antituberculeux (bédaquiline, clofazimine, delamanide, prêtomanide et linézolide).

L'utilisation en routine du WGS apporte une masse considérable d'informations qui sont particulièrement précieuses pour améliorer le diagnostic de la résistance aux antituberculeux et la prise en charge des patients. En effet, cela permet l'identification : (a) de nouvelles mutations associées au développement de la résistance, (b) du niveau de résistance lié aux mutations afin d'affiner de proposer rapidement des traitements personnalisés des patients, et (c) des facteurs génétiques bactériens impliqués dans la diffusion des souches résistantes (mutations compensatoires, mutations modifiant des fonctions liées à la virulence ...). Une allocation doctorale et un financement ont été obtenus à cet effet auprès de l'ANRS (projet APIRA).

Afin de gérer au mieux cette masse d'informations ainsi que l'évolution des outils commerciaux à disposition pour

l'analyse des génomes, nous augmentons notre expertise en bio-informatique en grâce à la participation aux travaux du CNR d'ingénieurs bio-informatiques formés ou en formation (étudiants en master et en thèse).

Nous participons à une étude visant à déterminer s'il existe des mutations prédisposant à l'acquisition de résistance aux antituberculeux dans le cadre d'un projet ANR dont nous sommes partenaires (ResToITB).

Enfin, nous coordonnons un PHRC régional (centres Ile de France) sur l'étude de la viabilité des bacilles tuberculeux lors du traitement de tuberculose pulmonaire ("PHRC TB VISA). Ce PHRC validé en 2020 a enfin pu commencer en 2023. Les inclusions sont terminées avec 120 patients atteints de tuberculose pulmonaire avec un examen microscopique positif et suivis jusqu'à la levée de l'isolement ou jusqu'à leur sortie. Les résultats sont attendus pour 2026.

8.3 Recherche et étude de nouveaux antibiotiques antimycobactériens

Nous menons, sur plusieurs années, des travaux visant à développer de nouveaux anti-mycobactériens, à la fois efficaces vis-à-vis de *M. tuberculosis* complex et vis-à-vis des mycobactéries non tuberculeuses dans le cadre de projets européens de recherche IMI (Respiri-TB et Respiri-NTM) et nationaux (projets ANR DETONATOR, MUSTART et plus récemment TriSLa-4NTM financés par l'ANR).

8.4 Chimiothérapie expérimentale des infections à mycobactéries

La recherche thérapeutique sur les infections à mycobactéries constitue depuis plus de 25 ans un thème majeur de nos activités de recherche. Peu d'équipes maîtrisent les modèles de chimiothérapie expérimentale des infections à *M. tuberculosis* complex, et notre laboratoire est un des rares au monde à maîtriser aussi les modèles d'infections à mycobactéries non tuberculeuses, y compris de *M. leprae*.

Nos objectifs sont les suivants :

*pour la tuberculose :

- étudier l'impact des bas niveaux de résistance identifiés in vitro sur l'efficacité du traitement in vivo,
- étudier l'activité prophylactique d'une bédaquiline a demi-vie très longue dans le cadre du projet européen IMI RespiriTB.

*pour les mycobactéries non tuberculeuses,

- nous nous intéresserons plus particulièrement aux deux principales espèces responsables de mycobactérioses (*M. abscessus*, et *M. avium* complex) selon deux axes :
 - développement de nouveaux modèles murins plus proches de la physiopathologie de la maladie pulmonaire humaine, y compris en utilisant des souches cliniques,
 - évaluation des nouveaux antimycobactériens développés dans le cadre du projet européen IMI respiriNTM et de l'ANR TriSLa-4NTM.

*pour *M. leprae*,

- nous poursuivrons l'évaluation de nouveaux régimes thérapeutiques simplifiés à partir de nouvelles molécules (bédaquiline, telacebec (Q203), etc) grâce aux financements obtenus récemment (ILEP et EDCTP 2025TEBULA).

8.5 Etude des mycobactéries non tuberculeuses (MNT) responsables de mycobactérioses

Pour les MNT, nous développons des méthodes de diagnostic et d'identification, étudions les caractéristiques génomiques et phénotypiques des sous-espèces et variants, recherchons les mécanismes de résistance naturelle et

acquise, et observons la variabilité de leur génome. Nous explorons aussi leur réservoir et leur mode de transmission de l'environnement à l'homme par l'étude des interactions entre MNT et réservoirs hydriques, en particulier les amibes des eaux naturelles, en collaboration avec d'autres structures de recherche françaises (Eau de Paris, Université de Poitiers, Leesu Paris 12).

Nous continuerons notre travail sur les améliorations des performances de la spectrométrie de masse et du séquençage de génome entier dans l'identification, mais aussi la détection de la résistance aux antibiotiques des MNT, en utilisant des approches d'Intelligence Artificielle pour l'analyse des spectres.

Nous poursuivons notre étude du résistome de *M. abscessus* en comparant les séquences génomiques et les CMI obtenues in vitro sur les souches de la collection du CNR. La création de pipeline et d'outils faciles à utiliser était un des objectifs de 2024 (Master 2 Pierre Baylac et Salim Agsous). Les premières études ont concerné la résistance aux aminosides avec un article soumis pour publication. Nous poursuivons avec la description du pipeline d'analyse du WGS et aussi une analyse de 120 gènes d'intérêt pour la résistance aux antibiotiques.

Nous avons aussi débuté l'étude des différentes espèces incluses sous le nom du complexe *fortuitum* car nous avons de plus en plus d'infections extra-pulmonaires liées à ces espèces dont certaines liées aux soins. De plus, la sensibilité intrinsèque aux macrolides et aux fluoroquinolones est différente d'une sous espèce à l'autre.

8.6 Lèpre

Nous étudions les caractéristiques génotypiques de la résistance acquise aux antiléproux et la phylogénie des souches isolées des cas de lèpre dans les DOM-TOM ou en France métropolitaine chez des sujets ayant vécu dans les pays d'endémie. Nous développons une stratégie de diagnostic biologique afin d'améliorer le dépistage des cas et leur suivi thérapeutique. Nous participons à plusieurs études internationales de dépistage actif associé à une chimioprophylaxie (Madagascar, Comores, Tanzanie et Indonésie) afin de surveiller la résistance en cas de distribution massive de rifampicine et/ou de clarithromycine. Nous poursuivons notre collaboration avec la DASS de la Nouvelle Calédonie pour l'étude de la transmission de la lèpre, en particulier dans les habitats insulaires, dont les résultats ont été présentés en 2025 au congrès mondial de la lèpre.

Nous poursuivons notre collaboration avec l'université de Leiden pour le diagnostic de l'infection lépreuse avec des tests in vitro détectant la production d'anticorps antiPGL-1. Ce test est maintenant disponible au CNR-MyMRA pour aider au suivi des réactions lépreuses et dans le cadre d'investigation autour des cas (voir § techniques).

ANNEXE 1 : MISSIONS & ORGANISATION DU CNR

- A1.1 - MISSIONS DU CNR ET DU LABORATOIRE ASSOCIE

Ses **missions spécifiques** sont définies par Santé publique France (voir [site de Santé publique France](#)) lors de l'appel d'offre 2023-2027 et sont groupées en 4 thématiques.

1. Expertise :

- en développant et en évaluant les nouvelles techniques de diagnostic de la maladie et de l'infection tuberculeuse ainsi que le diagnostic des infections à mycobactéries atypiques et à mycobactéries dites rares ;
- en développant l'analyse génomique des souches ;
- en développant une collection de souches ;
- en identifiant les souches de mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres espèces de mycobactéries adressées par les laboratoires ;
- en étudiant la sensibilité des souches mono, multi et ultra résistantes, y compris vis-à-vis des anti-infectieux non utilisés usuellement, en développant les techniques adaptées, notamment les méthodes moléculaires de diagnostic rapide ;
- en contribuant à l'étude des mécanismes de résistance aux antituberculeux ;
- en participant au contrôle de qualité des tests de sensibilité aux antituberculeux pratiqués par les laboratoires de biologie médicale
- en assurant un appui méthodologique au diagnostic aux biologistes confrontés à des souches résistantes et un appui thérapeutique aux cliniciens/centre de lutte antituberculeuse pour l'établissement de protocoles de traitement/prophylaxie intégrant les infections tuberculeuses et adaptés aux souches en cause dans la maladie.

2. Conseil :

- en contribuant à l'expertise pluridisciplinaire pour la prise en charge des infections à mycobactéries non tuberculeuses le nécessitant

3. Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique :

- en contribuant à la surveillance de la méningite tuberculeuse, des mycobactérioses et de la lèpre ;
- en contribuant à l'investigation des cas groupés ou d'épidémies en réalisant l'identification, le typage moléculaire et l'étude de la sensibilité aux anti-infectieux des souches de mycobactéries ;
- en contribuant à la surveillance de la résistance primaire et secondaire aux antituberculeux et de la résistance multiple de *M. tuberculosis*, en s'appuyant sur les réseaux existants et en veillant à leur représentativité ;
- en contribuant à la surveillance des issues de traitement des cas de tuberculose à bacille multi-résistant et à l'amélioration sur la description du suivi des patients ;
- en contribuant à l'évolution des outils et dispositifs de surveillance de la tuberculose (infection et maladie) ;
- en participant avec l'agence nationale de santé publique aux systèmes de surveillance européens et internationaux.

4. Contribution à l'alerte :

- en signalant à l'agence nationale de santé publique tout événement inhabituel : augmentation inhabituelle de cas ou modification de leurs caractéristiques ; apparition de cas groupés ; modification des formes cliniques (répartition, modification de leur expression clinique, formes inhabituelles), modification des profils de résistance ; apparition de souches inhabituelles ; etc.

- A1.2 - ORGANISATION DU CNR ET DU LABORATOIRE ASSOCIE



Site internet : <https://cnrmyrma.fr>

a - Equipe de APHP.Sorbonne Université – Laboratoire coordonnateur

Directeur du CNR – Jérôme ROBERT (APHP et Sorbonne Université)

Biologistes

- Alexandra AUBRY, PUPH (APHP et Sorbonne Université)
- Nicolas VEZIRIS, PUPH (APHP et Sorbonne Université)
- Alexandre GODMER, AHU (APHP et Sorbonne Université)
- Esther GYDE, PH (APHP)
- Corentin POIGNON, AHU (APHP et Sorbonne Université)
- Lorenzo GUGLIELMETTI, Praticien attaché (Santé publique France)

Cadre de Laboratoire

- Nathalie BACON (APHP) puis Catherine ASSELOT (APHP)

Ingénieure de recherche

- Aurélie CHAUFFOUR (Sorbonne Université)

Ingénieure Bio-informaticienne

- Azadeh SAFFARIAN (Santé publique France)

Techniciens de Laboratoire

- Jade CAO VAN TUAT (APHP)
- Fadia CHERGUI (APHP)
- Emanuel MAURER (APHP)
- Gérald MILLOT (APHP)
- Sophie ROUSSEL (APHP)
- Jessica MATILLON (APHP)
- Victor ANDRE (APHP)
- Sabrina GOUMGHAR (Santé publique France)

Secrétaire de Laboratoire

- Adline MICHAUD (APHP)

Equipe de Recherche : Inserm, Sorbonne Université – EDIRA, émergence et propagation des multirésistances aux antibiotiques

Directrice : Alexandra AUBRY, PUPH, Régis TOURNEBIZE, co-directeur

Site internet : <https://cimiparis.fr/equipes/aubry-alexandra/>

b - Equipe de Bichat – Laboratoire associé

Directeur du laboratoire associé – Emmanuelle CAMBAU (APHP et Université Paris Cité)

Biologistes

- Camille ALLAM, PHC (APHP)
- Faiza MOUGARI, PH (APHP)
- Zeina AWAD, Praticien attachée (APHP)
- Christophe SOLA, PU Université de Paris Saclay

Techniciens de Laboratoire

- Odile VISSOUARN (APHP)
- Célia SICARD (APHP)

Ingénieurs de recherche contractuels

- Melissa NAIT CHABANE ,1 ETP, Santé publique France)
- Salim ABSOUS (0,5, Santé publique France, alternance master 2)
- Théo FOUCHET (0,12, Santé publique France)

Secrétariat : Isabelle DUPRIEZ

- A1.3 - LOCAUX ET EQUIPEMENTS**a- Locaux****Laboratoire coordonnateur (APHP. Sorbonne Université)**

La partie technique du CNR-MyRMA est sur le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, dans le Laboratoire de Bactériologie-Hygiène, qui a une superficie totale de 1000 m².

Les activités se déroulent :

- dans le laboratoire de sécurité L3 (150 m²) consacré à la mycobactériologie, à la manipulation des bactéries de classe 3 (salmonelles, brucelles...) et aux alertes infectieuses majeures.
- dans les pièces adjacentes (100 m²) consacrées aux manipulations des bactéries inactivées (coloration, microscopie fluorescente) et aux techniques de biologie moléculaire (amplification génique, sondes moléculaires, ...)
- dans le secteur tertiaire pour la gestion informatique des réseaux partenaires

Les animaleries utilisées pour les expériences de chimiothérapie expérimentale, ainsi que les activités de recherche, sont situées dans les locaux universitaires de l'équipe de recherche EDIRA participant aux activités de recherche du CNR-MyRMA, aux 5^e et 7^{ème} étage de la Faculté de Médecine Sorbonne Université, site Pitié, située sur le même campus.

Laboratoire associé (Site Bichat)

Le service de mycobactériologie spécialisée et de référence est situé à l'Hôpital Bichat, situé dans la tour principale, et a une superficie totale de 380 m².

Les activités du CNR se déroulent :

- dans le laboratoire de sécurité biologique de niveau L3, (superficie de 51m² ,78 m² avec locaux annexes)
- dans des pièces NSB2 (surface totale 79,4m²) consacrées aux manipulations sur mycobactéries tuberculeuses et lépreuses inactivés dont la microscopie, les techniques de biologie moléculaire (amplification génique, sondes moléculaires, électrophorèse, séquençage) et les tests IGRA.
- 2 bureaux médicaux (30 m²)
- des pièces partagées avec le CNR du paludisme : chambre froide, réserve, balances, pre- et post-PCR, toilettes, bureau du cadre

b- Principaux équipements**Laboratoire coordonnateur (Site Pitié-Salpêtrière)****Laboratoire de sécurité L3 et ses annexes :**

- Equipements pour le traitement des prélèvements médicaux, cultures en milieux solides et liquides,
- Equipements pour antibiogrammes en milieu solide et liquide,

- Equipements pour l'identification phénotypique classique,
- Equipement pour l'extraction d'acides nucléiques (cf. ci-dessous),
- 5 postes de sécurité microbiologique (PSM de type 1),
- 12 incubateurs,
- 3 congélateurs (-20°C / -40°C / -80°C),
- 5 réfrigérateurs
- 1 chambre froide
- 1 combiné (+5/-20°C)
- 3 automates de culture en milieu liquide (Automates BD BACTEC™ MGIT™960),
- 3 modules de suivi et d'analyse de la sensibilité des isolats aux antituberculeux de 1^{ère} et 2^{nde} ligne (TB eXiST BD),
- 1 autoclave double entrée Matachana,
- 1 autoclave vertical Lequeux,
- 2 microscopes à fluorescence, lampe LED, 1 microscope classique,
- 1 spectrophotomètre (Ultrospec10, Dutscher),
- 1 hotte chimique pour la coloration,
- 1 colorateur de lames RAL Stainer,
- 1 coagulateur pour la préparation des milieux de Loewenstein-Jensen,
- 2 centrifugeuses,
- 3 bains à sec chauffants.

Biologie moléculaire :

- 3 thermocycleurs (Veriti, GeneAmp PCR system 9700 ; GeneAmp PCR system 2700, Primus 25),
- 2 thermocycleurs « temps réel » (ABI PRISM 7000),
- 1 centrifugeuse,
- 2 blocs d'hybridation TwinCubator pour les bandelettes Hain,
- 1 imageur Biorad Chemidoc-XRS pour l'analyse des gels d'électrophorèse sous UV,
- 1 système de filtration sur plaques pour la purification des PCR,
- 1 bain-marie sec,,
- 1 automate ELITE InGenius
- 1 automate d'extraction Genelead, Diagenode - 1 automate genXpert, Cepheid
- 1 logiciel d'analyse des données de séquençage WGS (BioNumerics-7).
- 1 logiciel d'analyse d'électrophorégrammes Sanger (SeqScape 2004).

Autres équipements :

- 2 Spectromètres de masse de type MALDI-TOF (Microflex et Sirius, Bruker),

Equipements accessibles sur la plate-forme génomique de la Pitié-Salpêtrière

- Microdosage des acides nucléiques sur spectrophotomètre Nanodrop,
- PCR temps réel haute capacité MX4000 et MX3005,
- Bioanalyseur 2100 Agilent pour analyse des acides nucléiques sur puce,
- Plateforme de génotypage de SNP à haut débit « ILLUMINA » (puces BeadChips),
- Scanner pour lecture des lames microarrays hybridées avec sondes Cy3/Cy5,
- Spectromètres microplaques 384,
- Spectromètre de masse NanoLC-ESI-MS/MS,
- Robot de fractionnement Freedom EVO150 (Tecan).
- Séquenceur haut débit pour le séquençage de lectures longues, PromethION-24

Animalerie A2 (capacité totale : 1000 souris) :

- Isolateurs rigides et souples,
- Armoires ventilées, - 2 postes de sécurité microbiologique pour les dissections et cultures, - Étuves,
- 1 broyeur d'organe GentleMacs (Miltényi)
- Autoclave pour destruction des déchets.

- **Accès à l'animalerie A3** (capacité totale d'environ 2000 souris) de la faculté de santé Sorbonne Université.

Laboratoire associé (Site Bichat)

Laboratoire de sécurité L3

- Equipement pour le traitement des échantillons médicaux,
- 4 postes de sécurité microbiologique (3 PSM type I et 1 PSM type II)
- 5 incubateurs (30 et 37°C) pour milieux solides et liquides
- 3 automates de culture en milieu liquide (MGIT960TB®, Becton-Dickinson) - Equipement complet de

mycobactériologie médicale classique (réactifs de décontamination, centrifugeuses,),

- Matériel et équipement pour identification rapide phénotypique,
- Equipement et automate pour antibiogramme en milieu liquide MGIT,
- 1 module de suivi et d'analyse de la sensibilité des isolats aux antituberculeux de 1^{ère} et 2^{nde} ligne (TB eXiST BD),
- 1 inoculateur de plaques de CMI Sensititre et un système de lecture
- 1 autoclave double entrée,
- 3 colorateurs pour auramine et Ziehl, 3 microscopes à fluorescence, 2 microscopes optique classiques (situés dans une pièce attenante au P3), et 1 microscope mixte (Fluorescence et lumière classique) dans le P3.
- 1 lecteur de densité microscopique par marquage total et de viabilité (QUANTOM).

Biologie Moléculaire

- 1 extracteur automatique d'acide nucléique (Arrow NORDIAG),
- 1 spectrophotomètre pour la quantification des acides nucléiques (Heliosy Thermos),
- 1 spectrophotomètre UV-Visible NanoDrop 1000,
- 3 amplificateurs d'ADN classiques pour PCR,
- 1 amplificateur automatisé pour PCR « en temps réel » (Cepheid 4 modules),
- 1 amplificateurs pour PCR « en temps réel » (QS3, ThermoFisher),
- 1 système d'hybridation manuelle TwinCubator,
- Matériel d'électrophorèse en gel d'agarose
- 1 imageur (GelDoc XR Biorad) pour l'analyse des gels d'électrophorèse sous UV,
- 1 automate pour électrophorèse capillaire d'ADN (Agilent),
- **Accès à un séquenceur** MiniSeq (Illumina) en partage avec l'équipe de recherche IAME (bâtiment de la faculté de médecine sur le même campus), et à deux séquenceurs MiSeq et NextSeq (Illumina) sur la plateforme de génétique de l'hôpital Bichat,
- Accès à un séquenceur capillaire Applied Biosystem pour le séquençage Sanger sur la plateforme de génétique de l'hôpital Bichat, même bâtiment).

Autres équipements

- 1 Spectromètre de masse de type MALDI-TOF (Microflex Sirius, Bruker, 2021), en partage avec le service de myco-parasitologie de l'hôpital Bichat,
- 2 Automates d'immuno-analyse pour les tests IGRA (Quantiféron® Gold in Tube, Qiagen) : Dynex DS2 (Qiagen), et Liason XL (Diasorin). Un automate VIDAS 3 mis à disposition, en attente du nouveau test IGRA-TB VIDAS.

- A1.4 - COLLECTIONS DE MATERIEL BIOLOGIQUE

Origine des souches

Nous mettons à disposition des laboratoires, des souches de *M. tuberculosis* sensibles et résistantes aux antituberculeux de première ligne, ainsi que des souches de mycobactéries non tuberculeuses et de *M. leprae*.

Pour *M. tuberculosis*, et pour répondre aux besoins dans ce domaine et dans l'objectif d'aider à rationaliser les tests de sensibilité aux antibiotiques, mais aussi avec le souci d'éviter les échanges de souches de TB-MDR qui sont hautement dangereuses, nous avons préparé des souches monorésistantes par sélection de mutants *in vitro* (à l'isoniazide, haut et bas niveau de résistance, à la rifampicine, à la streptomycine et à l'éthambutol).

De manière identique, des souches de mycobactéries non tuberculeuses sont disponibles.

Nous avons choisi de mettre d'abord des souches de *M. abscessus* et ses sous-espèces ainsi que des mutants *in vitro* bien caractérisés, car c'est l'espèce la plus difficile à identifier et de plus en plus fréquente dans les infections à MNT.

Chaque souche de cette collection a été caractérisée phénotypiquement et génotypiquement - lignée, profil de sensibilité génotypique et phénotypique (méthode des proportions, PCR-séquences, WGS).

Enfin, le CNR-MyRMA conserve l'ensemble des souches adressées pour expertise pour une durée de 10 ans (environ 10.000 souches).

Stockage

Chacun des deux laboratoires du CNR assure le stockage des souches reçues dans le cadre de ses activités de CNR, dans le cadre des activités des Centre de Ressources Biologiques auquel chaque site est affilié

Le stockage de l'ensemble des souches reçues est organisé sous forme de souchier dont le fichier de traçabilité est stocké sur un dossier partagé NAS situé sur le réseau de chacun des sites et bénéficiant de ce fait d'une sauvegarde et de mesures de confidentialité. Les souches sont conservées dans un milieu liquide 7H9 glycérolé dans un congélateur à -80°C.

Les lépromes reçus pour recherche de *M. leprae* sont conservés à -80°C après préparation dans du tampon de Hanks.

Les sérums pour test IGRA-TB sont conservés à -20°C.

Parallèlement à la conservation des souches, le CNR est équipé d'un congélateur -40°C pour la conservation des ADN extraits des souches pour lesquelles une analyse de biologie moléculaire a été réalisée.

Souche de <i>M. tuberculosis</i>	Génotype	Phénotype de résistance en milieu de Löwenstein-Jensen
Isoniazide bas niveau	inhA -15c->t	100% résistance isoniazide 0,2 mg/l, sensible 1mg/l
Isoniazide haut niveau	KatG S315T	100% résistance isoniazide 1 mg/l, sensible 10 mg/l
Rifampicine	RpoB S531L	100% résistance rifampicine 40 mg/l
Streptomycine	RpsL L43A	100% résistance streptomycine 4 mg/l
Souche de mycobactéries non tuberculeuses	Génotype	Phénotype de résistance en microdilution
Mutant in vitro de <i>M. abscessus</i> Mb28.2	<u>erm41 bolletii</u> , <u>rrl a2058c</u>	CMI de la clarithromycine (mg/L) J14 >512 mg/L
Mm51	<u>erm41 massiliense</u> , <u>rrl a2058t</u>	CMI de la clarithromycine (mg/L) J14 >256 mg/L
T41.6	<u>Eem41 abscesus T28</u> <u>rrl a2059g</u>	CMI de la clarithromycine (mg/mL) J14 >512 mg/L

Conditions de mise à disposition

Les souches stockées sont disponibles sur demande argumentée dans le cadre des bonnes pratiques des Centre de Ressources Biologiques auquel chaque site est affilié.

L'accès aux souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux sera réservé aux laboratoires de mycobactériologie du territoire français possédant un local de sécurité biologique de niveau 3 (P3) et réalisant des tests de sensibilité. L'accès aux souches résistantes aux antituberculeux de 2ème ligne sera réservé aux laboratoires réalisant des tests de sensibilité de 2ème ligne.

L'accès aux souches de MNT est fait sur demande selon un projet et sous réserve de l'autorisation du laboratoire expéditeur. Des souches de *M. tuberculosis* ont déjà été mises à la disposition des laboratoires de microbiologie du groupe Azay-mycobactéries pour ceux qui voulaient organiser des contrôles de qualité internes.

Chacun des deux laboratoires du CNR assure le stockage des souches reçues dans le cadre de ses activités de CNR. Le laboratoire associé a intégré le CRB de Lariboisière en 2019 (Directeur Pr Philippe Manivet, Biobank Lariboisière/Saint Louis - Centre de Ressources Biologiques ; biobank-lariboisiere.fr) et le laboratoire coordonnateur a intégré le CRB de la Pitié-Salpêtrière en 2023 (<https://pitie-salpetriere.aphp.fr/centre-de-ressources-biologiques/>).

- A1.5 - DEMARCHE QUALITE DU LABORATOIRE

Le CNR-MyRMA participe chaque année à des contrôles de qualité externe (CQE) européens :
 - (a) prélèvements et souches pour examen microscopique, culture, identification, tests de sensibilité, amplification génique et détection moléculaire de la résistance pour *M. tuberculosis complex* et pour les mycobactéries non

tuberculeuses (MNT). Un CQE est organisé par la société Instand (Düsseldorf, Allemagne) dans le cadre du réseau européen des CNR de tuberculose et mycobactéries ERLN-TB (ECDC). Il a été suivi par les 2 laboratoires du CNR comme depuis plus de 10 ans ; un autre CQE est organisé par l'IQLS, avec 2 enquêtes en 2025, chacune réalisée par chaque laboratoire (coordinateur et associé).

- (b) suspension d'ADN de *M. tuberculosis* et fichier fastq (à la fois séquençage génomique de souches cliniques depuis 2017 et fichiers fastq synthétiques depuis 2020) pour le séquençage complet du génome, analyse des lignées, du clustering et du resistotype. CQE organisé par le RIVM (Bilthoven, Pays-Bas) dans le cadre du « Global Network for the Molecular Surveillance of Tuberculosis ». En 2025, les deux laboratoires y ont participé.

- (c) prélèvements de sérums pour le diagnostic d'infection tuberculeuse par tests IGRA (6*/an) : UK NEQAS Interferon Gamma Release Assays (IGRA).

- (d) recherche de mycobactéries dans l'eau de réseau avec AGLAE (2 fois par an)

Les deux laboratoires du CNR-MyRMA sont également accrédités COFRAC (cf. chapitre 1).

ANNEXE 2 : CAPACITES TECHNIQUES DU CNR

Rappelez ici les informations suivantes (pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature) en les mettant si nécessaire à jour :

- A2.1 - LISTE DES TECHNIQUES DE REFERENCE

a- TECHNIQUES PHENOTYPIQUES

Diagnostic

- Microscopie (Auramine, Ziehl),
- Cultures en milieux solides et liquides,
- Test IGRA par Quantiféron Gold Plus 4 tubes (Qiagen) fait sur Liaison XL (Diasorin) et sur Dynex DS2 (qiagen), test VIDAS TB IGRA testé en 2022.

Identification

- Techniques phénotypiques classiques (caractères cultureux, morphologiques et biochimiques),
- Immunochromatographie (AgMPT64®, Eurobio),
- Spectrométrie de masse MALDI-TOF (Bruker MBT biotyper Sirius), comprenant les modules MBT Explorer (acquisition de nouveaux spectres), MBT Mycobacteria Suite IVD base de 178 espèces de mycobactéries et 952 spectres), MBT Subtyping Module (distinction des espèces principales au sein du complexe *M. avium*)
- Identification génotypique par GenoType CM/AS, GenoType NTM-DR (Hain, Bruker)

Evaluation de la sensibilité aux anti-infectieux

Techniques pour les activités d'expertise

- Antibiogrammes par la méthode des proportions pour *M. tuberculosis complex*, utilisant des milieux LJ commercialisés pour les antibiotiques de 1ère ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol et streptomycine) et des milieux LJ, 7H11 et MGIT préparés et contrôlés par le CNR-MyRMA pour tester la sensibilité aux antibiotiques de 2nde ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine, fluoroquinolones, thioamides, cyclosérine, linézolide, bédaquiline, clofazimine, délamanide, et prétomanide).
 - Antibiogrammes en milieu liquide (MGIT) pour *M. tuberculosis complex* pour les antibiotiques de 1ère ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol, streptomycine et pyrazinamide) et de seconde ligne (ofloxacin, moxifloxacin, éthionamide, linézolide, amikacine, capréomycine, bédaquiline, délamanide)
 - Détermination des CMI en milieu liquide MGIT avec utilisation du logiciel TB eXiST des antituberculeux de 1ère et 2nde ligne vis-à-vis de *M. tuberculosis* y compris le prétomanide et la clofazimine
 - Détermination en milieu solide des CMI des antituberculeux de 1ère et 2nde ligne vis-à-vis de *M. tuberculosis*, et des antibiotiques vis-à-vis des mycobactéries non tuberculeuses
 - Détermination des CMI en milieu liquide sur microplaque pour les mycobactéries non tuberculeuses à croissance lente et rapide (amikacine, céfoxitine, ciprofloxacine, clarithromycine, doxycycline, éthambutol, éthionamide, imipénème, isoniazide, linézolide, minocycline, moxifloxacin, rifabutine, rifampicine, streptomycine, tigécycline, tobramycine, triméthoprim-sulfaméthoxazole)
- T
- Pour *M. leprae* : détermination in vivo de la sensibilité aux antibiotiques par inoculation dans le coussinet plantaire de la souris (Swiss et Nude) et observation de la croissance bactérienne chez les animaux traités avec les antibiotiques, par comparaison avec des animaux témoins non traités. Le résultat est disponible après 8 à 12 mois.

Techniques pour l'évaluation de l'activité de nouveaux antibiotiques

- Méthodes *in vitro* : CMI selon la méthode de référence EUCAST en milieu liquide en microdilution et la méthode de référence CLSI en milieu solide, étude de la bactériostase, bactéricidie, inhibition des fonctions enzymatiques de l'ADN gyrase (IC₅₀) pour les fluoroquinolones, étude des combinaisons d'antibiotiques (synergie, addition, antagonisme ...),
- Méthodes *in vivo* : modèles de chimiothérapie expérimentale chez la souris pour *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. ulcerans*, *M. avium*, *M. abscessus*.

b- TECHNIQUES GENOTYPIQUES

Les techniques génotypiques utilisées sont listées dans les tableaux ci-dessous pour l'identification, les tests de

sensibilité aux antimycobactériens (mutations impliquées dans la résistance acquise) et le génotypage (phylogénie, empreintes digitales génomiques et whole genome sequencing).

Tableau 7. Techniques génotypiques utilisées pour l'identification des mycobactéries

Mycobactéries	Techniques commercialisées	PCR et Séquençage
<i>M. tuberculosis</i> complex	Cepheid Xpert MTB/RIF MDR/MTB ELITE MGB kit (sur ELITE InGenius) Génotype MTB-DRplus Génotype MTB-DRsl	
Espèces au sein du complexe <i>tuberculosis</i>	Génotype MTBC MIRU-VNTR 24 loci	
Mycobactéries non tuberculeuses "courantes"	Génotype CM Genotype NTM-DR	
Mycobactéries non tuberculeuses "rares"	Génotype AS	
Toutes	Deeplex Myc-TB (identifie une centaine d'espèces, par hsp65)	<i>rpoB</i> , <i>hsp65</i> ARNr 16S <i>atpE</i>
		ITS
<i>M. abscessus</i> complex		<i>erm(41)</i>
<i>M. ulcerans</i>		IS2404
<i>M. leprae</i>	Genotype <i>Leprae</i> -DR	RLEP

Tableau 8. Détection de mutations déterminant la résistance acquise aux antimycobactériens

Mycobactéries	Techniques commercialisées	Séquençage (génom complet et/ou Sanger)	Antibiotiques
<i>M. tuberculosis</i> complex	Xpert MTB/RIF MTB-DRplus* MTB-DRsl*		rifampicine rifampicine, isoniazide, éthionamide amikacine, kanamycine, capréomycine, éthambutol, fluoroquinolones
	Deeplex Myc-TB®		Rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide, streptomycine, fluoroquinolones, linézolide, bédaquiline, clofazimine, éthionamide, kanamycine, capréomycine, amikacine
		<i>rpoB katG</i> <i>inhA fabG</i> <i>pncA, panD, clpC1</i> <i>ethA, ethR et intergen.</i> <i>ethR-ethA, mshA</i>	rifampicine isoniazide isoniazide, éthionamide pyrazinamide
		<i>rrs, eis, tlyA</i>	éthionamide
		<i>rpsL, gid</i> <i>embA, embB, embC-A</i> <i>rrl, rplC</i> <i>atpE</i> <i>Rv0678, pepQ, Rv1979c</i> <i>alr, ddlA, cycA fgd1, fbiA,</i> <i>fbiB, fbiC, fbiD, ddn</i>	amikacine, kanamycine, capréomycine, streptomycine streptomycine éthambutol linezolid bédaquiline bédaquiline, clofazimine cyclosérine délamanide, prétomanide
<i>M. abscessus</i>		<i>erm(41), rrl, rrs</i>	Macrolides, aminosides
<i>Myc. non tuberculeuses</i>	NTM-DR*	<i>rrl, rrs</i>	macrolides, aminosides
<i>M. leprae</i>	<i>Leprae-DR*</i>		rifampicine, fluoroquinolones, dapsone
	Deeplex Myc LEP	<i>rpoB, folP1, gyrA, gyrB</i>	

* Gamme Genotype, Hain Lifescience

Liste des techniques disponibles pour le typage, y compris séquençage génomique

Génotypage (phylogénie et empreintes digitales génomiques)

Tableau 9. Techniques disponibles pour le génotypage des mycobactéries

Mycobactéries	Techniques	Techniques
<i>M. tuberculosis</i> complex	MIRU-VNTR 24 loci MIRU 4 loci hypervariables si souche Beijing Spoligotypage Deeplex Myc-TB® WGS	
Mycobactéries non tuberculeuses	WGS	
<i>M. leprae</i>	Deeplex Myc-LEP	SNP 14676, 1642875, 2935685 et 17 VNTR

Séquençage génome entier (WGS)

Pour le séquençage génome entier, la technique ILLUMINA paired-end, distance en nombre de SNPs, est utilisée pour toutes les espèces de mycobactéries.

- A2.2 - LISTE DES TECHNIQUES RECOMMANDEES PAR LE CNR

Le CNR-MyRMA a mis à disposition des collègues sur son site internet des logigrammes qui résument la démarche diagnostique microbiologique pour la prise en charge des prélèvements pour suspicion d'infection à mycobactéries. Ces logigrammes seront mis à jour régulièrement.

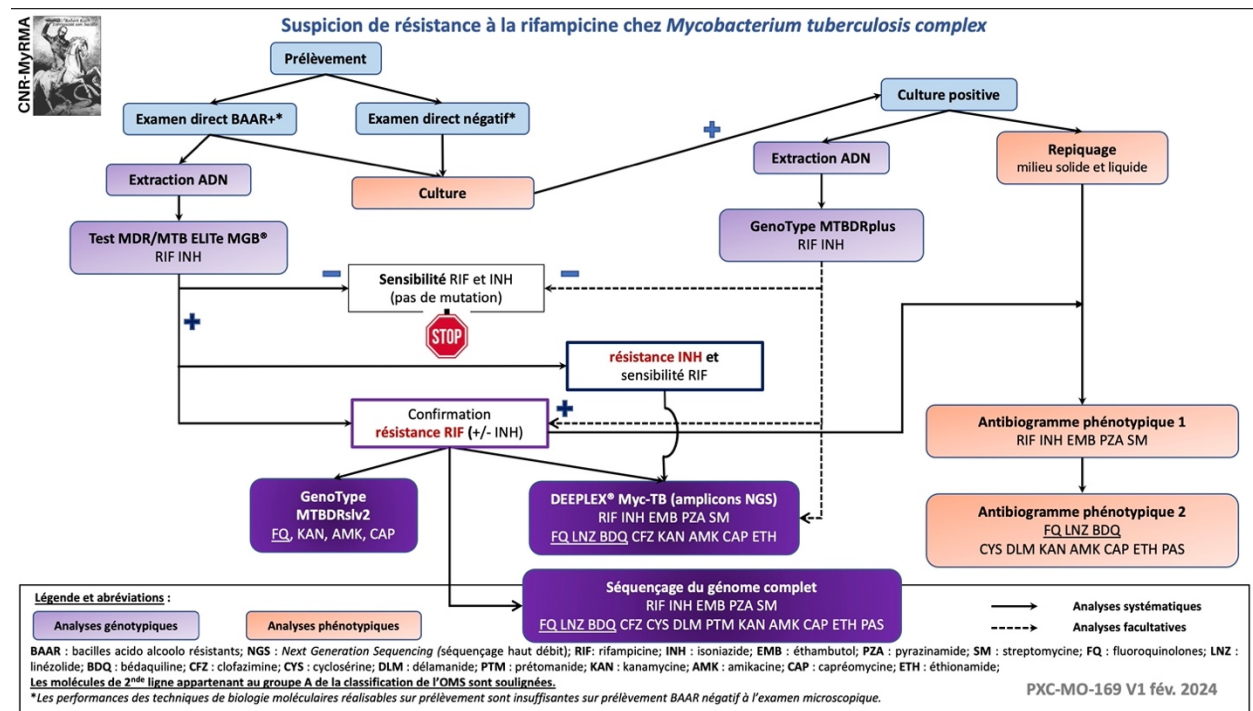


Figure 14. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de résistance à la rifampicine chez *Mycobacterium tuberculosis*

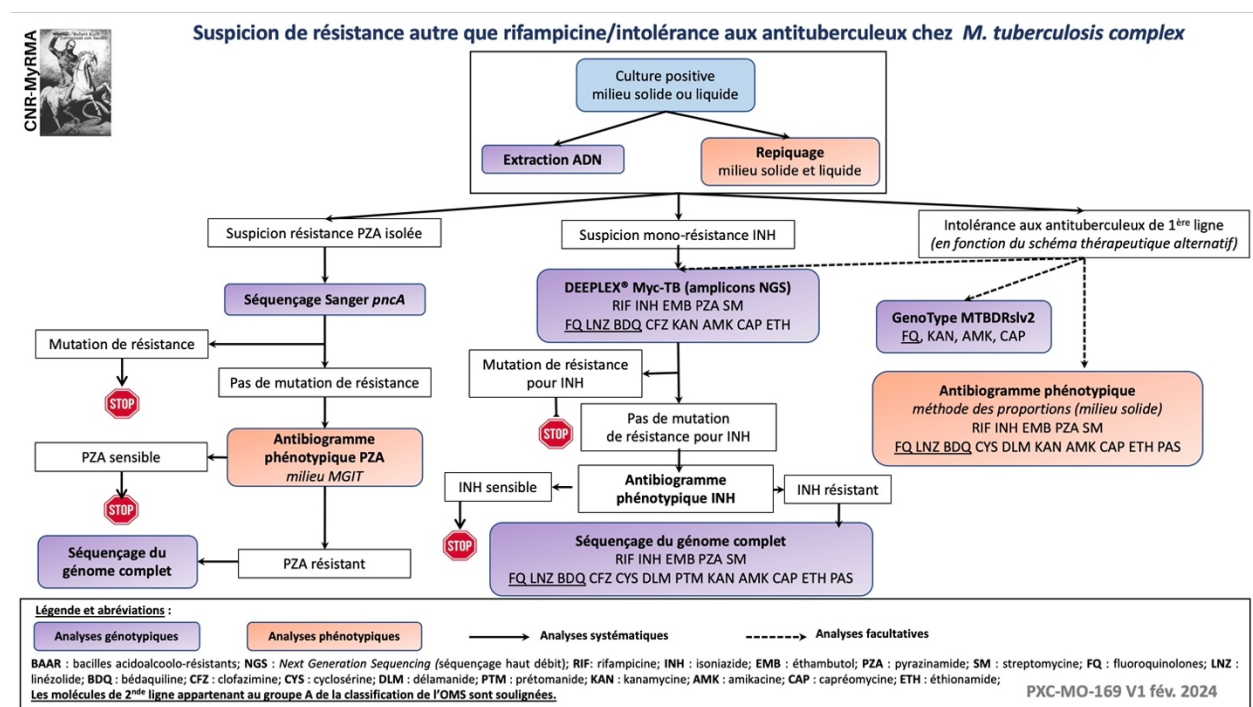


Figure 15. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de résistance autre que la rifampicine chez *Mycobacterium tuberculosis*



Typage moléculaire pour comparaison de souches de *M. tuberculosis complex*

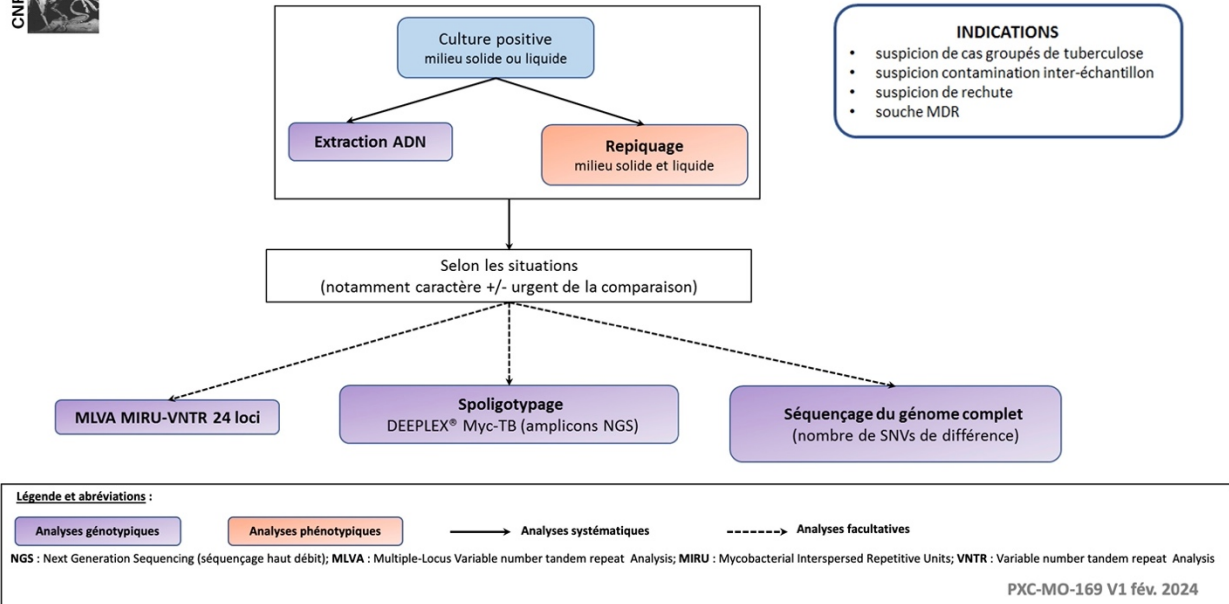


Figure 16. Logigramme pour le typage moléculaire pour comparaison de souches de *M. tuberculosis*



Mycobactéries non tuberculeuses : identification et diagnostic de la résistance aux antimycobactériens

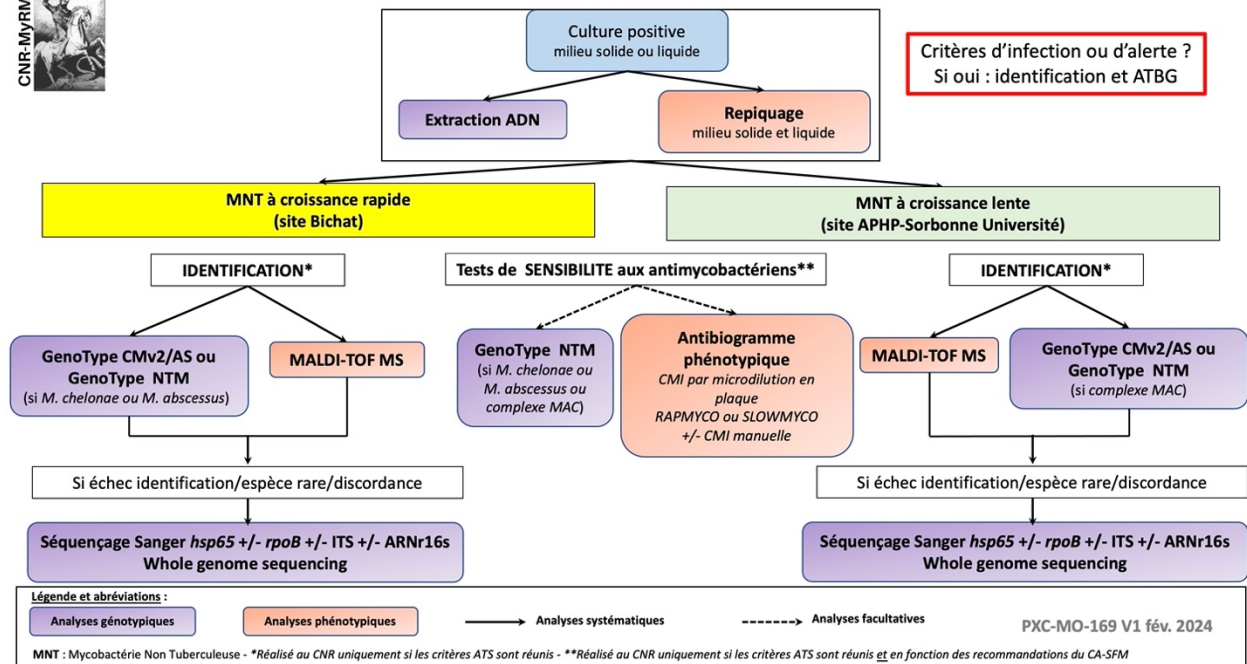


Figure 17. Logigramme pour identification et diagnostic de la résistance aux antimycobactériens chez les mycobactéries non tuberculeuses

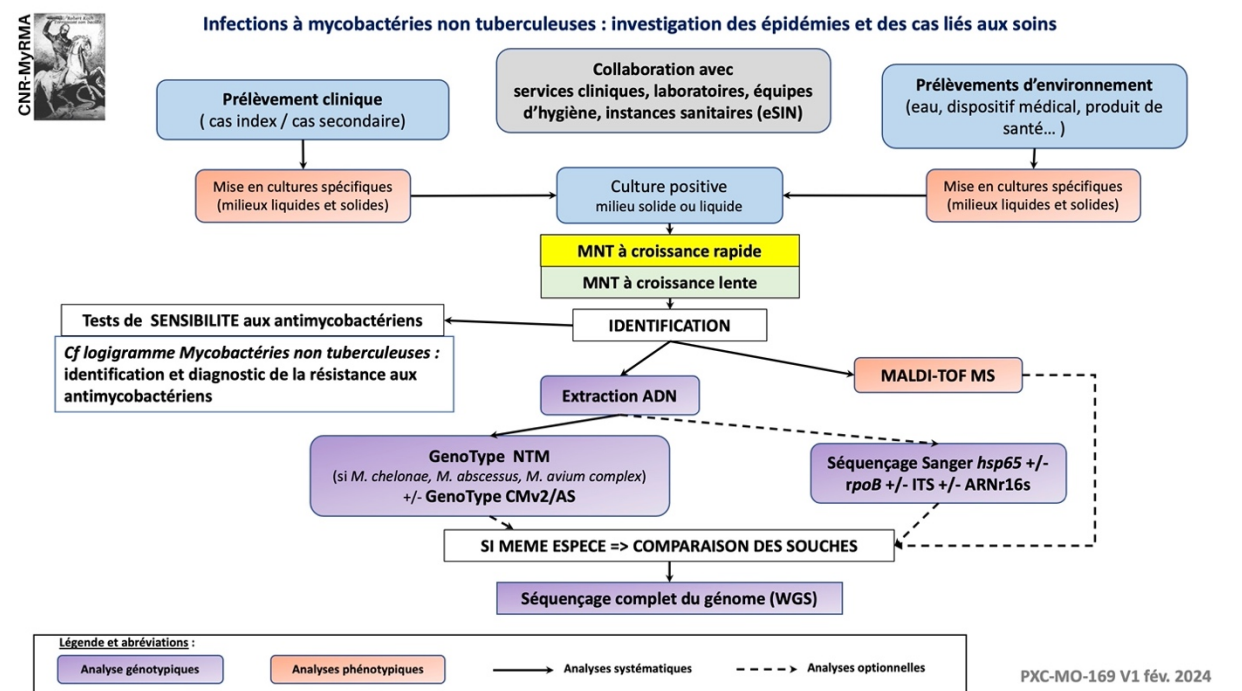


Figure 18. Logigramme pour l'investigation des épidémies et des cas liés aux soins lors d'infections à mycobactéries non tuberculeuses

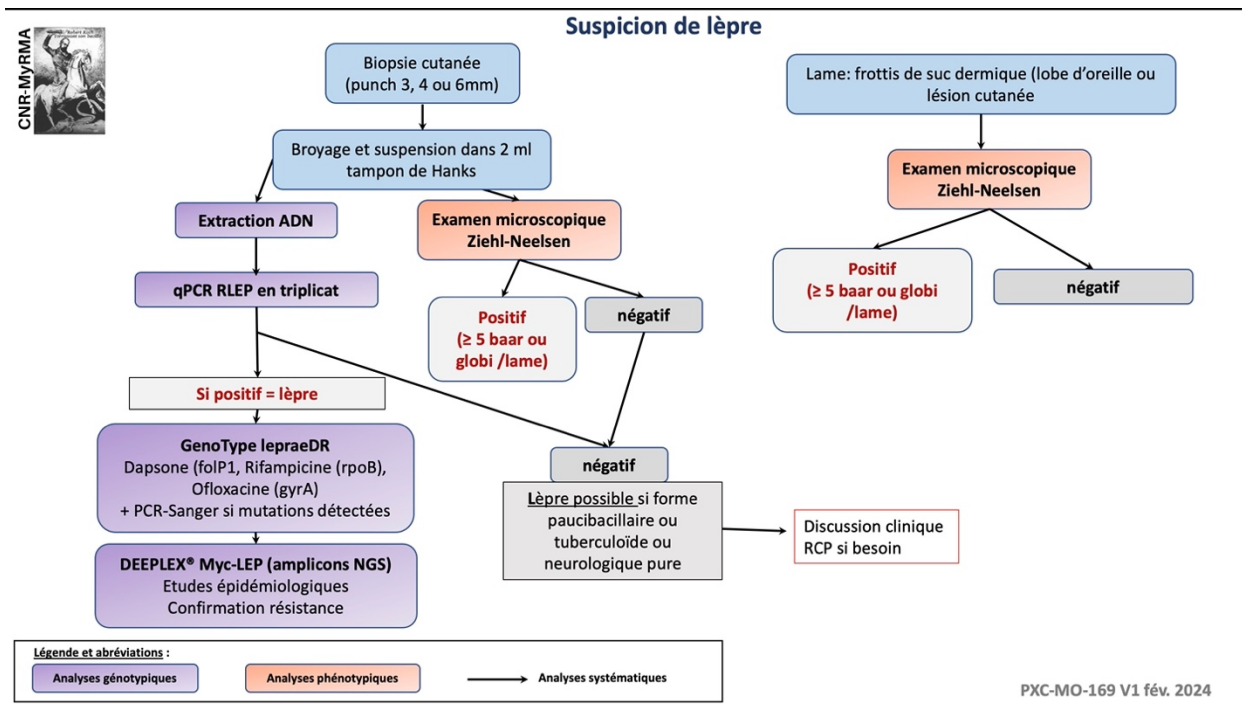


Figure 19. Logigramme pour le diagnostic microbiologique en cas de suspicion de lèpre

- A2.3 – DETAILS DU FONCTIONNEMENT DES RCP

<u>RCP</u>	<u>Fréquence réunions</u>	<u>N dossiers / réunion</u>	<u>Raison de la demande d'avis</u>	<u>Experts réguliers hors CNR</u>	<u>Spécificités 2024-25</u>
<u>Tuberculose</u>	<u>2/mois</u>	<u>5 à 10</u>	• TB MDR (cas ou contacts) • Autres résistances • Toxicité antituberculeux • Aggravations paradoxales	• Sanatorium (M. Jachym, D. Le Dû, D. Marigot Outtandy) • Pédiatres (G. Thouvenin, B. Prevost) • Immunologiste (A. Bourgarit) • Infectiologue (A. Chabrol, Y. Kherabi)	• Recommandation du régime BDLM de 6 mois en adaptation à la difficulté d'accès au prêtomanide. Recommandation de la chimioprophylaxie par lévofloxacine 6 mois pour les ITL présumées MDR
<u>Mycobactéries Non Tuberculeuses</u>	<u>1/mois</u>	<u>10 à 15</u>	• Infections respiratoires et extra-respiratoires à MNT	• Pneumologues (C. Andrejak, FX. Blanc) • Infectiologues (L. Bernard, B. Heid) • Dermatologue (M. Jachiet, D. Kottler)	• Augmentation des demandes d'infection extra-pulmonaire type IAS • Diminution mucoviscidose
<u>Lèpre</u>	<u>1/mois</u>	<u>4 à 5</u>	• Diagnostic, réactions lépreuses, suspicion de rechute	• Dermatologues (M. Jachiet, A. Mahé) • Chirurgien léprologue (MY Grawvin) + neurologue (T Maisonobe) • Infectiologues (G. Monsel)	• Augmentation des demandes • Ouvert aussi aux DROM (Guyane, Martinique, Nlle Calédonie, Réunion, Mayotte)