

Infections (pulmonaires) à mycobactéries non tuberculeuses

F.Xavier BLANC

Service de Pneumologie

L'institut du thorax, CHU de Nantes

xavier.blanc@chu-nantes.fr



Déclaration de liens d'intérêt

- Liens d'intérêt : au cours des 5 dernières années, F.X. Blanc a été pris en charge pour participer à des congrès scientifiques (transport, hébergement et/ou inscription au congrès) par **AstraZeneca, Boehringer/Pfizer, Chiesi, GSK, Isis Médical, Novartis et SOS Oxygène.**
- Liens d'intérêt en relation avec la présentation :
 - ❖ F.X. Blanc a été investigateur local pour les essais cliniques CONVERT INS-212 et INS-213 (**Insméd**) testant l'efficacité et la tolérance d'une inhalation quotidienne d'amikacine liposomale nébulisée dans les mycobactérioses pulmonaires à *Mycobacterium avium complex* (MAC) réfractaires au traitement habituel.
 - ❖ Il est actuellement investigateur local pour le PHRC national CLAZI (clarithromycine vs. azithromycine dans les mycobactérioses pulmonaires à MAC).

Introduction

- Plus de 190 espèces et sous-espèces
- Peuvent toucher tous les âges
- Atteintes pulmonaires (80-90%) et/ou extra-pulmonaires (peau, tissus mous, os, ganglions notamment chez l'enfant), voire disséminées si immunodépression sévère
- Mucoviscidose ≠ non mucos
- Espèces les plus fréquentes dans les atteintes pulmonaires (hors VIH et mucos) :
 - ❖ *Mycobacterium avium* complex
 - ❖ *Mycobacterium kansasii*
 - ❖ *Mycobacterium xenopi*
 - ❖ *Mycobacterium abscessus* complex (ou groupe)

Human Pathogenic Mycobacteria

Group	Mycobacterium Tuberculosis Complex	Non-Tuberculous Mycobacteria		Leprotic Mycobacteria
		Rapidly Growing	Slow Growing	
Species	<i>M. tuberculosis</i>	<u><i>M. abscessus group</i></u>	<u><i>M. avium complex</i></u>	
	<i>M. bovis</i>	- <i>M. abscessus</i>	- <i>M. avium</i>	
	<i>M. africanum</i>	- <i>M. bolletii</i>	- <i>M. chimaera</i>	
	<i>M. canettii</i>	- <i>M. massiliense</i>	- <i>M. intracellulare</i>	
	<i>M. caprae</i>	<u><i>M. fortuitum group</i></u>	<i>M. haemophilum</i>	
	<i>M. pinnipedii</i>	- <i>M. fortuitum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. leprae</i>
	<i>M. orygis</i>	- <i>M. peregrinum</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>M. lepromatosis</i>
	<i>M. microti</i>	- <i>M. porcinum</i>	<i>M. simiae</i>	
	<i>M. mungi</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. marinum</i>	
	<i>M. suricattae</i>	<i>M. vaccae</i>	<i>M. malmoense</i>	
		<i>M. mucogenicum</i>	<i>M. xenopi</i>	
			<i>M. ulcerans</i>	

Slowly growing mycobacteria

Runyon group I, photochromogens

M. kansasii

M. marinum

M. simiae

Runyon group II, scotochromogens

M. scrofulaceum

M. szulgai

M. goodii

Runyon group III, nonchromogens

M. avium complex

M. ulcerans

M. xenopi

M. malmoense

M. terrae complex

M. haemophilum

M. genavense

Rapidly growing mycobacteria

Runyon group IV

M. abscessus complex

M. chelonae

M. fortuitum complex

M. peregrinum

Disease	Common etiology
Pulmonary disease	<i>M. avium</i> complex <i>M. abscessus</i> complex <i>M. kansasii</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i>
Lymphadenitis	<i>M. avium</i> complex <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. hemophilum</i>
Skin, soft tissue infection	<i>M. abscessus</i> complex <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> complex <i>M. marinum</i> <i>M. ulcerans</i>
Bone infection	<i>M. avium</i> complex <i>M. xenopi</i> <i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. abscessus</i> complex <i>M. fortuitum</i> complex

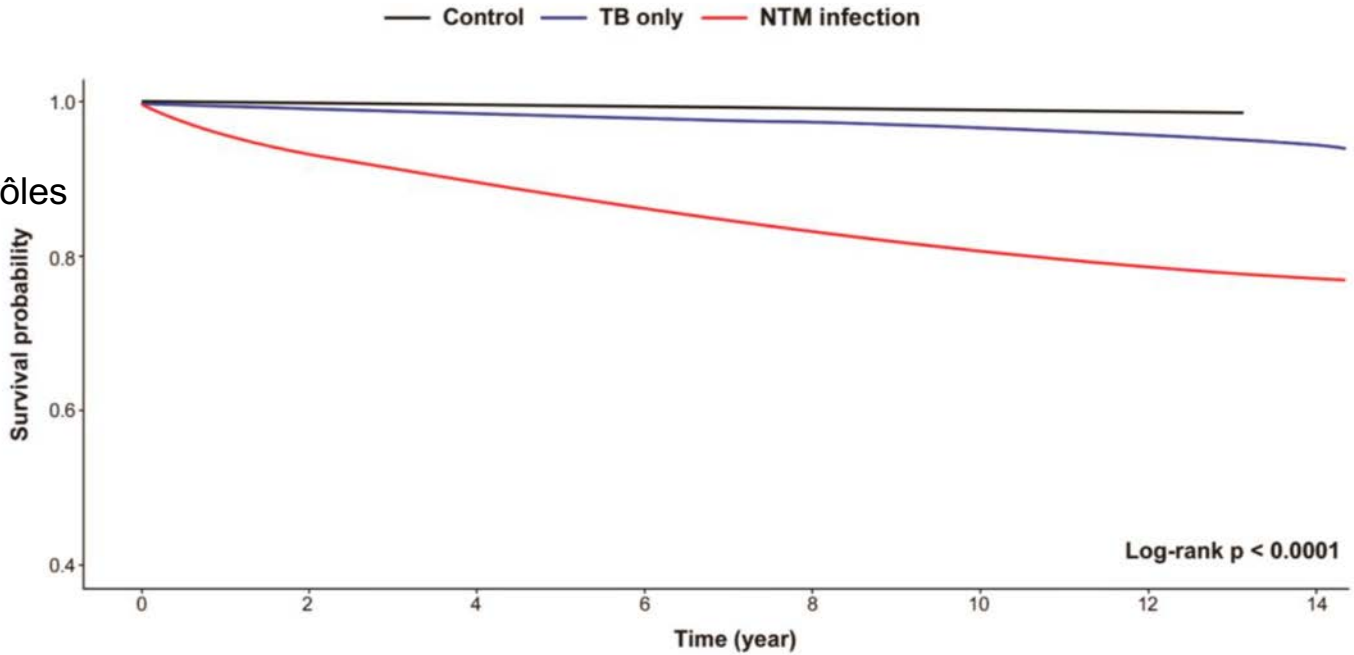
Répartition des mycobactéries non tuberculeuses isolées : exemple de l'Ecosse

Scottish mycobacterial reference laboratory

Episodes (n=933) meeting ATS microbiology criteria 2000/10

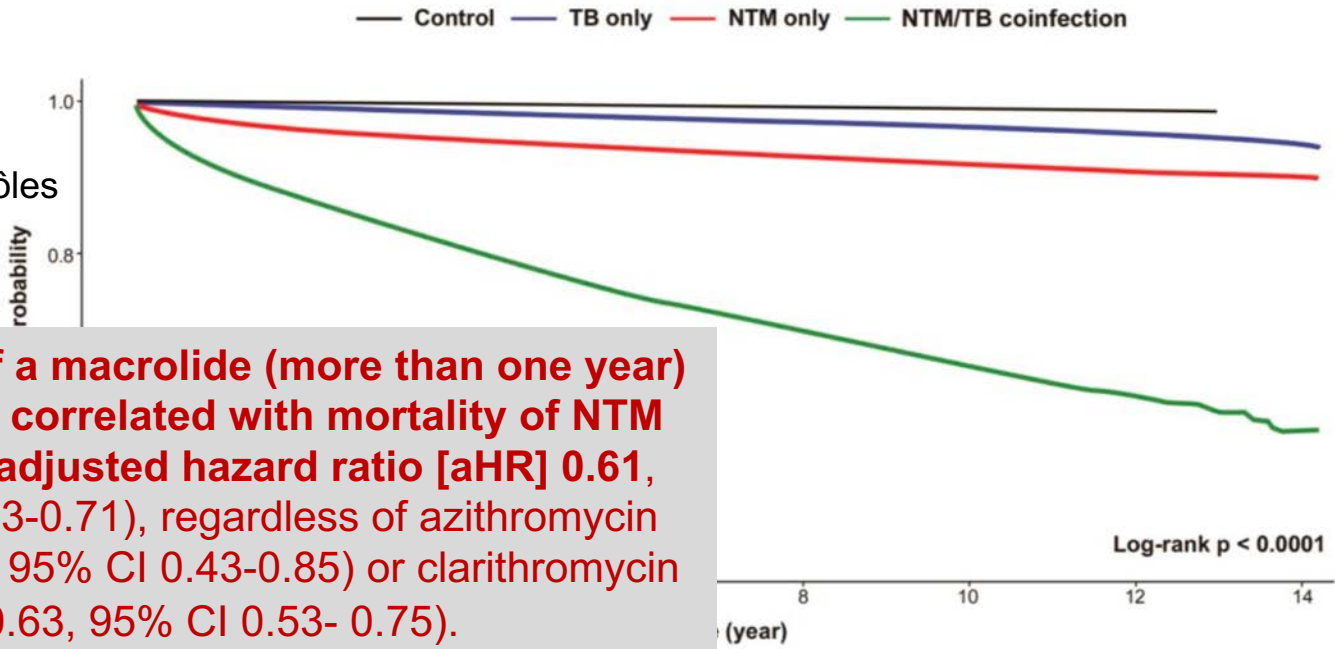
- *M. avium complex* 45%
 - *M. malmoense* 22%
 - *M. abscessus* 14%
 - *M. xenopi* 5%
 - *M. kansasii* 4%
-
- *M. chelonae* 2.6%, *M. simiae* 1.8%, *M. fortuitum* 1.8%

- Corée du Sud
- 2002-2017
- 183 267 NTM
- 166 666 TB
- 180 468 contrôles



Population (probability / no. at risk)	2 year	4 year	6 year	8 year	10 year	12 year	14 year
Control (n=180,468)	0.998 / 105,269	0.998 / 65,796	0.993 / 46,354	0.991 / 16,231	0.991 / 16,231	0.989 / 16,198	-
TB only (n=166,666)	0.987 / 142,014	0.984 / 122,645	0.980 / 103,955	0.976 / 84,610	0.970 / 63,718	0.963 / 41,264	0.949 / 14,589
NTM infection (n=183,267)	0.934 / 99,521	0.896 / 57,194	0.863 / 32,603	0.833 / 17,157	0.808 / 9,332	0.789 / 3,914	0.771 / 779

- Corée du Sud
- 2002-2017
- 183 267 NTM
- 166 666 TB
- 180 468 contrôles



The use of a macrolide (more than one year) negatively correlated with mortality of NTM infection (adjusted hazard ratio [aHR] 0.61, 95% CI 0.53-0.71), regardless of azithromycin (aHR 0.60, 95% CI 0.43-0.85) or clarithromycin use (aHR 0.63, 95% CI 0.53- 0.75).

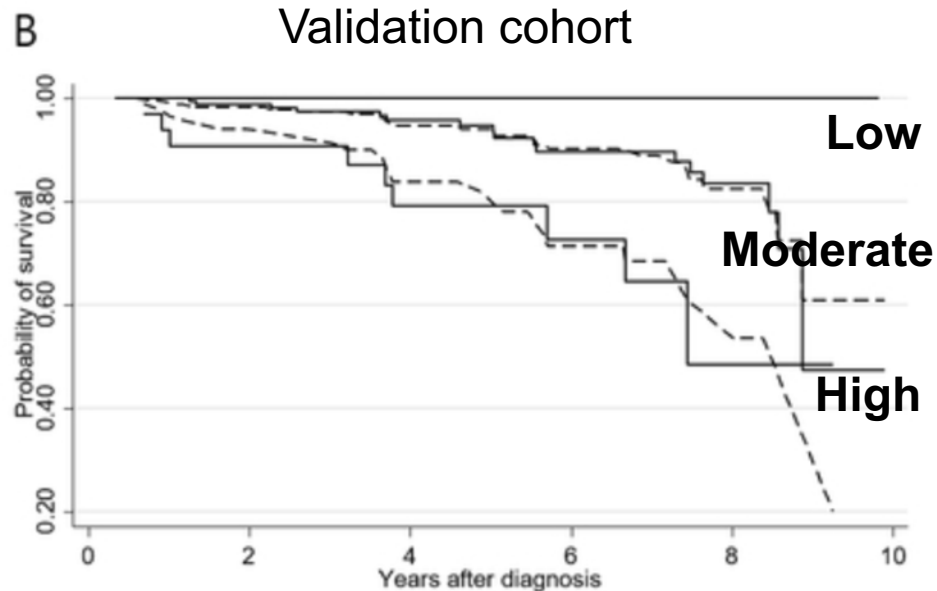
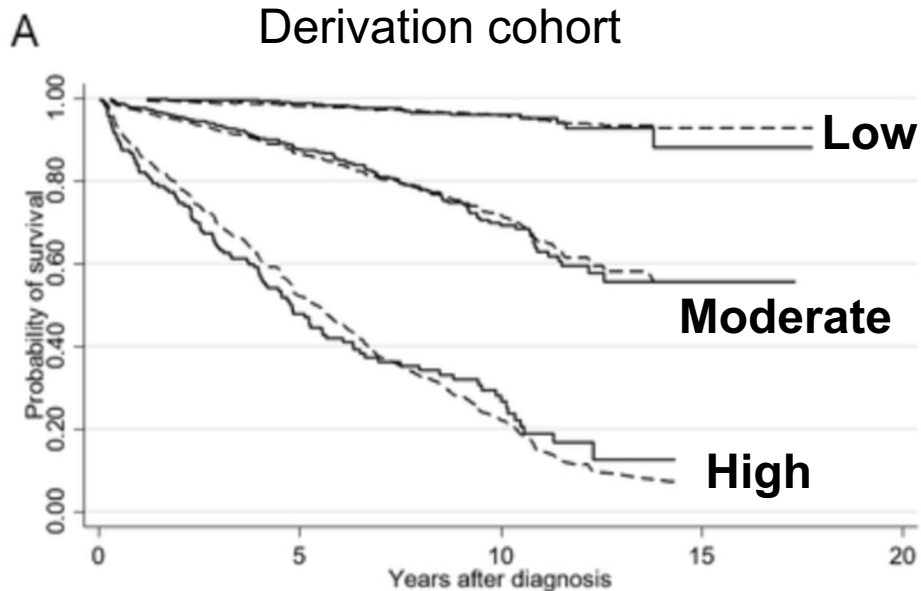
Population (probability / no. at risk)	2 year	4 year	6 year	8 year	10 year	12 year	14 year
Control (n=180,468)	0.998 / 105,269	0.998 / 65,796	0.993 / 46,354	0.991 / 16,231	0.991 / 16,231	0.989 / 16,198	-
TB only (n=166,666)	0.987 / 142,014	0.984 / 122,645	0.980 / 103,955	0.976 / 84,610	0.970 / 63,718	0.963 / 41,264	0.949 / 14,589
NTM only (n=118,048)	0.967 / 60,836	0.951 / 33,838	0.940 / 18,503	0.929 / 10,116	0.919 / 6,518	0.911 / 2,907	0.905 / 605
NTM/TB coinfection (n=65,219)	0.875 / 37,191	0.807 / 22,077	0.751 / 13,121	0.702 / 6,458	0.654 / 2,481	0.618 / 874	0.570 / 136

Un nouveau score : le BACES

- **B**ody mass index <18.5 kg/m² (1 point)
- **A**ge ≥ 65 years (1 point)
- presence of **C**avity (1 point)
- elevated **E**rythrocyte sedimentation rate (1 point)
- male **S**ex (1 point)

Développé sur une cohorte de 1181 patients avec une mycobactériose pulmonaire (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus* subsp. *abscessus*, and *M. abscessus* subsp. *massiliense*) et validé sur une autre cohorte prospective de 377 patients avec la même MNT.

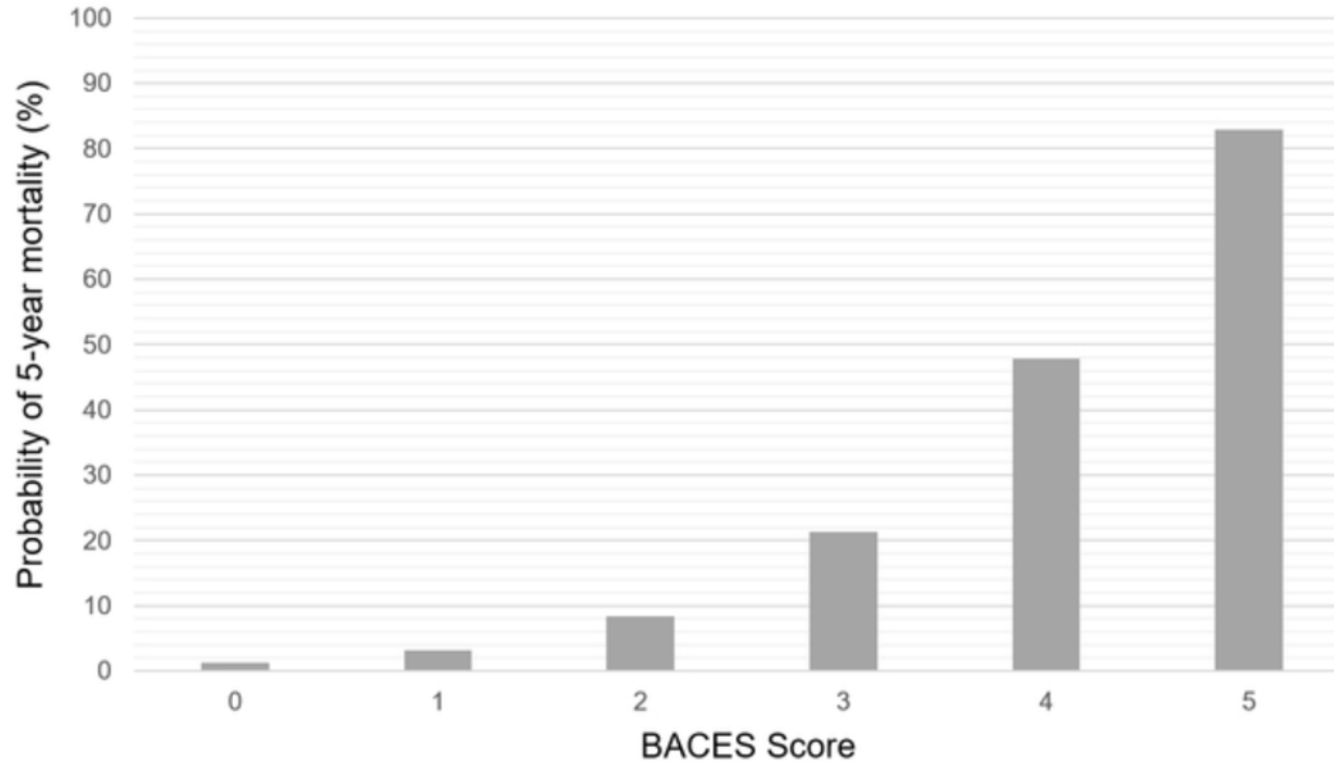
Un nouveau score : le BACES



Low (BACES scores 0 and 1)
Moderate (BACES scores 2 and 3)
High (BACES scores 4 and 5)

Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 28.
doi: 10.1164/rccm.202004-1418OC.

Un nouveau score : le BACES



Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jul 28.
doi: 10.1164/rccm.202004-1418OC.

Mycobactérioses pulm. : des patients très gênés

➤ Résultats d'une enquête menée par NTMinfo auprès de 465 patients

➤ Symptômes les plus fréquemment présents :

- ❖ **Fatigue 77%**
- ❖ **Toux produisant des expectorations 71%**
- ❖ **Dyspnée 67%**
- ❖ **Toux sans expectoration 51%**
- ❖ Sueurs nocturnes 49%
- ❖ Perte de poids 43%
- ❖ Hémoptysie 34%
- ❖ Perte d'appétit 33%
- ❖ Douleur thoracique 32%
- ❖ Anxiété 32%

MNT : les grands principes du traitement

- Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) ≠ mycobactéries tuberculeuses
- Pas de traitement systématique pour les MNT : il existe des colonisations
- **On traite un(e) patient(e) atteint(e) de mycobactériose et non une mycobactérie !**
- Importance du terrain +++ : comorbidités, médicaments associés
- **Toujours évaluer la balance bénéfices / risques : pourquoi traiter ? qu'est-ce j'en attends ?**
- Une molécule clé pour chaque mycobactérie
- Traitement long comportant forcément plusieurs molécules : attention à l'observance et à la toxicité médicamenteuse +++

Mycobactérioses pulm. : des patients très gênés

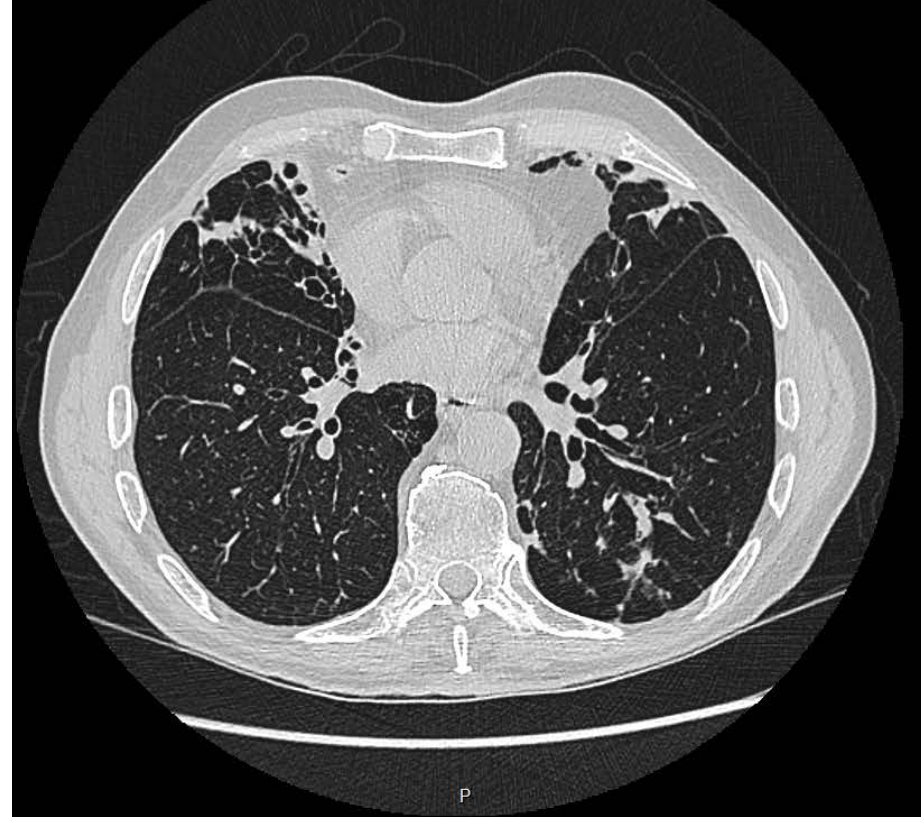
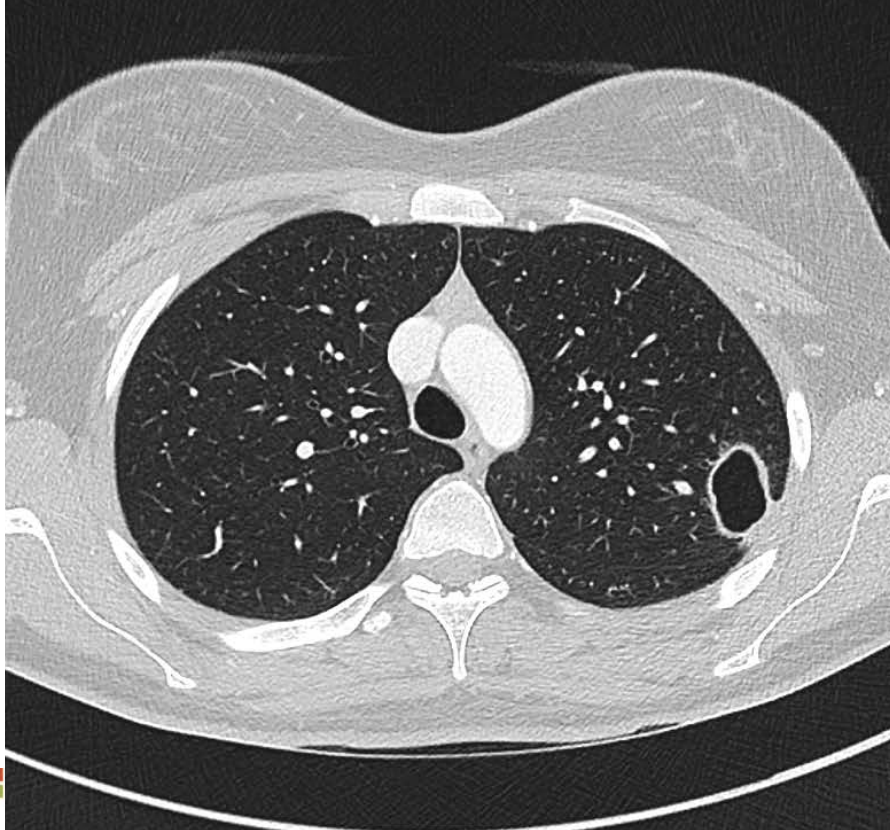
- Résultats d'une enquête menée par NTMinfo auprès de 465 patients
 - Effets secondaires les plus fréquemment présents sous traitement :

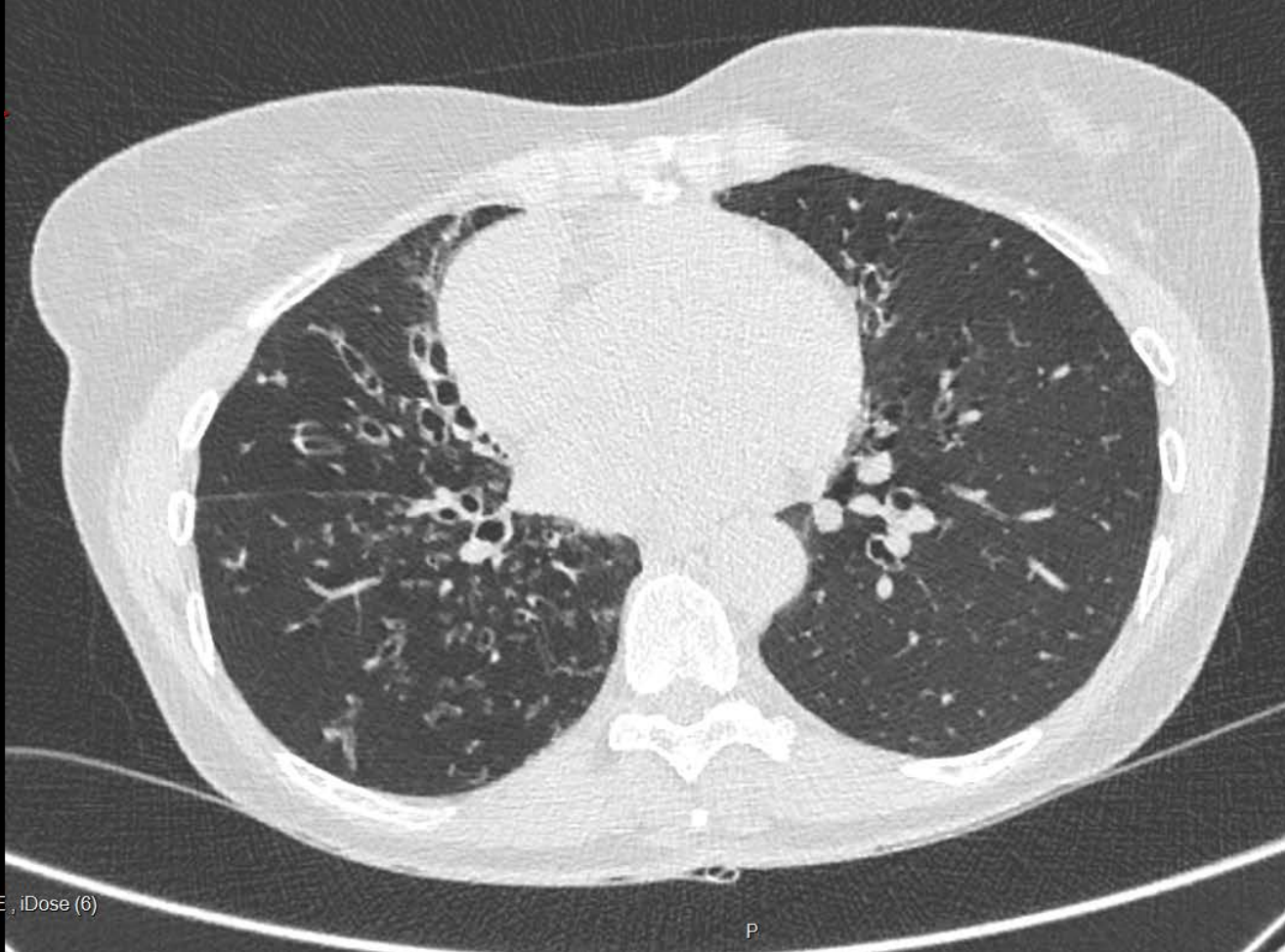
- ❖ Fatigue
- ❖ Bouche sèche
- ❖ Toux
- ❖ Acouphènes
- ❖ Perte d'appétit
- ❖ Dyspnée
- ❖ Nausées
- ❖ Dysphonie
- ❖ Dysfonction cognitive
- ❖ Perte de poids
- ❖ Diarrhée

- ❖ **Fatigue 77%**
- ❖ **Toux** produisant des expectorations 71%
- ❖ **Dyspnée 67%**
- ❖ **Toux** sans expectoration 51%
- ❖ Sueurs nocturnes 49%
- ❖ **Perte de poids 43%**
- ❖ Hémoptysie 34%
- ❖ **Perte d'appétit 33%**
- ❖ Douleur thoracique 32%
- ❖ Anxiété 32%

➤ Toutes les mycobactéries n'ont pas la même signification lorsqu'on les met en évidence

➤ **Formes fibrocavitaires ≠ formes nodulaires bronchiectasiantes**





R

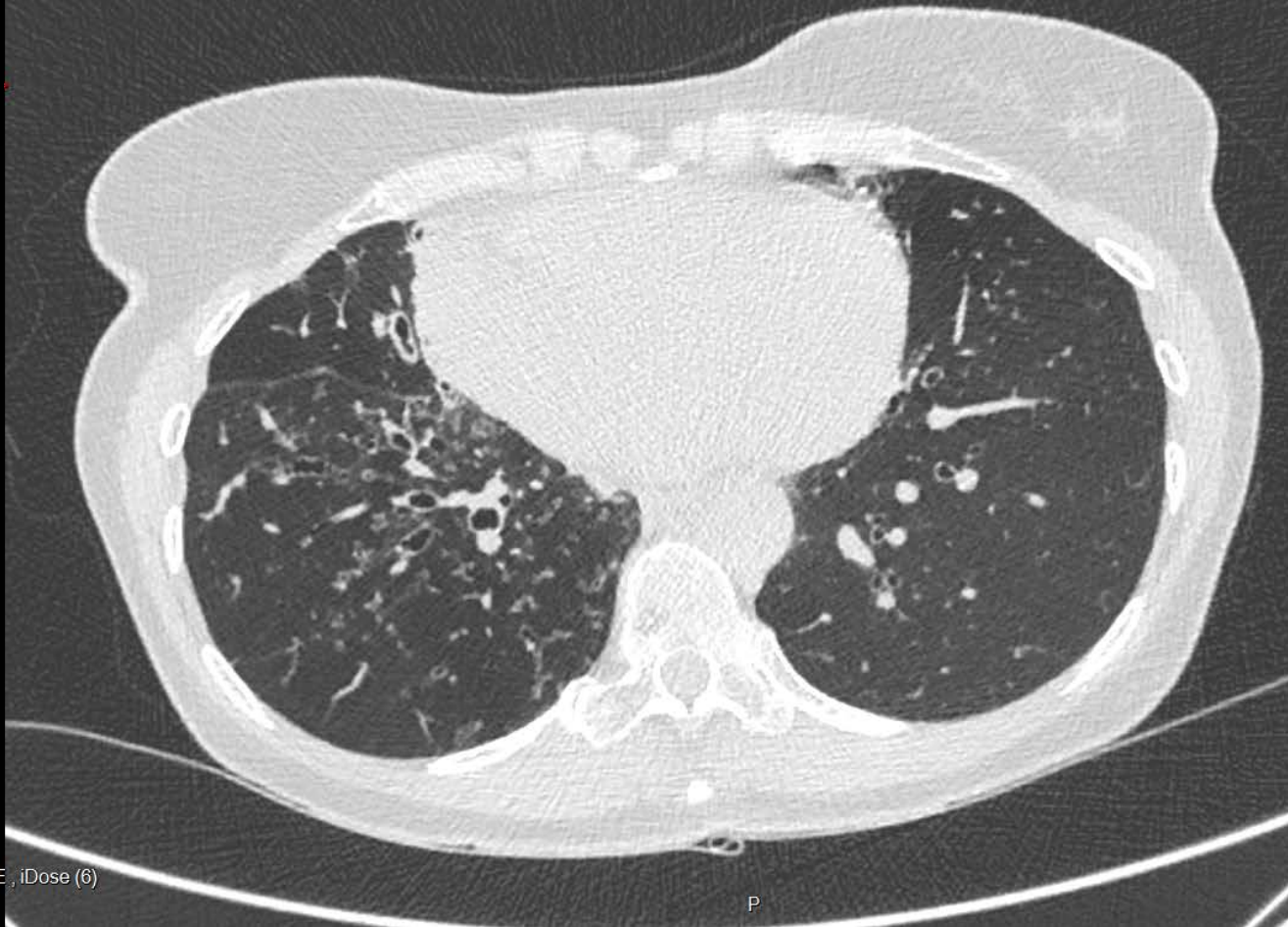
SW 1,00 mm
Pos : 227,30 mm
0,50

120kV, 27mAs
93
YA

Desc. série : PARENCHYME , iDose (6)

P

PA



R

SW 1,00 mm
Pos :244,80 mm
0,50

120kV, 26mAs
92
YA

Desc. série : PARENCHYME , iDose (6)

P

PA



R

SW 1,00 mm
Pos :257,80 mm
0,50

120kV, 26mAs
90
YA
Desc. série : PARENCHYME , iDose (6)

P

PA



R

SW 1,00 mm
Pos :264,80 mm
0,50

120kV, 26mAs
91
YA

Desc. série : PARENCHYME , iDose (6)

P

PA

Quels documents de référence ?

- Les textes en français

- Les recommandations internationales

Quels documents de référence ?

➤ Les textes en français

Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 1293–1309



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « TUBERCULOSES ET MYCOBACTÉRIOSES »
Coordonnée par F.X. Blanc, J.-P. Janssens et M. Underner

Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire

Diagnosis and treatment of atypical mycobacterial infections of the respiratory tract

C. Andréjak^{a,*}, F.-X. Lescure^b, J.-L. Schmit^c,
V. Jounieaux^a

Rev Mal Respir 2011; 28:1293-1309

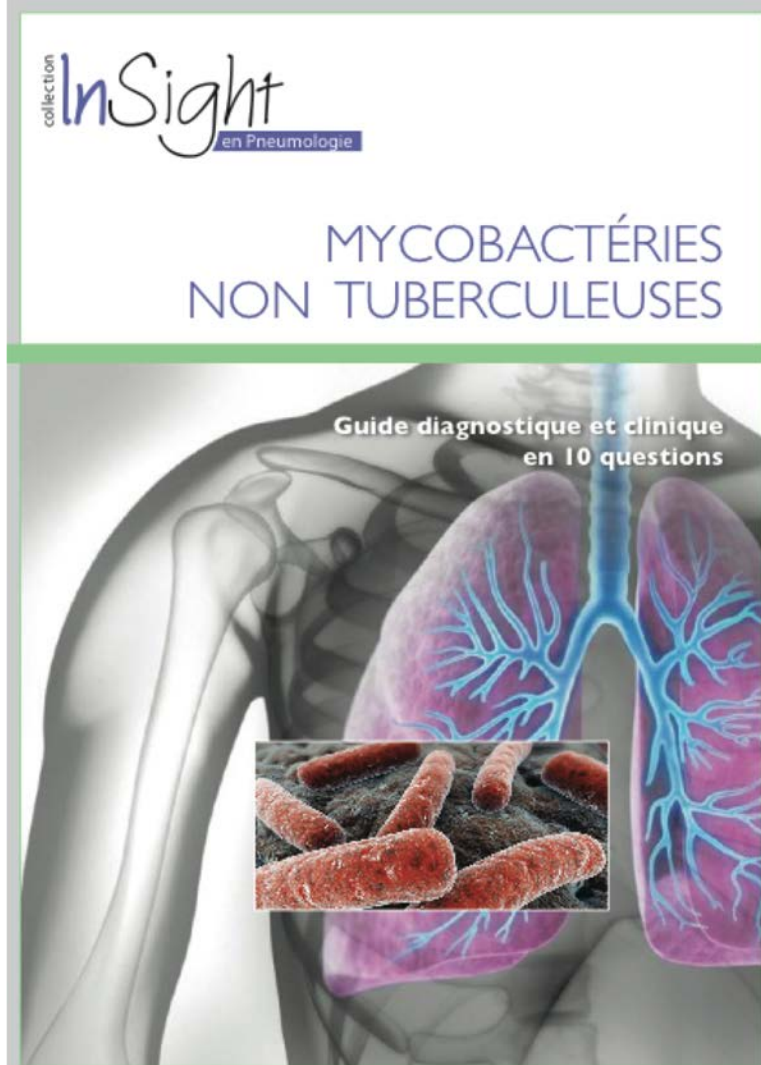


Pratiques exemplaires de prise en charge des mycobactéries non tuberculeuses

JUIN 2017



➤ Les textes en français



➤ Les textes en français

MYCOBACTÉRIES NON TUBERCULEUSES EN 10 QUESTIONS PRATIQUES

1	Comment s'y retrouver parmi les différentes MNT ?	8
2	Quelle est l'histoire naturelle des infections à MNT ? Comment surviennent-elles ?	11
3	Existe-t-il des variabilités de la symptomatologie en fonction des mycobactéries ? Y a t'il un profil type de patients MNT ou des facteurs prédisposants ?	12
4	Pourquoi le diagnostic est-il aussi compliqué ? Comment affirmer ou infirmer le diagnostic ?	15
5	Faut-il faire un antibiogramme systématique ?	16
6	Quel est le pronostic selon le type de MNT ? Ont-elles toutes la même gravité ?	17
7	Qu'est ce qui explique la fréquence élevée des récurrences ? Comment les prévenir ?	18
8	Comment assurer le suivi clinico-radiologique du patient ?	20
9	Que dire au patient présentant une infection à MNT ? Y a t'il un risque de contamination de son entourage ?	20
10	Sur le plan sanitaire : que recommander pour remédier au problème posé par les sources de contamination ?	21

Quels documents de référence ?

- Les recommandations internationales

210

Thorax 2000;55:210-218

Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999

Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society*

Thorax 2000;55:210-218

Quels documents de référence ?

- Les recommandations internationales

American Thoracic Society Documents

An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases

David E. Griffith, Timothy Aksomit, Barbara A. Brown-Elliott, Antonino Catanzaro, Charles Daley, Fred Gordin, Steven M. Holland, Robert Horsburgh, Gwen Huitt, Michael F. Iademarco, Michael Iseman, Kenneth Olivier, Stephen Ruoss, C. Fordham von Reyn, Richard J. Wallace, Jr., and Kevin Winthrop, on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee


THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, SEPTEMBER 2006, AND BY THE IDSA BOARD OF DIRECTORS, JANUARY 2007

AJRCCM 2007;175:367-416

Quels documents de référence ?

- Les recommandations internationales

Supplement

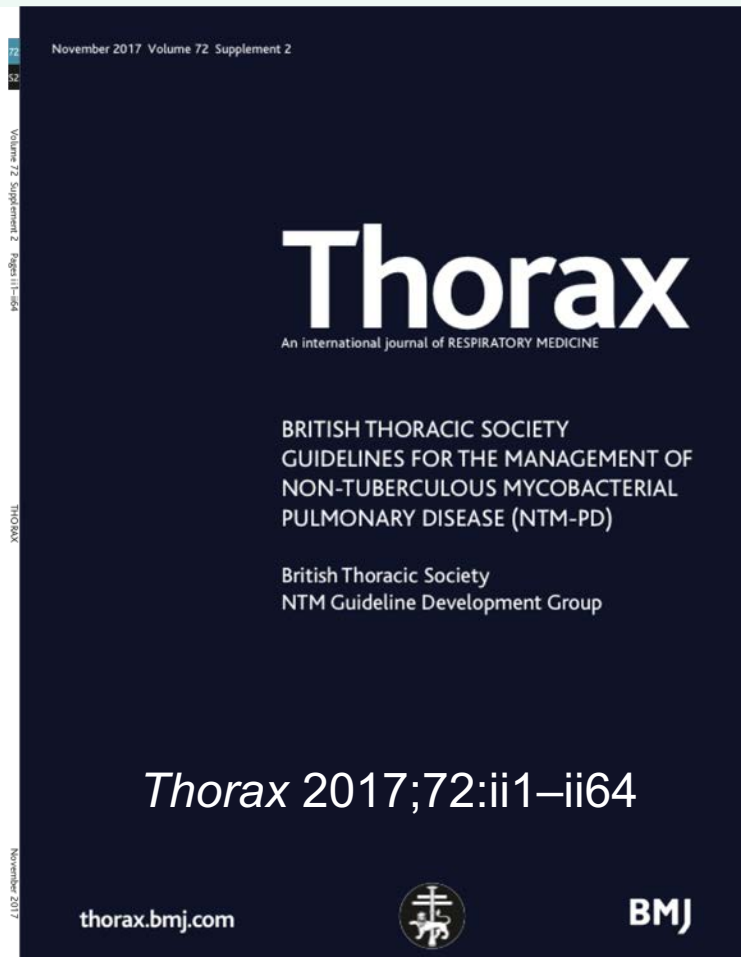
 OPEN ACCESS

US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis

R Andres Floto,^{1,2} Kenneth N Olivier,³ Lisa Saiman,⁴ Charles L Daley,⁵ Jean-Louis Herrmann,^{6,7} Jerry A Nick,⁸ Peadar G Noone,⁹ Diana Bilton,¹⁰ Paul Corris,¹¹ Ronald L Gibson,¹² Sarah E Hempstead,¹³ Karsten Koetz,¹⁴ Kathryn A Sabadosa,¹³ Isabelle Sermet-Gaudelus,¹⁵ Alan R Smyth,¹⁶ Jakko van Ingen,¹⁷ Richard J Wallace,¹⁸ Kevin L Winthrop,¹⁹ Bruce C Marshall,²⁰ Charles S Haworth²

Thorax 2016;71:i1–i22

Thorax 2017;72:ii1–ii64



Quels documents de référence ?

- Les recommandations internationales

Clinical Infectious Diseases

IDSA FEATURES



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

Charles L. Daley,^{1,2,a} Jonathan M. Iaccarino,³ Christoph Lange,^{4,5,6,7,a} Emmanuelle Cambau,^{8,a} Richard J. Wallace, Jr.^{9,a} Claire Andrejak,^{10,11} Erik C. Böttger,¹² Jan Brozek,¹³ David E. Griffith,¹⁴ Lorenzo Guglielmetti,^{8,15} Gwen A. Huitt,^{1,2} Shandra L. Knight,¹⁶ Philip Leitman,¹⁷ Theodore K. Marras,¹⁸ Kenneth N. Olivier,¹⁹ Miguel Santin,²⁰ Jason E. Stout,²¹ Enrico Tortoli,²² Jakko van Ingen,²³ Dirk Wagner,²⁴ and Kevin L. Winthrop²⁵

Quand traiter une mycobactériose pulm. ?



Management of NTM-Pulmonary Disease

BTS NTM Guideline Development Group

Enquête de pratique en Europe



446 physicians, 1012 patients with NTM-Pulmonary Disease

- France 206, Germany 211, Italy 210, Spain 230, UK 155
- Pulmonologists 29%, Internal Medicine 21%, GP 30%
- MAC 79%, *M. abscessus* 20%
- 68% received antibiotic treatment

Proportion of patients with MAC-PD that received > 6 months of Rifampicin / Ethambutol / Macrolide?

- **EU 9% (UK 18%, Spain 8%, France 8%, Germany 4%)**

Quand traiter une mycobactériose non TB ?

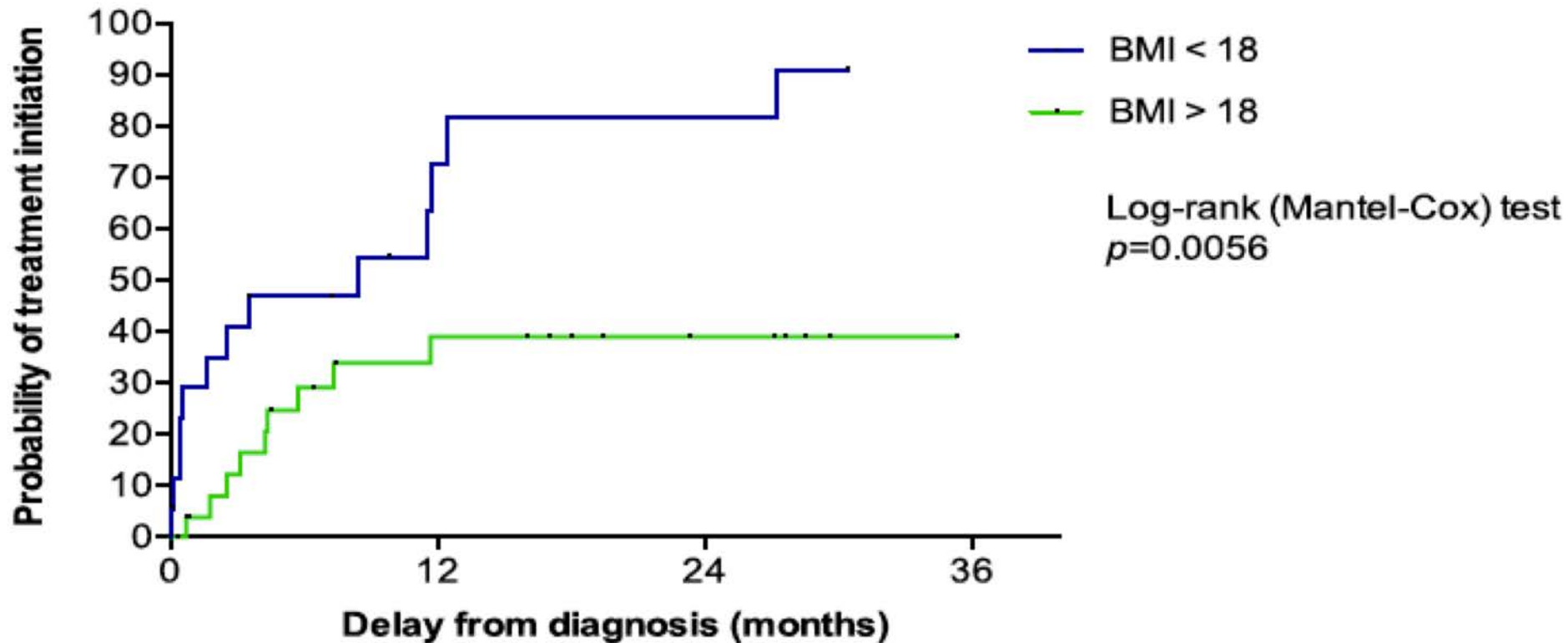
- Etude française rétrospective monocentrique (Lyon) : janv. 2013 - fév. 2016
- Exclusion des infections à VIH, mucoviscidoses, dyskinésie ciliaire primitive, cancer actif, transplantation d'organe solide ou traitements IS tels que les anti-TNF ou les fortes doses de corticoïdes (≥ 1 mg/kg/j pendant plus de 21 j).
- **51 patients inclus :**
 - **25 (49%) traités**
 - **26 (51%) non traités**
- Age médian : 68 ans (IQR 59-75) ; Ratio hommes/femmes : 0,76
- *Mycobacterium avium* (n=17, 33.3%), *M. chimaerae* (n=14, 27.5%), *M. xenopii* (n=9, 17.6%), *M. intracellulare* (n=9, 17.6%), *M. simiae* (n=3, 5.9%), *M. kansasii* (n=1, 2%), *M. abscessus* (n=1, 2%), avec 3 patients ayant ≥ 2 NTM concomitantes.

Quand traiter une mycobactériose non TB ?

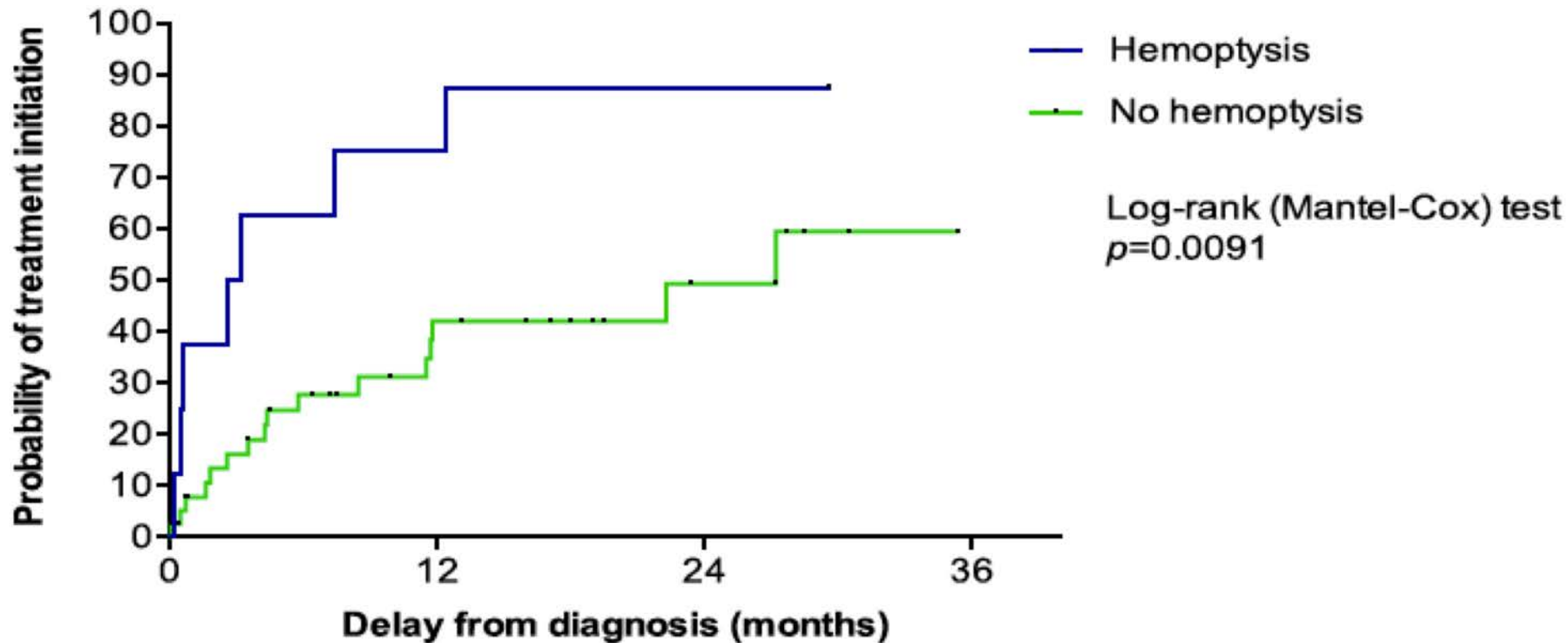
Objectif principal de l'étude : identifier les facteurs impliqués de manière significative dans la décision d'initier un traitement de mycobactériose pulmonaire par le médecin du patient

Variables	Odds ratio (IC 95%)	<i>p</i>
<i>Aspergillus</i> spp.	5,33 (1,1-25,5)	0,036
Perte de poids > 5%	2,44 (0,6-10,2)	0,22
Hémoptysie	3,2 (0,28-36,3)	0,35
Excavation(s)	3,54 (0,83-15,1)	0,87

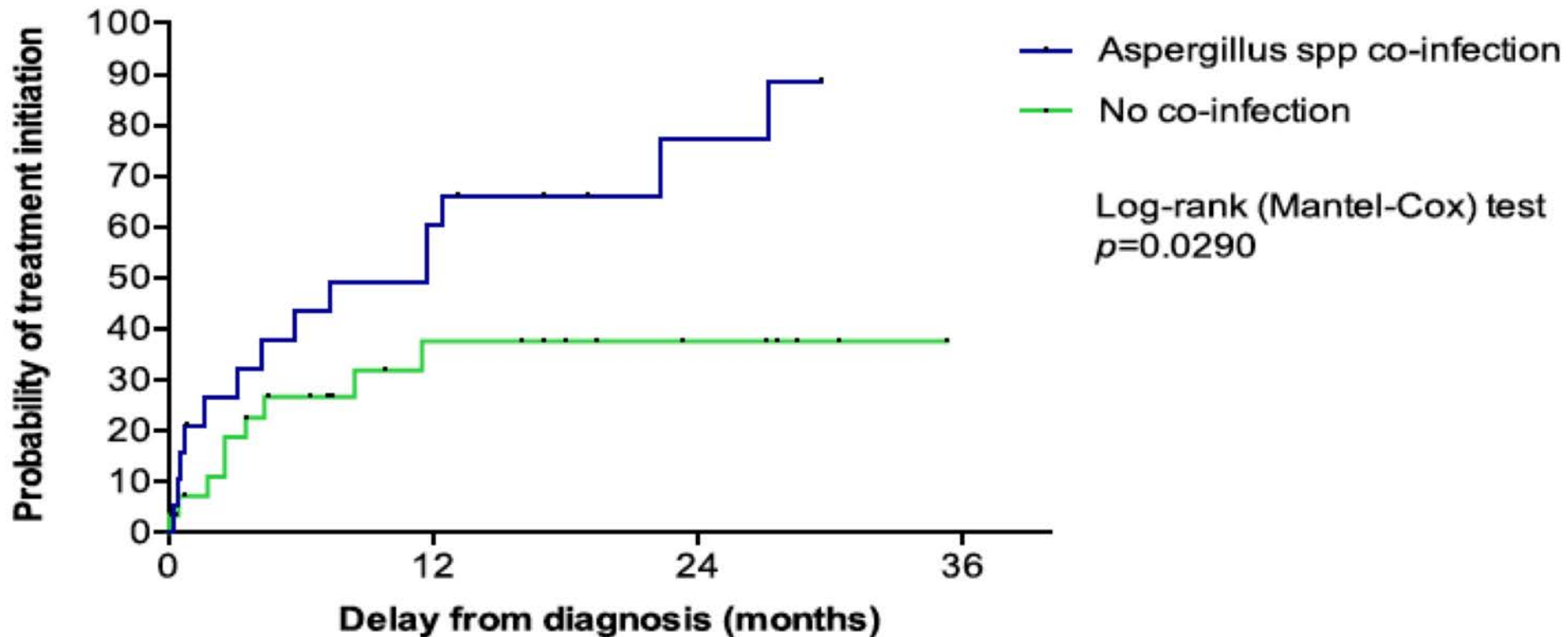
Quand traiter une mycobactériose non TB ?



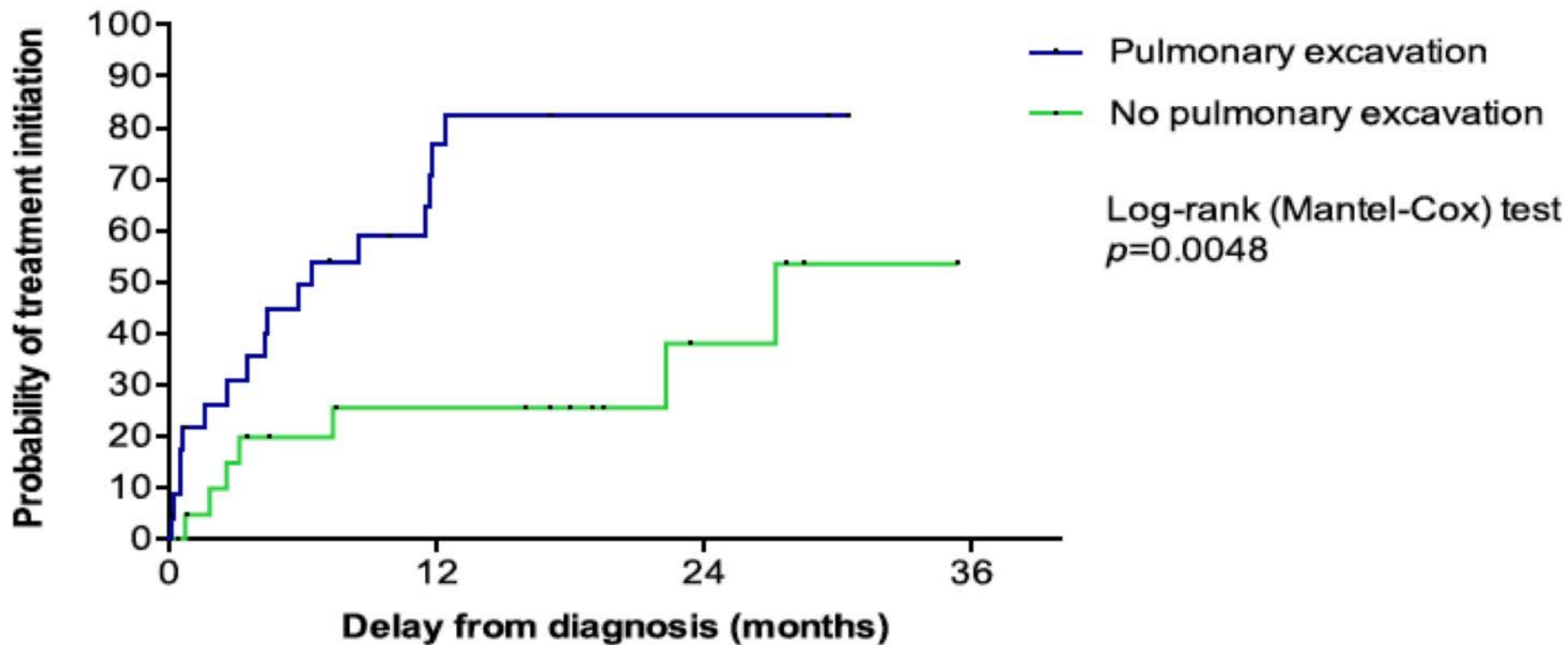
Quand traiter une mycobactériose non TB ?



Quand traiter une mycobactériose non TB ?



Quand traiter une mycobactériose non TB ?



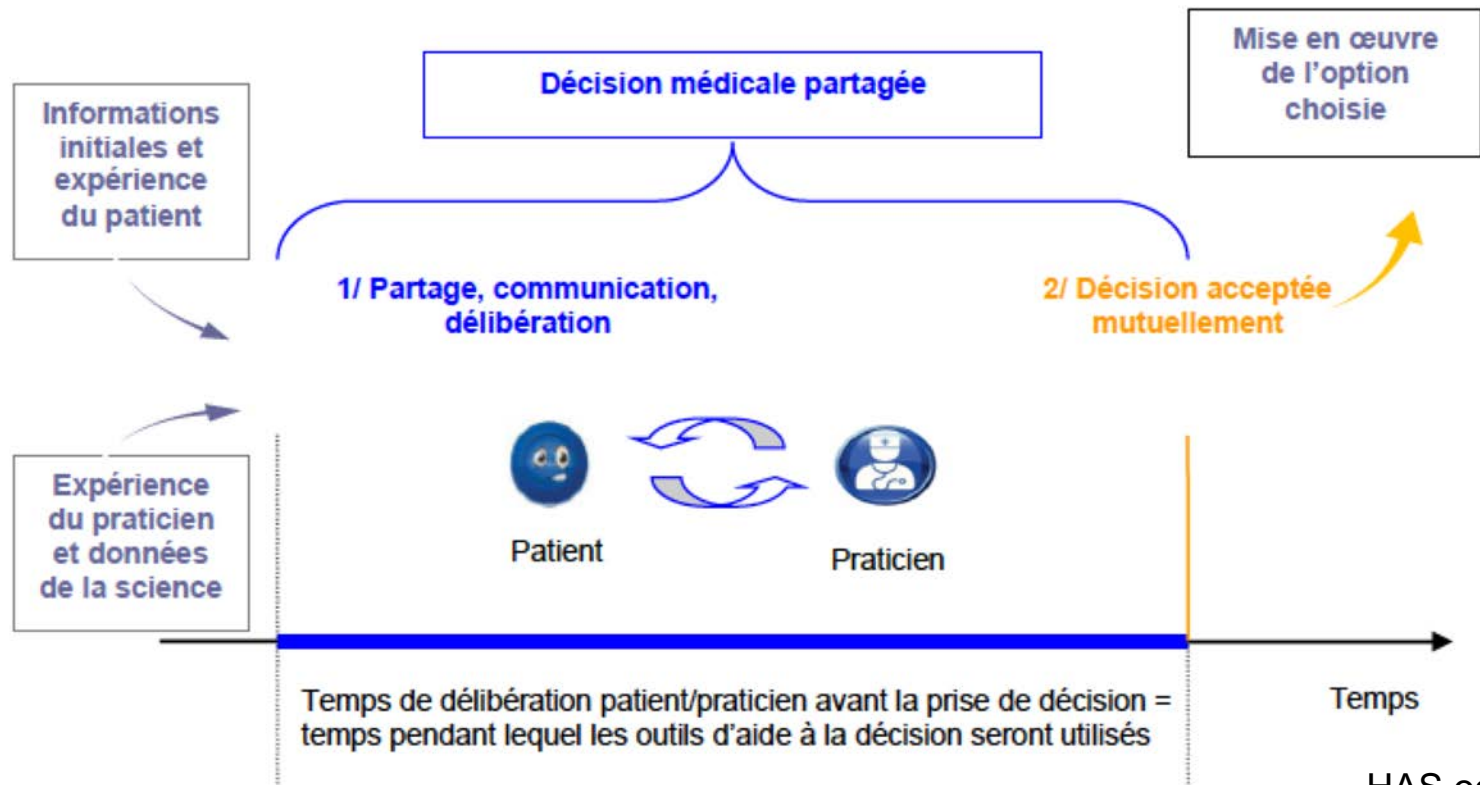
Eléments à prendre en compte pour décider de traiter ou non une mycobactériose pulmonaire non tuberculeuse

Host Factors	Disease Severity	Disease Progression	Clinical Relevance
<ul style="list-style-type: none">• Age <i>Increasing risk of intolerance and adverse events</i>• Comorbidities• Drug intolerances <i>Consider dose reduction or TIW regimens</i> <i>Consider interactions with other drugs eg. azoles</i>• Patient wishes• Aim of treatment <i>Aiming for cure or disease control?</i>	<ul style="list-style-type: none">• Radiological <i>Fibrocavitary disease</i>• Clinical <i>Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure</i> <i>Biochemical markers</i>• Microbiological <i>Smear positivity</i>	<ul style="list-style-type: none">• Radiological <i>Development of cavitation or fibrosis, increasing nodules or tree-in-bud changes</i>• Clinical <i>Worsening symptoms, development of new symptoms, weight loss</i>• Microbiological <i>Development of new or increasing smear positivity</i>	<ul style="list-style-type: none">• NTM species <i>Some species more pathogenic than others</i>• Immunosuppression <i>Primary immunodeficiency</i> <i>HIV infection</i> <i>Immunosuppressive therapy</i> <i>Anti-TNFα therapy</i> <i>Corticosteroids</i>• Lung transplantation <i>Need for <i>M. abscessus</i> eradication</i>

Quand traiter une mycobactériose non TB ?



Décision médicale partagée



HAS octobre 2013

Definition of NTM-Pulmonary disease



- To determine the **clinical relevance** of NTM positive cultures it is essential to **distinguish transient or persistent colonisation from infection**
- Use of the **ATS / IDSA 2007 definition** of NTM-PD is recommended

Critères diagnostiques d'une mycobactériose pulmonaire (ATS/IDSA 2007)

Clinical (both required)

- 1) **Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities** on chest radiograph, or a high-resolution CT scan that shows **multifocal bronchiectasis with multiple small nodules.**
and
- 2) Appropriate exclusion of other diagnoses

Microbiological

- 1) **Positive cultures results from at least two separate expectorated sputum samples.**
If the results are non-diagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures.
or
- 2) **Positive culture result from at least one bronchial wash or lavage.**
or
- 3) Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM.

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	Both Required
and	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM 	

Source: Official ATS/IDSA statement [4].

Abbreviation: AFB, acid-fast bacilli; NTM, Nontuberculous mycobacteria.

^aExpert consultation should be obtained when NTM are recovered that are either infrequently encountered or that usually represent environmental contamination. Patients who are suspected of having NTM pulmonary disease but do not meet the diagnostic criteria should be followed until the diagnosis is firmly established or excluded. Making the diagnosis of NTM pulmonary disease does not per se, necessitate the institution of therapy, which is a decision based on the potential risks and benefits of therapy for individual patients.

^bWhen 2 positive cultures are obtained, the isolates should be the same NTM species (or subspecies in the case of *M. abscessus*) in order to meet disease criteria.



Clinical suspicion of NTM-PD

Send 3 sputum samples for AFB smear and culture
having stopped antibiotics active against NTM
(macrolides, cotrimoxazole, aminoglycosides, linezolid, fluoroquinolones, tetracyclines)

All samples negative for NTM

1 sample positive for NTM

2 or more samples positive for the same NTM species

HRCT Chest

HRCT Chest

HRCT Chest

HRCT consistent with NTM-PD?

No Yes

Yes No

No Yes

No NTM-PD
Consider alternative diagnosis

CT-directed bronchoscopic
aspirate / lavage

No NTM-PD currently.
Careful follow up with regular
sputum sampling for NTM +/-
interval HRCT

NTM-PD
Consider treatment

Samples negative for NTM

Samples positive for NTM

No NTM-PD currently.
Careful follow up with regular
sputum sampling for NTM +/-
interval HRCT

NTM-PD
Consider treatment

➤ Place ex. microbio

➤ Place du scanner

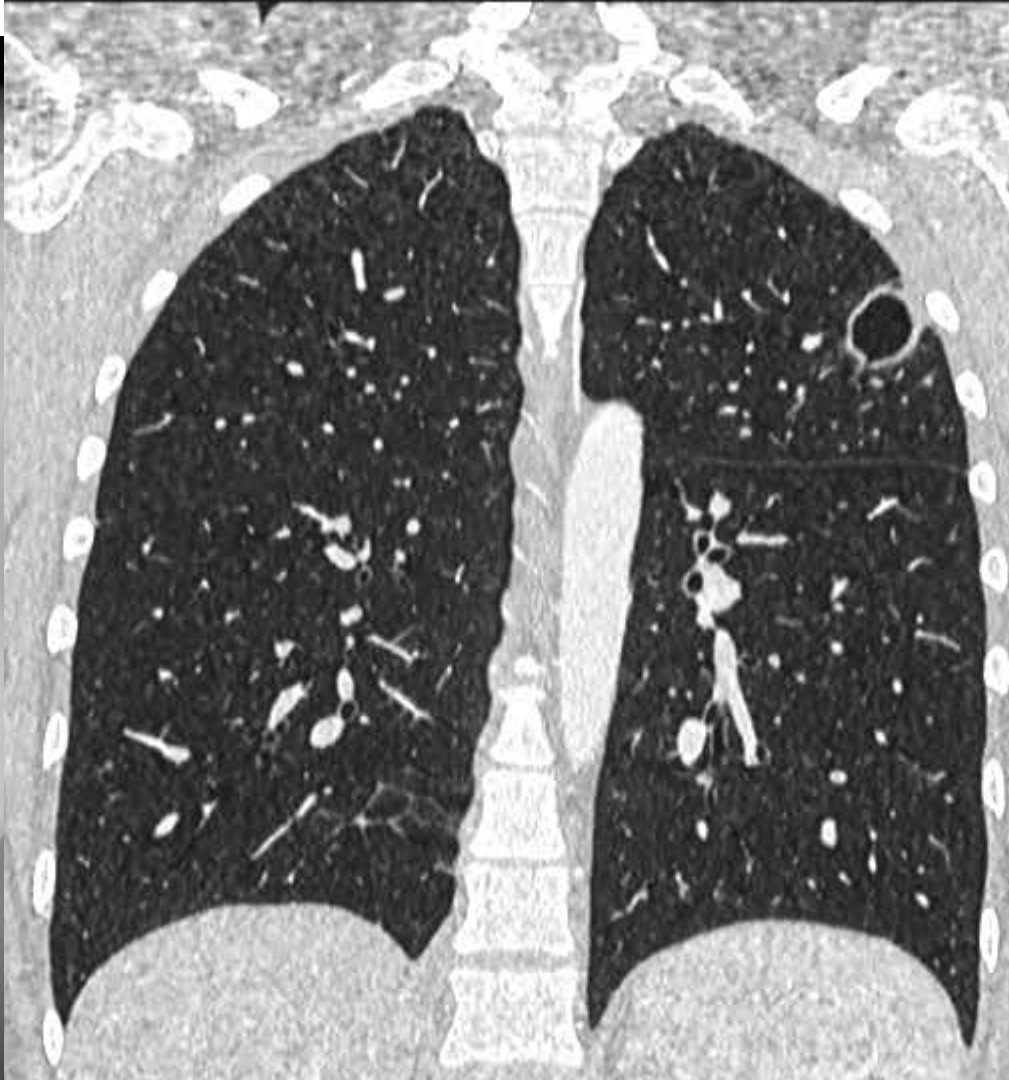
Et les tubages gastriques ?

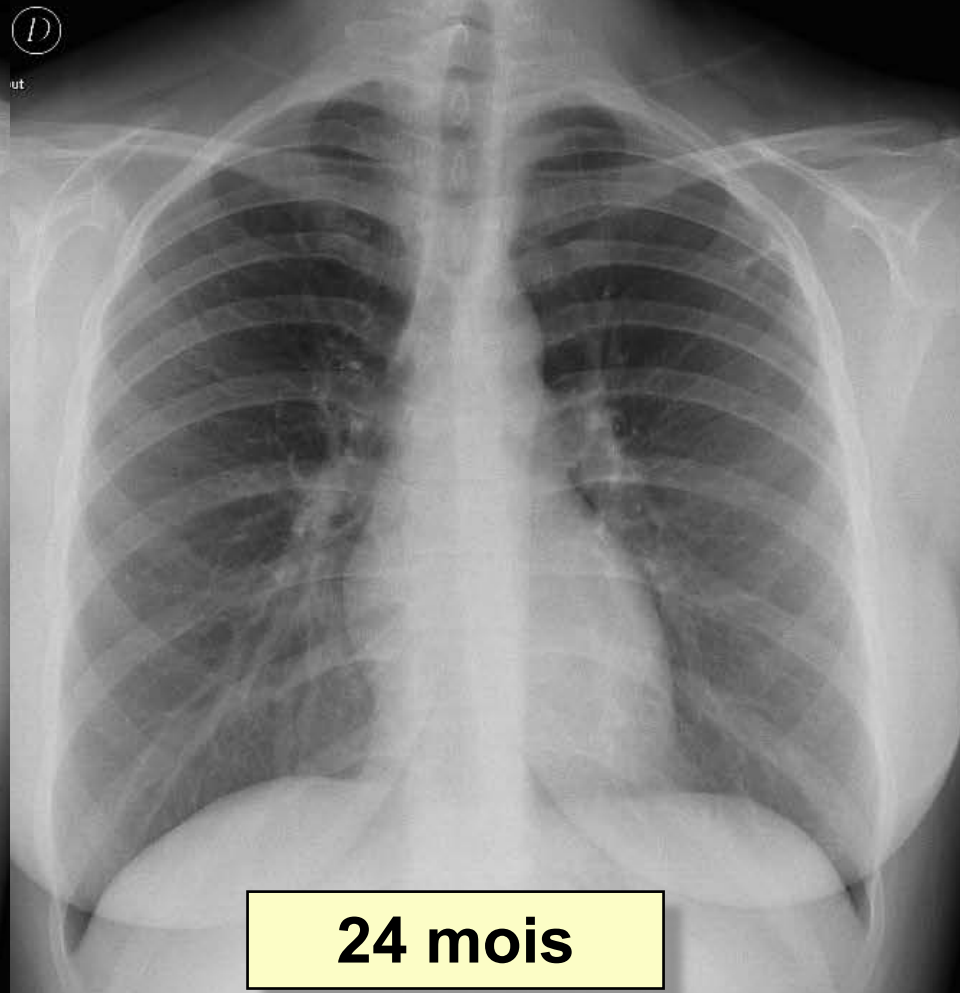
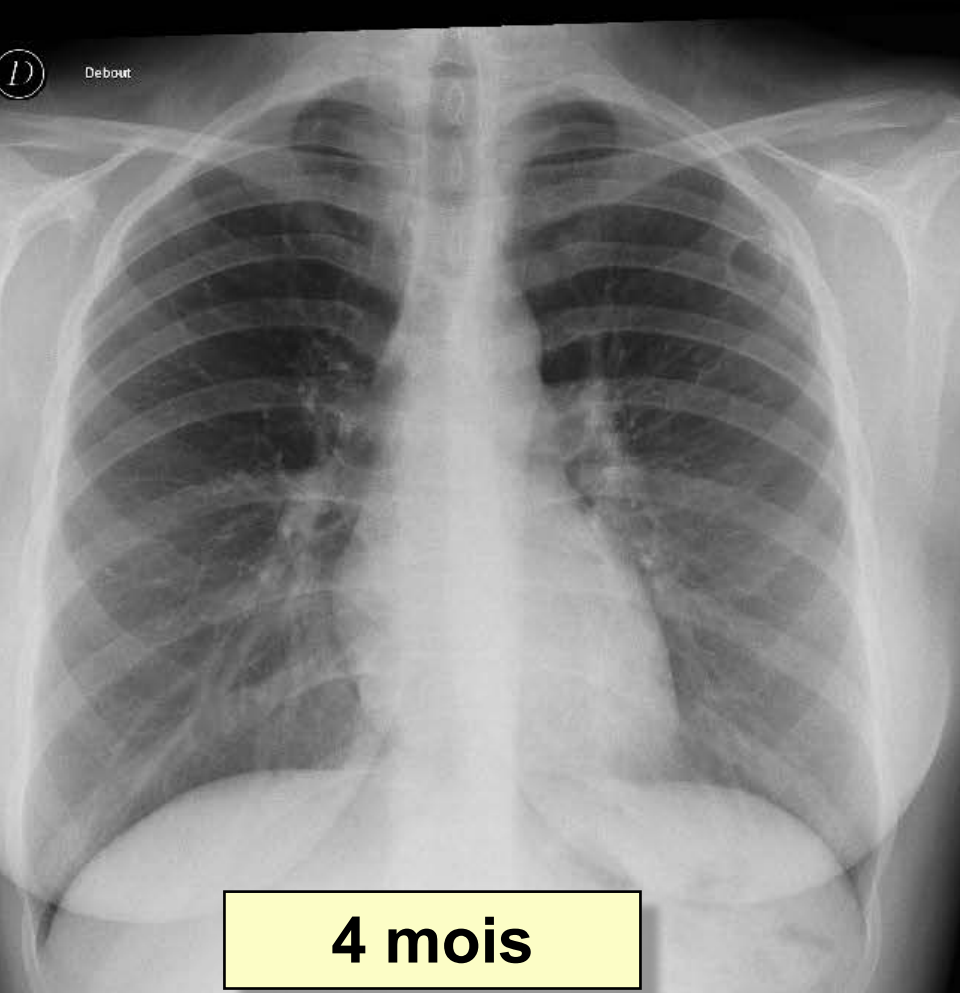
- Osaka (Japon), étude monocentrique réalisée entre décembre 2006 et février 2018 chez **475 patients**
- 119 (25.1%) avec une culture positive sur tubage gastrique
- **Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'aspiration gastrique :**
 - 63.9%, 95.8%, 83.5%, et 88.8% pour les MAC
 - 82.4%, 99.6%, 87.5%, et 99.3% pour les *M. kansasii*
- **Sensibilité, spécificité, VPP et VPN de l'aspiration gastrique chez les 378 patients qui n'avaient pas pu être diagnostiqués sur la base des cultures d'expectoration :**
 - 34.0%, 95.5%, 51.6%, et 91.1% pour les MAC
 - 75.0%, 99.5%, 60.0%, et 99.7% pour les *M. kansasii*
- Possible intérêt à préciser dans d'autres études...

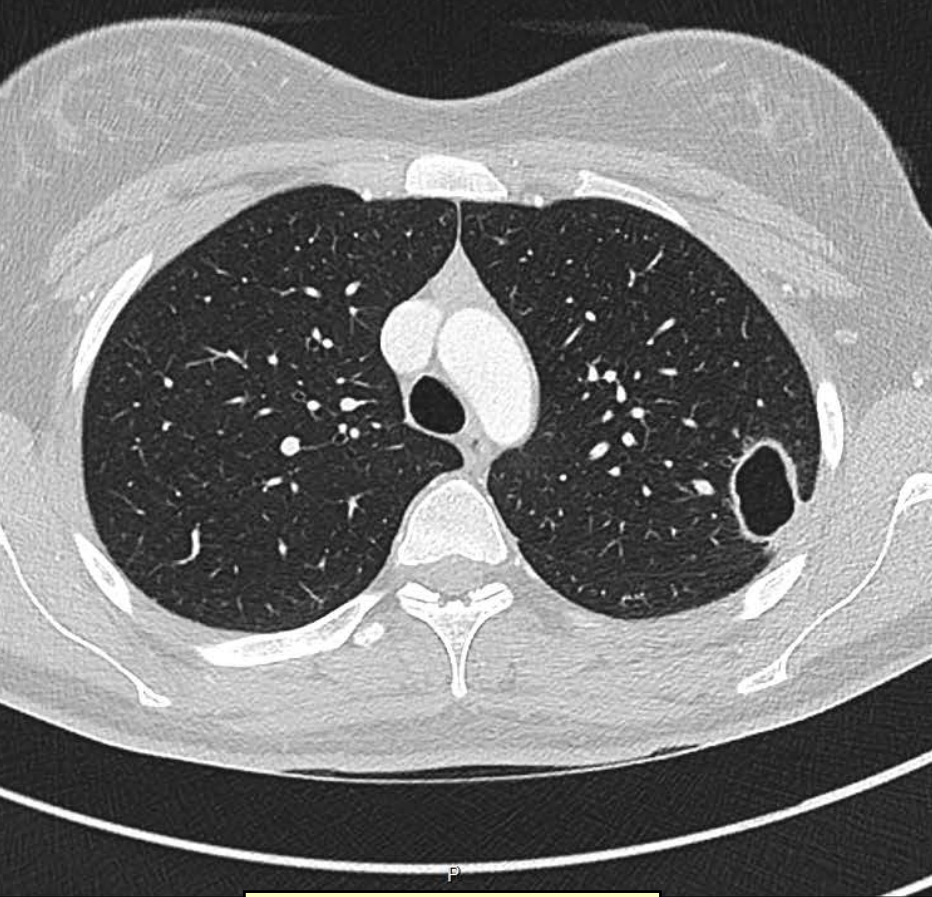
Quand traiter une mycobactériose non TB ?

- Toutes les mycobactéries n'ont pas la même signification lorsqu'on les met en évidence
- **Formes fibrocavitaires ≠ formes nodulaires bronchiectasiantes**

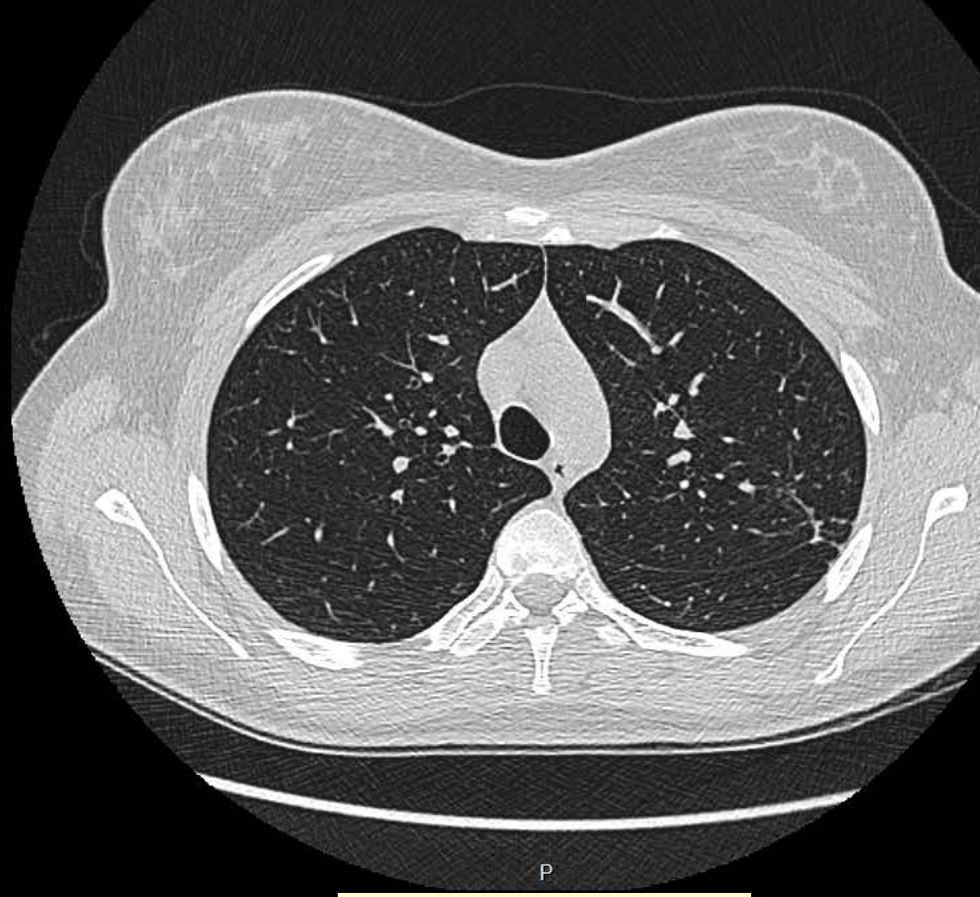
D DEBOUT



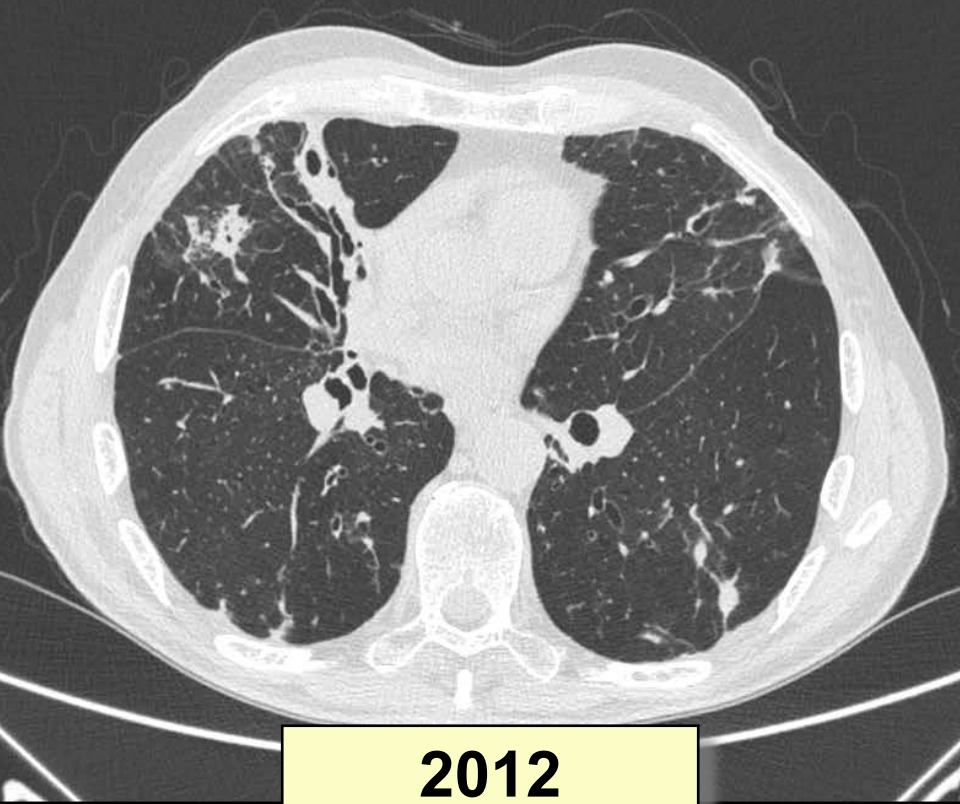




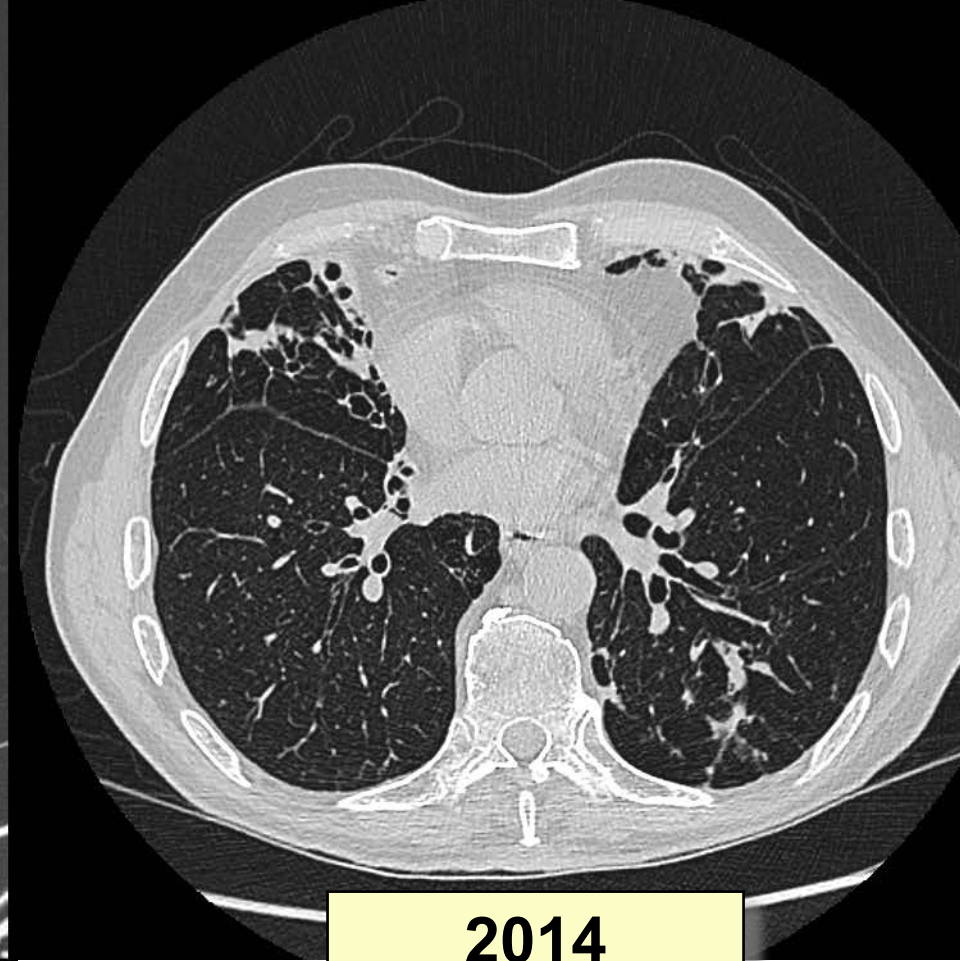
Pré-traitt



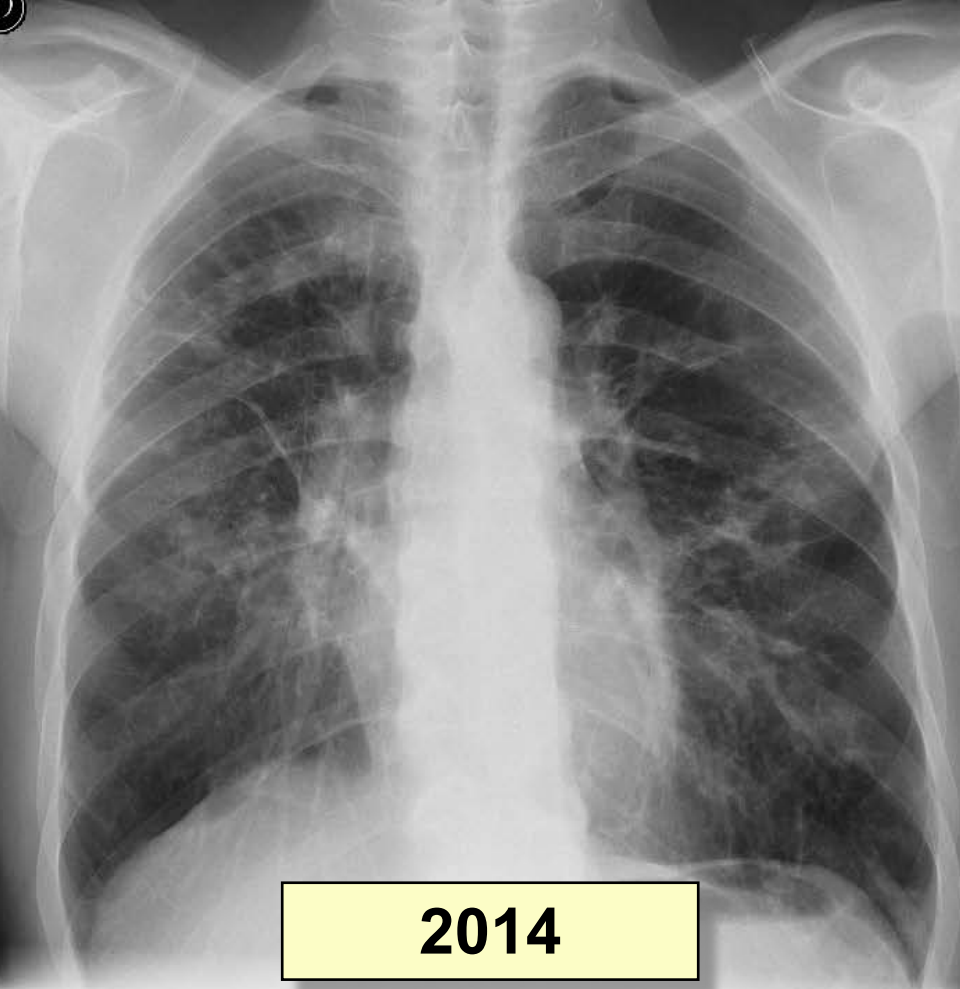
18 mois



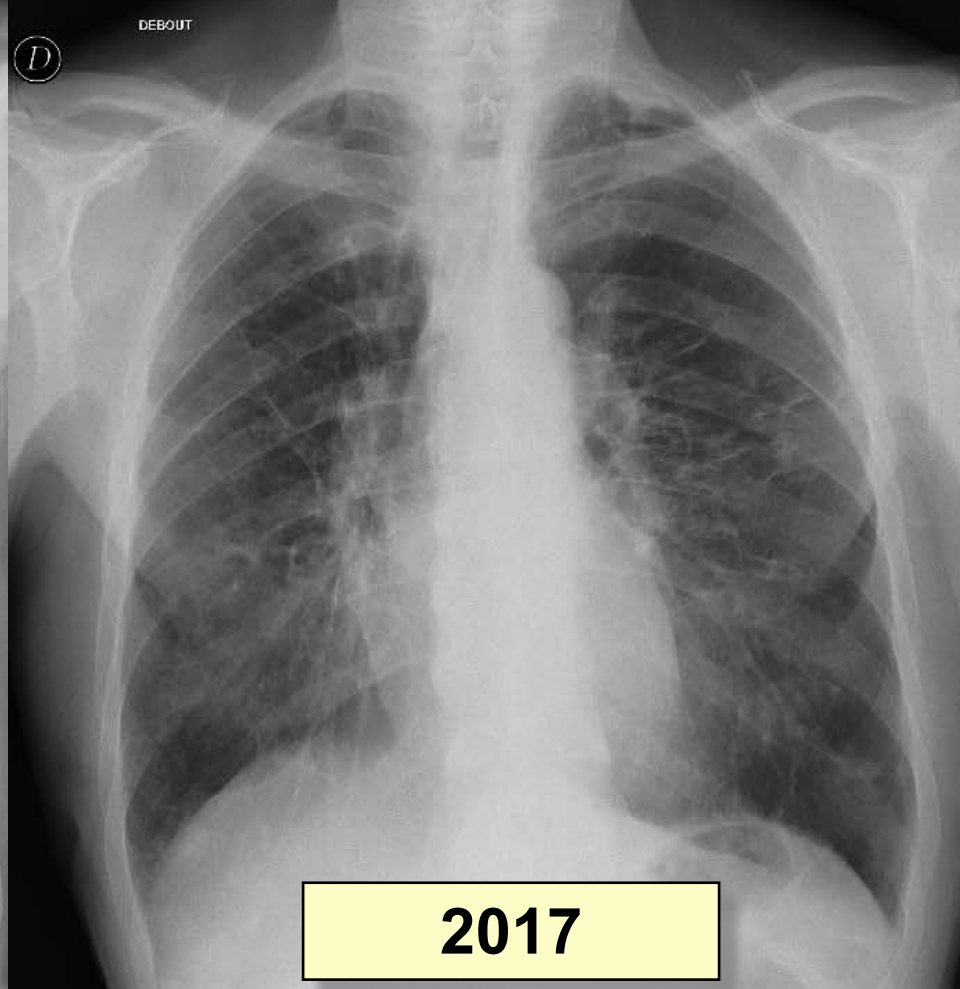
2012



2014



2014



2017

Decision to treat



- The decision to start treatment should be influenced by the **severity** of NTM-pulmonary disease, the **risk of progressive** NTM-pulmonary disease, the presence of **comorbidity** and the **goals of treatment**.
- Individuals may require a period of **longitudinal assessment (symptoms, radiological change and mycobacterial culture results)** to inform NTM treatment decisions.

Comment traiter une mycobactériose pulm. ?

Il n'existe aucun médicament dont l'indication est approuvée dans le traitement des mycobactéries non tuberculeuses (*NTM : non tuberculous mycobacteria*)

***Mycobacterium avium* complex (MAC)**

M. avium, *M. intracellulare* et *M. chimaera*

**La souche est-elle sensible
aux macrolides ?**

Issues de traitement : *M. avium* complex

	Négativation des cultures
Souche sensible aux macrolides	
<i>Forme non cavitaire</i>	80%
<i>Forme cavitaire</i>	50-80%
Souche résistante aux macrolides	
<i>Pas de chirurgie/aminosides</i>	5%
<i>Chirurgie/aminosides</i>	15%
<i>Chirurgie + aminosides IV ≥ 6 mois</i>	80%

Griffith DE et al. *AJRCCM* 2006;174:928

Wallace R et al. *Chest* 2014;146:276-282

Jeong BH et al. *AJRCCM* 2015;191:96-103

Moon SM et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:6758-6765

Treatment: *M. avium* complex-pulmonary disease

Non-severe MAC-pulmonary disease:

AFB smear negative

No radiological evidence of cavitation / severe infection

Mild-moderate symptoms

No signs of systemic illness

Antibiotic regimen:

Rifampicin 600mg 3x per week
and

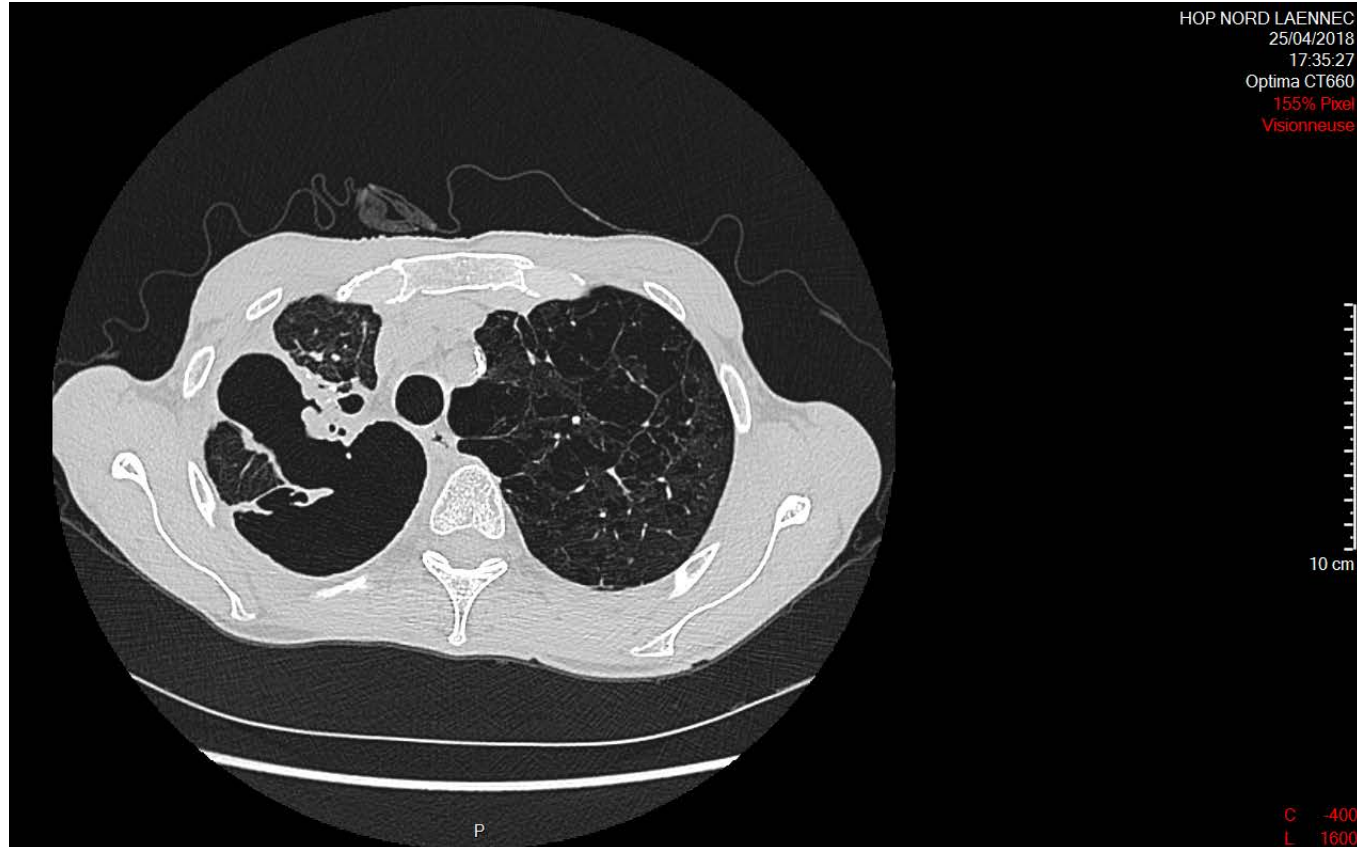
Ethambutol 25mg/kg 3x per week
and

Azithromycin 500mg 3x per week **or**
Clarithromycin 1g in two divided doses
3x per week

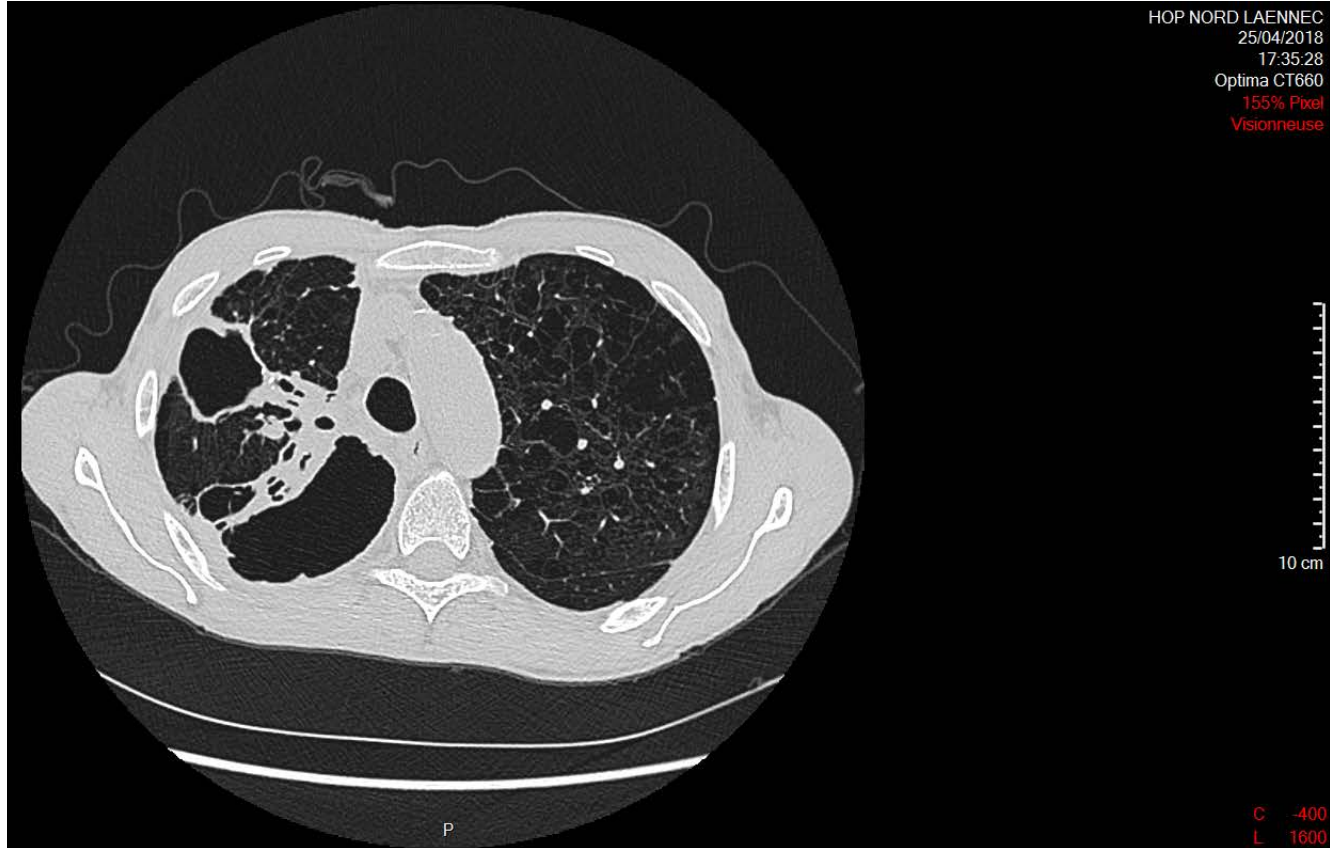
Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion



Mais pas toujours aussi simple...



Mais pas toujours aussi simple...



Treatment: *M. avium* complex-pulmonary disease

Severe MAC-pulmonary disease:

AFB smear positive

**Radiological evidence of cavitation /
severe infection**

Severe symptoms

Signs of systemic illness

Antibiotic regimen:

Rifampicin 600mg daily

and

Ethambutol 15mg/kg daily

and

Azithromycin 250mg daily **or**

Clarithromycin 500mg twice daily

And consider **intravenous amikacin** for
up to 3 months **or nebulised amikacin**

**Antibiotic treatment should continue
for a minimum of 12 months after
culture conversion**



PHRC CLAZI (2017)

Objectif principal: démontrer la non infériorité en terme de négativation des prélèvements respiratoires à 6 mois avec un traitement contenant de l'azithromycine en comparaison à un traitement contenant de la clarithromycine dans la prise en charge des infections à *Mycobacterium avium* complex.

Critère de jugement principal: résultats de la culture des prélèvements respiratoires après 6 mois de traitement.

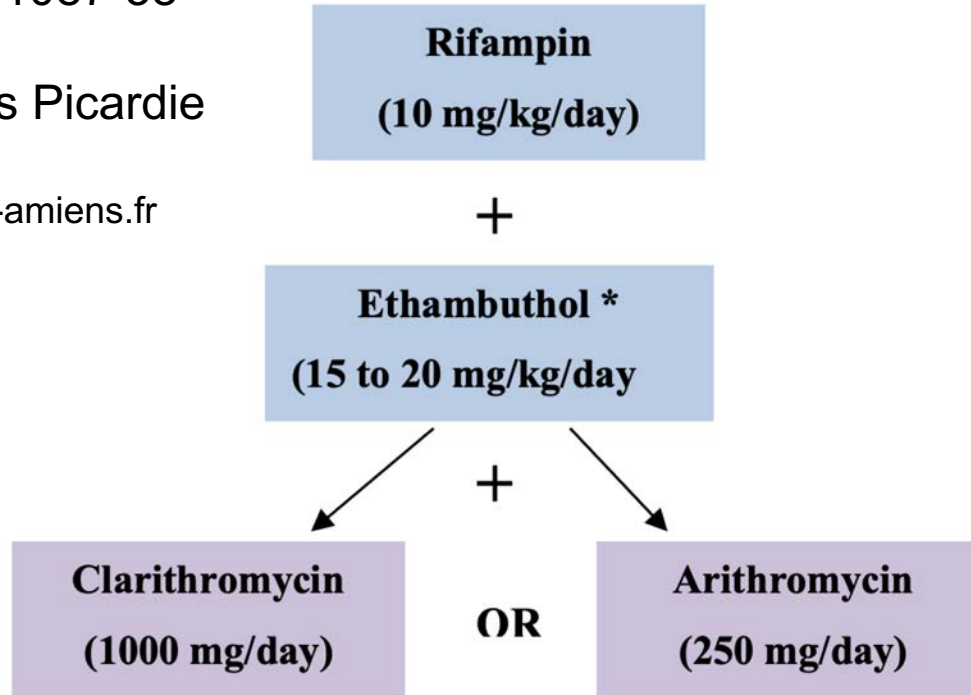
424 patients nécessaires. Inclusions toujours en cours...

PHRC CLAZI (2017)

N°Eudra-CT : 2017-001087-38

Sponsor : CHU Amiens Picardie

E-mail: andrejak.claire@chu-amiens.fr



Study treatments procedure

** Adapted to renal function*

Les macrolides dans les mycobactérioses...

Clarithromycine

- 1000 mg / jour
- En 2 à 4 prises selon la tolérance
- Adaptation à la fonction rénale
- À éviter chez l'insuffisant hépatique
- Attention au risque d'interactions médicamenteuses
- Mauvaise tolérance digestive
- Réactions allergiques
- Rares hépatites
- Attention : clarithromycine + rifabutine = risque majoré d'uvéite bilatérale

Azithromycine

- 250 mg / jour
- En 1 prise
- Adaptation à la fonction rénale
- À éviter chez l'insuffisant hépatique
- Risque d'interaction médicamenteuse
- Surveillance du QT
- Audiogramme
- Rares hépatites

Autres molécules clés...

Rifampicine

- 10 mg/kg/j
- A prendre à jeun (absorption diminuée si prise alimentaire concomitante)
- Inducteur enzymatique puissant → toujours vérifier les traitements associés +++
- Phénomènes immuno-allergiques (thrombopénie, hémolyse, insuffisance rénale aiguë...),
- Troubles digestifs
- Dosage des médicaments associés
- Coloration des urines / larmes

Rifabutine

- Moins d'interactions que la rifampicine
- Intérêt si nécessité d'un traitement par exemple par azolés pour co-infection aspergillaire
- Mais dosage ++++ car potentielles interactions
- Troubles digestifs
- Risque d'agranulocytose
- Risque d'uvéite bilatérale quand associé à la clarithromycine

Treatment: *M. avium* complex-pulmonary disease

Clarithromycin resistant MAC-PD:

Antibiotic regimen:

Rifampicin 600mg daily

and

Ethambutol 15mg/kg daily

and

Isoniazid 300mg (+ pyridoxine 10mg) daily **or Moxifloxacin** 400mg daily

And consider **intravenous amikacin** for up to 3 months **or nebulised amikacin**

Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion



ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

iii: Should patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease be treated with a 3-drug regimen with a macrolide or without a macrolide?

Recommendation

In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, we recommend a 3-drug regimen that includes a macrolide over a 3-drug regimen without a macrolide (strong recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

iv: In patients with newly diagnosed macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, should an azithromycin-based regimen or a clarithromycin-based regimen be used?

Recommendation

In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease we suggest azithromycin-based treatment regimens rather than clarithromycin-based regimens (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

v: Should patients with MAC pulmonary disease be treated with a parenteral amikacin or streptomycin-containing regimen or without a parenteral amikacin or streptomycin-containing regimen?

Recommendation

For patients with cavitary or advanced/severe bronchiectatic or macrolide-resistant MAC pulmonary disease, we suggest that parenteral amikacin or streptomycin be included in the initial treatment regimen (conditional recommendation, moderate certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

vii: In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, should a 3-drug or a 2-drug macrolide-containing regimen be used for treatment?

Recommendation

In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, we suggest a treatment regimen with at least 3 drugs (including a macrolide and ethambutol) over a regimen with 2 drugs (a macrolide and ethambutol alone) (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

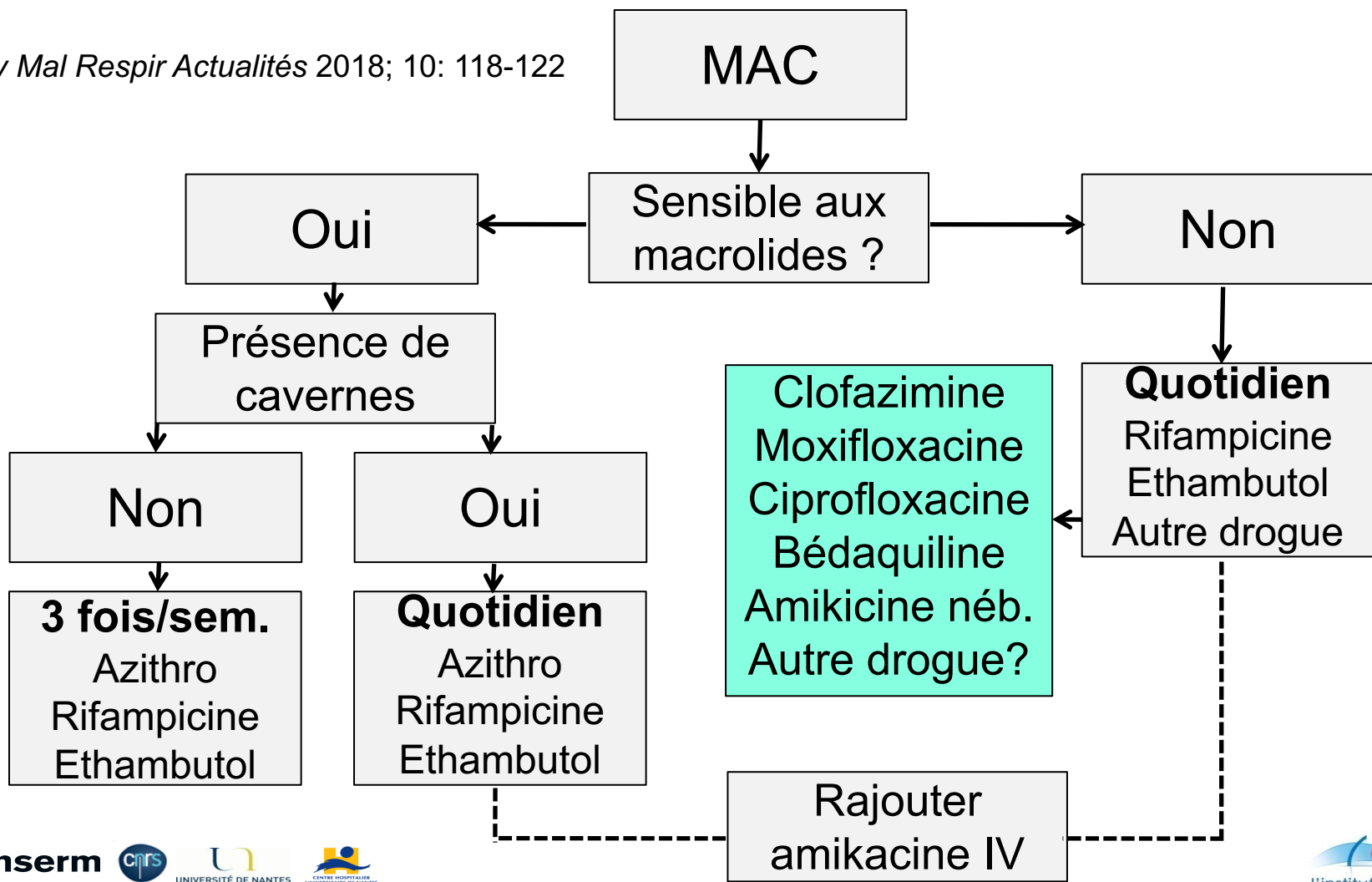
ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

ix: In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, should patients be treated with <12 months of treatment after culture negativity or ≥12 months of treatment after culture negativity?

Recommendation

We suggest that patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease receive treatment for at least 12 months after culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect)



ATS 2019 : vers une diminution des doses d'éthambutol ?

- Etude japonaise (Tokyo)
- Analyse rétrospective de 63 patients traités entre janvier 2007 et décembre 2017
- **Deux groupes selon la dose d'éthambutol reçue :**
 - **31 patients avec éthambutol $\geq 12,5$ mg/kg/j (groupe 1)**
 - **32 patients avec éthambutol $< 12,5$ mg/kg/j (groupe 2)**
- Les symptômes visuels se sont développés après une médiane de 9,5 mois de traitement comportant de l'éthambutol (de 4 à 132 mois) → importance de la dose reçue ???

Etude rétrospective japonaise ATS 2019

	EMB \geq 12,5 mg/kg/j (n=31)	EMB $<$ 12,5 mg/kg/j (n=32)	p
Age, années	66 \pm 11	65 \pm 9	0,650
Sexe féminin	24 (77)	21 (66)	0,299
BAAR+ sur expecto	26 (84)	21 (68)	0,093
Pas de négativation des cultures d'expecto	5 (16)	5 (16)	0,956
Pattern fibrocavitaire	15 (48)	12 (38)	0,382
ATCD de pbs ophtalmo	5 (16)	4 (13)	0,681
Créatinine, mg/dl	0,69 \pm 0,17	0,69 \pm 0,15	0,863
eGFR, ml/mn/1,73 m ²	72,5 \pm 15,0	76,5 \pm 16,7	0,314
Dose totale d'éthambutol, g	383 [206,535]	365 [326,527]	0,940
Survenue de troubles visuels	9 (29)	2 (6)	0,014
Neuropathie optique confirmée	6 (19)	1 (3)	0,032

Etude rétrospective japonaise ATS 2019

	Neuropathie à l'EMB (n=7)	Pas de neuropathie (n=56)	p
Age, années	63 ± 18	67 ± 9	0,543
Sexe féminin	4 (57)	41 (73)	0,391
IMC < 18,5 kg/m ²	5 (71)	24 (43)	0,150
Pattern fibrocavitaire	3 (43)	24 (43)	1,000
ATCD de pbs ophtalmo	3 (43)	6 (11)	0,046
Albumine, g/dl	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,3	0,774
Créatinine, mg/dl	0,84 ± 0,16	0,67 ± 0,15	0,035
eGFR, ml/mn/1,73 m ²	63,0 ± 8,3	76,0 ± 16,0	0,048

Donc attention : EMB 12,5 mg/kg/j peut suffire pour des patients avec ATCD ophtalmo/rénaux

MAC réfractaires : coûts de prise en charge

Country	Annual direct medical cost per patient			
	Mean	Standard deviation	Median	Range
Local currency				
Canada (2015 \$)	16,209	(15,168)	10,832	(808–66,503)
France (2015 €)	17,881	(17,449)	14,724	(2,145 - 68,907)
Germany (2015 €)	11,626	(13,330)	6,979	(884–61,558)
United Kingdom (2015 £)	9,727	(9,143)	7,454	(91–33,269)
Purchasing power parity conversion (£)				
Canada (2015 £)	9,300	(8,703)	6,215	(464–38,157)
France (2015 £)	15,264	(14,896)	12,569	(1,831 - 58,822)
Germany (2015 £)	10,434	(11,962)	6,263	(793–55,244)
United Kingdom (2015 £)	9,727	(9,143)	7,454	(91–33,269)

MNT réfractaires : bédaquiline ???

- Etude observationnelle réalisée chez 10 patients au Texas (dont 2 muco)
- **Amélioration des symptômes : 90% à 2 mois (mais moins après...)**
- **Amélioration radiologique : 40% à 6 mois**
- **Aggravation radiologique : 40% à 6 mois (dont les 2 muco)**

Philly JV et al. *Chest* 2015; 148: 499-506

Attention : bédaquiline ≠ bactéricide sur les mycobactéries non TB

Données récentes issues d'études *in vitro* : bédaquiline/clarithromycine → interaction antagoniste pour traiter *M. avium* complex.

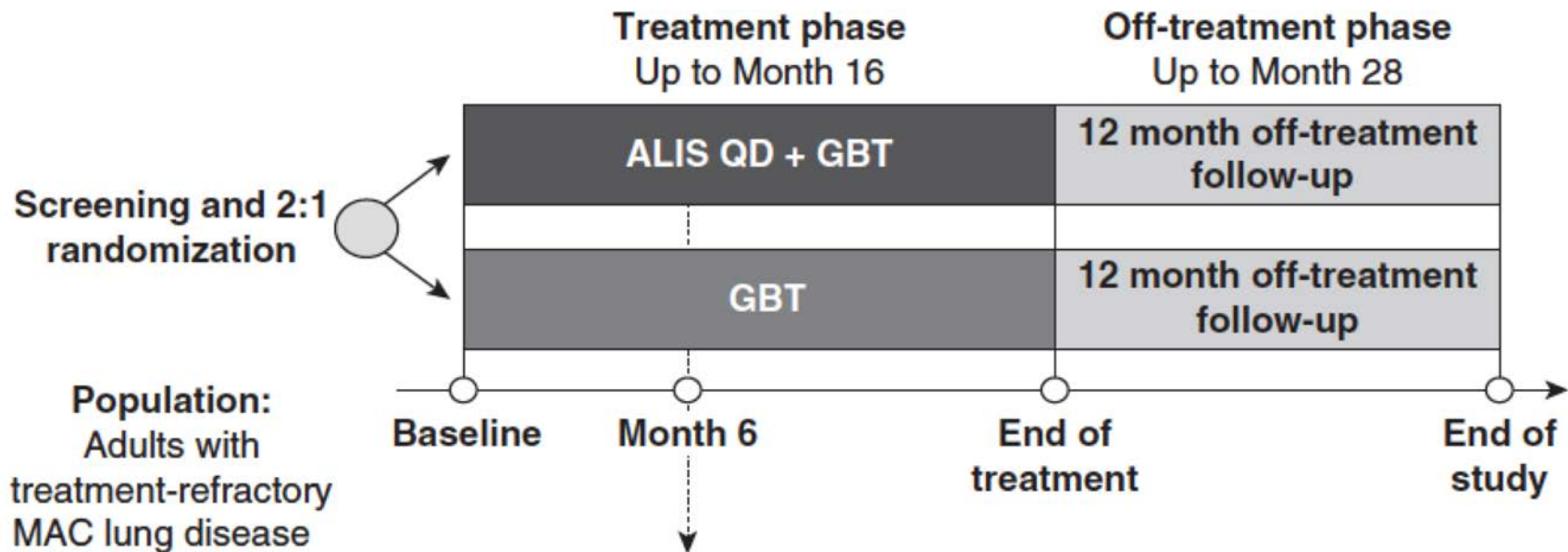
En revanche, bédaquiline/clofazimine → interaction synergique contre *M. abscessus* mais aucune interaction contre *M. avium* complex.

MNT réfractaires : inhalations d'amikacine

- Etude rétrospective sud-coréenne : Jhun BW, *Antimicrob Agents Chemother* 2018
- 77 patients avec *Mycobacterium avium* complex (MAC) ou *Mycobacterium abscessus* complex (MABC) réfractaires ayant débuté un traitement par inhalation d'amikacine entre février 2015 et juin 2016
- MABC : $n = 48$ (62%) ; MAC : $n = 20$ (26%) ; mixtes : $n = 9$ (12%)
- **12 mois après le début des inhalations d'amikacine :**
 - **amélioration des symptômes : 49%**
 - **amélioration radiologique : 42%**
- **Négativation des cultures obtenue chez 14 patients (18%)**
 - Souche sensible aux macrolides : 7/14 (50%)
 - Souche résistante aux macrolides : 7/63 (11%)
- **Ototoxicité : 15 patients (19%); Effets indésirables : 38% des patients**

MAC réfractaires : inhalations d'amikacine

- Etude CONVERT (phase III) : 127 sites dans 18 pays (dont 6 sites en France)



Primary endpoint:

Percentage of patients with culture conversion by 6 months

ALIS : amikacine liposomale
GBT : traitement de base

• Etude CONVERT (phase III) : principaux critères d'inclusion

Inclusion Criteria

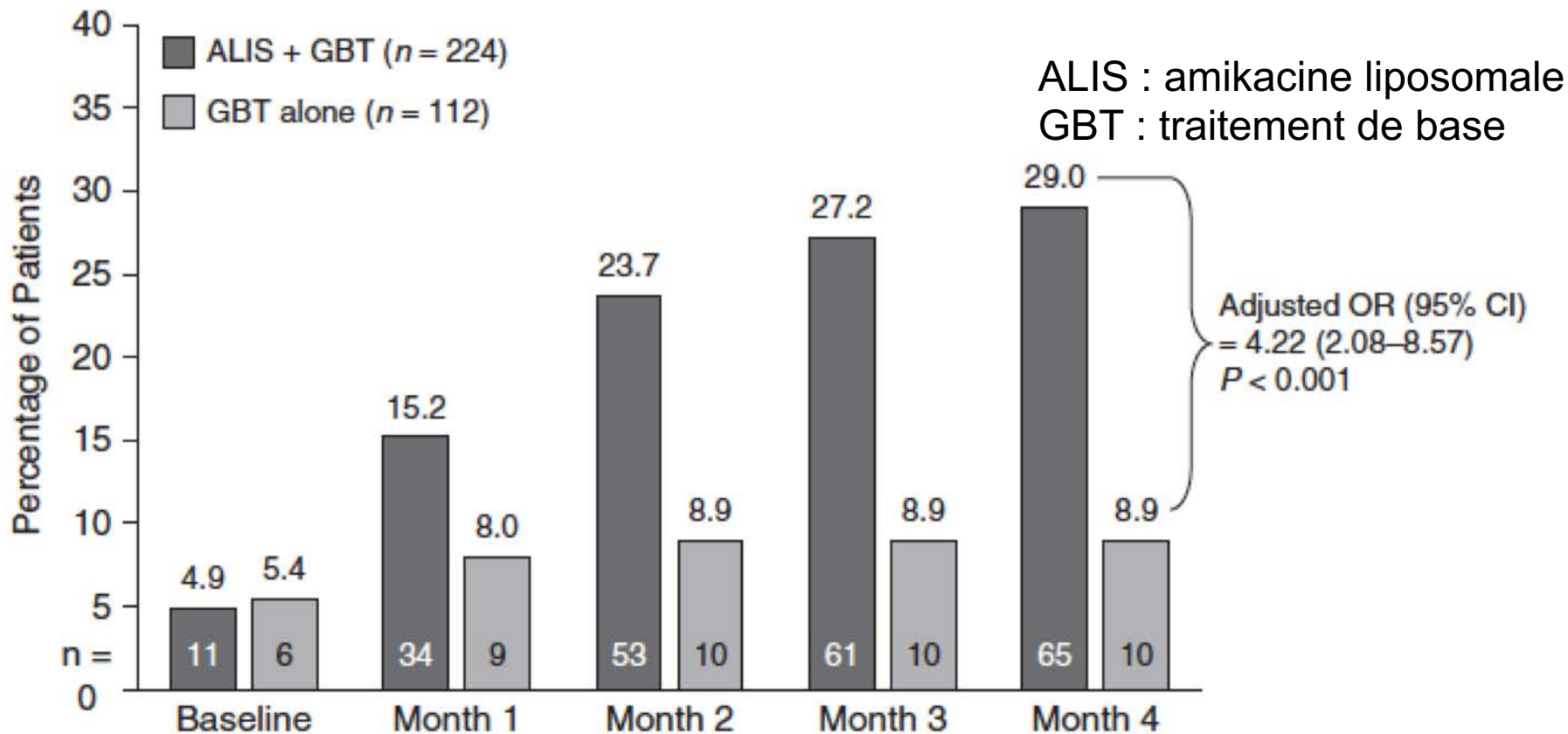
To be eligible for enrollment, a prospective patient must meet all of the following criteria:

1. Be male or female, 18 years or older (20 years or older in Japan).
2. Be positive for *Mycobacterium avium* complex (MAC) on culture as defined in inclusion criterion No. 4 while being treated with a multi-drug treatment regimen (at least 2 antibiotics) for a minimum duration of 6 consecutive months that is either ongoing or was stopped no more than 12 months before screening (exceptions to multi-drug treatment regimen for 6 consecutive months include treatment with doses or frequencies below those recommended by guidelines and/or short interruptions of therapy, both occurring due to safety/tolerability issues).
3. Be diagnosed with MAC nontuberculous (NTM) lung infection with evidence of underlying nodular bronchiectasis and/or fibrocavitary disease on a chest radiograph or chest computed tomography. High resolution computed tomography (HRCT) scan is preferred, if available.
4. Have a MAC lung infection documented by at least 2 positive cultures (MAC or mixed infection with MAC as the dominant species), consisting of at least one obtained within 6 months prior to screening and one positive culture at screening (cultures to be at least 1 month apart). Cultures may be obtained from sputum or bronchoscopy.
5. Have a MAC-positive sputum at screening.

MNT réfractaires : inhalations d'amikacine

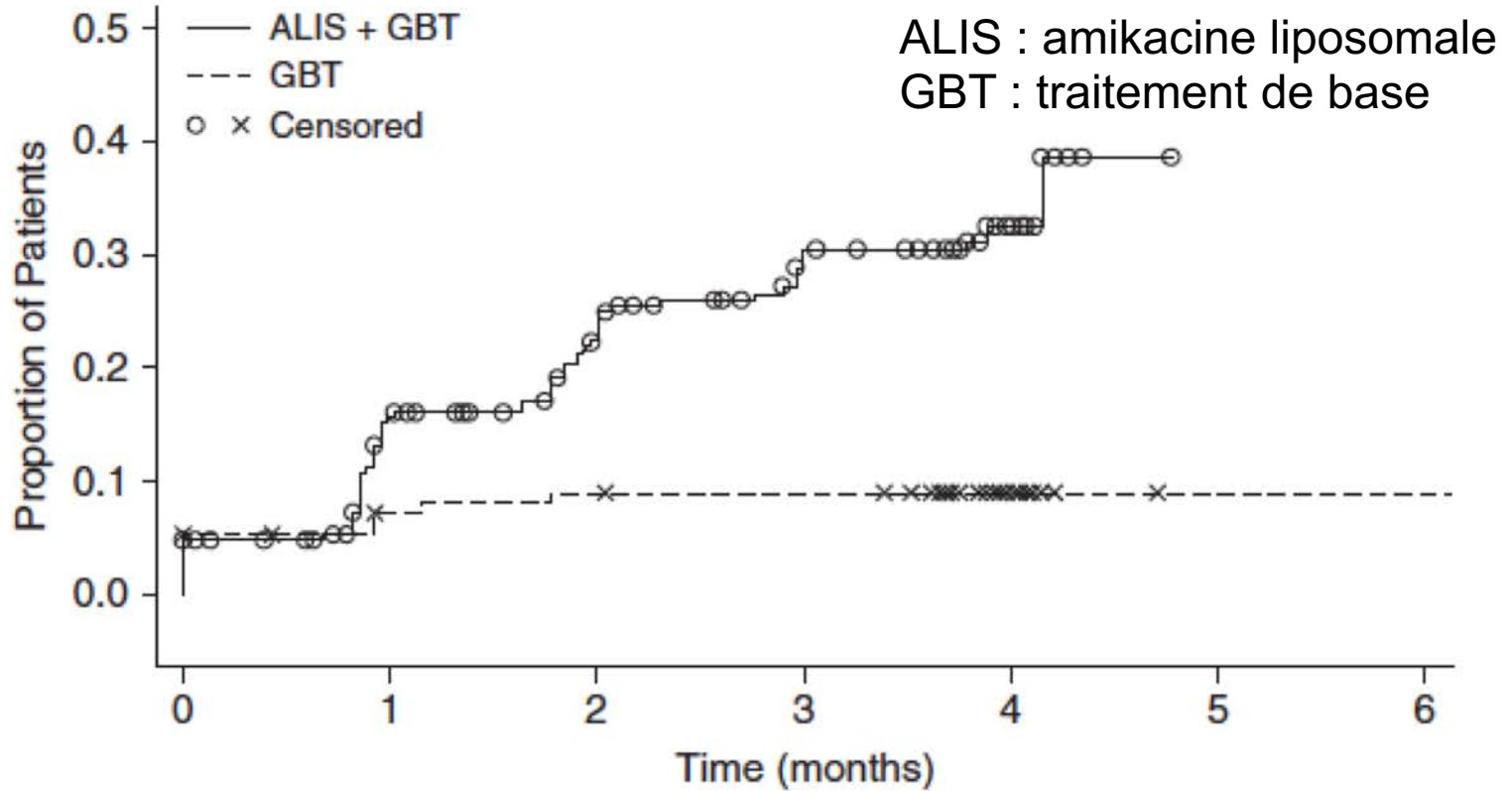
- Etude CONVERT
- ALIS + GBT : $n=224$
- GBT seul : $n=112$
- Critère de jugement principal : négativation des cultures à 6 mois
 - ALIS + GBT : 65 patients (29%)
 - GBT seul : 10 patients (9%)
- Patients traités par ALIS + GBT : presque 4 fois plus de chances de négativer leurs cultures à 6 mois (hazard ratio : 3,9 [2,0-7,6])

MNT réfractaires : inhalations d'amikacine



MNT réfractaires : inhalations d'amikacine

% de patients
ayant négativé
leurs cultures



ALIS + GBT converters	11	34	53	61	65
GBT converters	6	9	10	10	10

Griffith DE et al. AJRCCM
2018; 198(12): 1559-69

ALIS : amikacine liposomale
GBT : traitement de base

ALIS+GBT

GBT Alone

N=223

N=112

TEAE in $\geq 10\%$ of patients in either arm

Dysphonia	102 (45.7)	1 (0.9)
Cough	83 (37.2)	17 (15.2)
Dyspnea	48 (21.5)	10 (8.9)
Hemoptysis	39 (17.5)	15 (13.4)
Fatigue	36 (16.1)	8 (7.1)
Diarrhea	28 (12.6)	5 (4.5)
Nausea	25 (11.2)	4 (3.6)
Oropharyngeal pain	24 (10.8)	2 (1.8)

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium avium Complex (Questions III–IX)

vi: In patients with macrolide-susceptible MAC pulmonary disease, should a regimen with inhaled amikacin or a regimen without inhaled amikacin be used for treatment?

Recommendation

In patients with newly diagnosed MAC pulmonary disease, we suggest neither inhaled amikacin (parenteral formulation) nor amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) be used as part of the initial treatment regimen (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

In patients with MAC pulmonary disease who have failed therapy after at least 6 months of guideline-based therapy, we recommend addition of ALIS to the treatment regimen rather than a standard oral regimen, only (strong recommendation, moderate certainty in estimates of effect).

Critères d'octroi de l'amikacine liposomale en ATU nominative en France

Patient adulte avec infection pulmonaire à MNT [MAC : *Mycobacterium avium*, *intracellulare*, *chimerae* ..., ou *Mycobacterium abscessus*]

- **Et échec ou réponse insuffisante** à une ou plusieurs lignes de multithérapie antibiotique ciblée selon l'antibiogramme de la bactérie
- **Et pas de possibilité de poursuivre un traitement par amikacine par voie injectable** : effets systémiques mal tolérés ou durée prolongée non envisageable
- **Et après avis favorable** (l'avis doit être transmis avec la demande d'ATU pour l'initiation du traitement) de :

Centre National de Référence (CNR) des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux - CHU Pitié Salpêtrière (réunion de concertation pluridisciplinaire mycobactéries non tuberculeuses RCP MNT)
ou Pneumologue référent MNT – cf. CHU Amiens (RCP MNT)

- **Et absence d'antécédents d'hypersensibilité aux aminosides, à l'amikacine ou à l'un des excipients du produit**
- **Absence de myasthénie**

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ARIKAYCE-70-mg-ml-suspension-pour-inhalation-par-nebuliseur>

MAC réfractaires : autres molécules

- Niveau de preuve : quasi nul
- Cas cliniques ou expérience personnelle
- Augmentation des doses d'**azithromycine** à 500 mg/j
- **Clofazimine** (capsules à 50 mg et 100 mg, dispensation hospitalière)
- **Tédizolide** : classe des **oxazolidinones**, actuellement indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous (comprimés à 200 mg, dispensation hospitalière).
Même famille que le linézolide ou la cyclosérine.

Mycobacterium kansasii

**La souche est-elle sensible
à la rifampicine ?**

Treatment: *M. kansasii*-pulmonary disease

M. kansasii-pulmonary disease:

Antibiotic regimen:

Rifampicin-sensitive *M. kansasii*-PD

Rifampicin 600mg daily

and

Ethambutol 15mg/kg daily

and

Isoniazid 300mg (with pyridoxine 10mg) daily **or** **Azithromycin** 250mg daily **or** **Clarithromycin** 500mg twice daily

Antibiotic treatment should continue for a minimum of 12 months after culture conversion



ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium kansasii (Questions X–XIV)

x: In patients with rifampicin-susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, should an isoniazid-containing regimen or a macrolide-containing regimen be used for treatment?

Recommendation

In patients with rifampicin-susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, we suggest a regimen of rifampicin, ethambutol, and either isoniazid or macrolide (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium kansasii (Questions X–XIV)

xii: In patients with rifampicin-susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, should a treatment regimen that includes a fluoroquinolone or a regimen without a fluoroquinolone be used?

Recommendation

In patients with rifampicin-susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, we suggest using a regimen of rifampicin, ethambutol, and either isoniazid or macrolide instead of a fluoroquinolone (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium kansasii (Questions X–XIV)

xii: In patients with rifampicin-susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, should a treatment regimen that includes a fluoroquinolone or a regimen without a fluoroquinolone be used?

Recommendation

In patients with rifampicin-resistant *M. kansasii* or intolerance to one of the first-line antibiotics we suggest a fluoroquinolone (eg, moxifloxacin) be used as part of a second-line regimen (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium kansasii (Questions X–XIV)

xiv: In patients with rifampicin susceptible *M. kansasii* pulmonary disease, should treatment be continued for <12 months or ≥12 months?

Recommendation

We suggest that patients with rifampin susceptible *M. kansasii* pulmonary disease be treated for at least 12 months (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

Mycobacterium xenopi

Treatment: *M. xenopi*-pulmonary disease

Non-severe *M. xenopi*-PD:

AFB smear negative

No radiological evidence of cavitation
/ severe infection

Mild-moderate symptoms

No signs of systemic illness

Antibiotic regimen:

Rifampicin 600mg daily

and

Ethambutol 15mg/kg daily

and

Azithromycin 250mg daily **or**

Clarithromycin 500mg twice daily

and

Moxifloxacin 400mg daily **or Isoniazid**

300mg (+pyridoxine 10mg) daily

**Antibiotic treatment should continue
for a minimum of 12 months after
culture conversion**



Treatment: *M. xenopi*-pulmonary disease

Severe *M. xenopi*-PD:

AFB smear positive

Radiological evidence of cavitation /
severe infection

Severe symptoms

Signs of systemic illness

Antibiotic regimen:

Rifampicin 600mg daily

and

Ethambutol 15mg/kg daily

and

Azithromycin 250mg daily **or**

Clarithromycin 500mg twice daily

and

Moxifloxacin 400mg daily **or Isoniazid**
300mg (+pyridoxine 10mg) daily

And consider **intravenous amikacin** for
up to 3 months **or nebulised amikacin**

Antibiotic treatment should continue
for a minimum of 12 months after
culture conversion



ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium xenopi (Questions XV–XVIII)

xv: In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, should a treatment regimen that includes a fluoroquinolone or a regimen without a fluoroquinolone be used?

Recommendation

In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, we suggest using a multidrug treatment regimen that includes moxifloxacin or macrolide (conditional recommendation, low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium xenopi (Questions XV–XVIII)

xvi: In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, should a 2-, 3-, or 4-drug regimen be used for treatment?

Recommendation

In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, we suggest a daily regimen that includes at least 3 drugs: rifampicin, ethambutol, and either a macrolide and/or a fluoroquinolone (eg, moxifloxacin) (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium xenopi (Questions XV–XVIII)

xvii: In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, should parenteral amikacin or streptomycin be included in the treatment regimen?

Recommendation

In patients with cavitary or advanced/severe bronchiectatic *M. xenopi* pulmonary disease, we suggest adding parenteral amikacin to the treatment regimen and obtaining expert consultation (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect)

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium xenopi (Questions XV–XVIII)

xviii: In patients with *M. xenopi* pulmonary disease, should treatment be continued for <12 months or ≥12 months after culture conversion?

Recommendation

In patients *M. xenopi* pulmonary disease, we suggest that treatment be continued for at least 12 months beyond culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

- Etude canadienne (Toronto)
- Analyse rétrospective de cohorte
- **70 patients atteints d'infection pulmonaire à *M. xenopi* appariés à 70 patients avec mycobactériose pulm. à MAC**
- Appariement sur le sexe, l'âge, le sous-type radiologique (nodules/bronchectasies vs. formes fibrocavitaires) et la présence de lésions cavitaires

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

	<i>M. avium</i> complex (n=70)	<i>M. xenopi</i> (n=70)	<i>p</i>
Age moyen, années	63	63	
Sexe féminin	38 (54)	38 (54)	
Bronchiectasies	5 (7,1)	10 (14,3)	0,18
Asthme	9 (13)	15 (21)	0,24
BPCO	21 (30)	24 (34)	0,65
ATCD de tuberculose	7 (10)	8 (11)	1,0
ATCD de cancer pulmonaire	6 (9)	6 (9)	0,75
Tabagisme (actuel ou ancien)	41 (58)	50 (71)	0,12
Diabète	5 (7)	6 (9)	1,0
Polyarthrite rhumatoïde	2 (3)	1 (1)	1,0
Reflux gastro-œsophagien	29 (41)	12 (17)	0,004
Corticostéroïdes systémiques	6 (9)	6 (9)	0,75

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

Imagerie thoracique

	<i>M. avium</i> complex (n=70)	<i>M. xenopi</i> (n=70)	<i>p</i>
Bronchectasies	52 (74)	40 (57)	0,03
Nodules centrolobulaires	43 (61)	34 (49)	0,14
Masses	1 (1)	3 (4)	0,66
Consolidation/verre dépoli	32 (46)	31 (44)	1,0
Fibrose	5 (7)	5 (7)	0,72
Emphysème	24 (34)	30 (43)	0,30
Adénopathies médiastinales	6 (9)	7 (10)	1,0

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

Exploration fonctionnelle respiratoire

	<i>M. avium</i> complex (n=70)	<i>M. xenopi</i> (n=70)	<i>p</i>
IMC	22,2	23,3	0,04
VEMS, % th.	66,0	68,1	0,34
VEMS/CVF	64,9	63,7	0,83
CPT, % th.	105,6	106,3	0,69
VR/CPT, % th.	121,7	123,6	0,42
DLCO, % th.	71,7	67,8	0,34

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

Symptômes

	<i>M. avium</i> complex (n=70)	<i>M. xenopi</i> (n=70)	<i>p</i>
Fièvre	7 (10)	11 (16)	0,42
Sueurs nocturnes	13 (19)	10 (14)	0,64
Fatigue	29 (41)	20 (29)	0,15
Perte de poids	27 (39)	20 (29)	0,25
Toux	61 (87)	59 (84)	0,82
Expectorations	53 (76)	42 (60)	0,09
Hémoptysie	22 (31)	11 (16)	0,05
Dyspnée	34 (49)	38 (54)	0,58
Douleur thoracique	9 (13)	8 (11)	1,0

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

Traitement reçu

	<i>M. avium</i> complex (n=41)	<i>M. xenopi</i> (n=41)	<i>p</i>
Chirurgie	6 (15)	6 (15)	0,58
Traitement encore en cours	25 (61)	3 (7)	0,0001
Durée médiane, mois	22	22	0,96
≥ 4 molécules	24 (59)	19 (46)	0,35
Macrolide	41 (100)	39 (95)	1,0
Ethambutol	40 (98)	39 (95)	0,47
Rifamycine	35 (85)	24 (59)	0,02
Fluoroquinolone	29 (71)	28 (68)	1,0
Amikacine	14 (34)	9 (22)	0,36
Autre	6 (15)	4 (10)	0,75

ATS 2019 : données de la cohorte de Toronto

Issues de traitement

	<i>M. avium</i> complex (n=41)	<i>M. xenopi</i> (n=41)	<i>p</i>
Conversion de la culture à n'importe quelle date	9 (22)	30 (73)	0,0001
Conversion de la culture à M12	8 (20)	20 (49)	0,03
Succès du traitement	8 (20)	19 (46)	0,02
Succès clinique	31 (76)	31 (76)	0,77
Mortalité	5 (12)	12 (29)	0,04

Donc attention : ne pas oublier la rifampicine dans le traitement des mycobactérioses pulmonaires à *M. xenopi*

CaMoMy

PHRC national terminé :

- ❖ **Base du traitement : rifampicine + éthambutol**
- ❖ **Clarithromycine vs. Moxifloxacine**
- ❖ **Critère de jugement principal: résultats de la culture des prélèvements respiratoires après 6 mois de traitement.**
- ❖ **92 patients inclus dans 51 centres**
- ❖ **Résultats attendus en 2021...**



Mycobacterium abscessus complex

M. abscessus subsp. *abscessus*, *M. bolletii*, *M. massiliense*



**La souche est-elle sensible
aux macrolides ?
Existe-t-il un gène *erm41*
fonctionnel ou non
fonctionnel ?**



M. abscessus : encore trop d'échecs...

Tableau 1. Principaux résultats de conversion des cultures d'expectoration lors des mycobactérioses pulmonaires à *M. abscessus* et *M. massiliense* en population atteinte ou non de mucoviscidose. D'après la communication orale (session B8) de Charles L. Daley (Denver, États-Unis).

Auteur	Population	Traitement	N	Négativation des crachats	Échecs de conversion	Rechutes
Koh, 2011 [20]	Non muco	<i>M. abscessus</i>	24	25 %	58 %	17 %
		<i>M. massiliense</i>	33	88 %	3 %	9 %
Lyu, 2014 [21]	Non muco	<i>M. abscessus</i>	26	42 %	27 %	31 %
		<i>M. massiliense</i>	22	96 %	0 %	5 %
Roux, 2015 [22]	Muco	<i>M. abscessus</i>	12	25 %	-	-
		<i>M. massiliense</i>	7	86 %	-	-
Park, 2017 [23]	Non muco	<i>M. abscessus</i>	19	26 %	74 %	55 %
		<i>M. massiliense</i>	17	82 %	18 %	0 %

Muco : mucoviscidose

M. abscessus : encore trop d'échecs...

Séquençage complet du génome de *M. abscessus* : au moins 3 sous-espèces.

M. abscessus : comporte un gène *erm* codant pour une méthyltransférase qui méthyle le site d'action des macrolides dans l'ARN ribosomal 23s.

Conséquence : le germe paraît sensible aux macrolides quand on le teste précocement (J3) mais, en fait, il est résistant après incubation prolongée (J14). Il s'agit d'une **résistance inductible aux macrolides** (\neq pour *M. massiliense*).

Tableau 2. Interprétation des résultats de sensibilité étendue à la clarithromycine pour *M. abscessus* (d'après [18]).

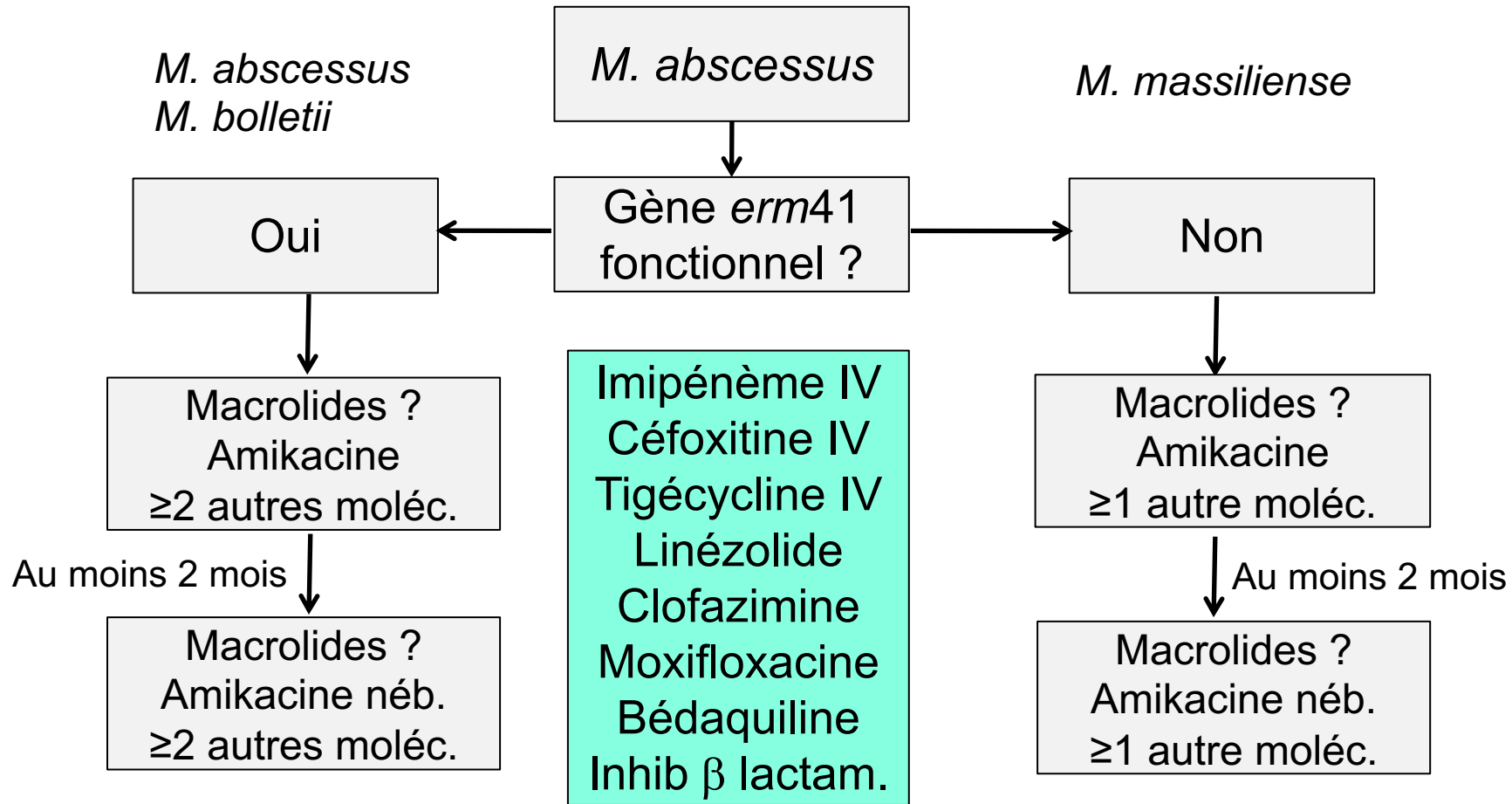
Sensibilité à la clarithromycine jours 3-5	Sensibilité à la clarithromycine jour 14	Implication génétique	Sous espèces de <i>M. abscessus</i>	Phénotype de sensibilité aux macrolides
Sensible	Sensible	Gène <i>erm41</i> dysfonctionnel	<i>M. a. massiliense</i>	Sensibilité aux macrolides
Sensible	Résistant	Gène <i>erm41</i> fonctionnel	<i>M. a. abscessus</i> <i>M. a. bolletii</i>	Résistance inductible aux macrolides
Résistant	Résistant	Mutation ponctuelle de l'ARN ribosomal 23S	N'importe laquelle	Résistance constitutive de haut niveau aux macrolides

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

***ii*: Should patients with NTM pulmonary disease be treated empirically or based on in vitro drug susceptibility test results?**

Recommendation

(...) In patients with *M. abscessus* pulmonary disease we suggest **susceptibility-based treatment** for macrolides and amikacin over empiric therapy (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect). **For macrolides, a 14-day incubation and/or sequencing of the *erm(41)* gene is required** in order to evaluate for potential inducible macrolide resistance.



M. abscessus
M. bolletii

M. abscessus

M. massiliense

Oui

Gène *erm41*
fonctionnel ?

Non

Macrolides ?
Amikacine
≥2 autres moléc.

Impénème IV
Céfoxitine IV
Tigécycline IV
Linézolide
Clofazimine
Moxifloxacine
Bédaquiline
Inhib β lactam.

Macrolides ?
Amikacine
≥1 autre moléc.

Au moins 2 mois ↓

Macrolides ?
Amikacine néb.
≥2 autres moléc.

↓ Au moins 2 mois

Macrolides ?
Amikacine néb.
≥1 autre moléc.

M. abscessus**Antibiotic regimen**

**Clarithromycin
sensitive isolates
or inducible
macrolide-resistant
isolates**

Initial phase: ≥ 1 month†
intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3 \times per week‡
and
intravenous tigecycline 50 mg twice daily
and where tolerated
intravenous imipenem 1 g twice daily
and where tolerated
oral clarithromycin 500 mg twice daily or oral azithromycin
250–500 mg daily
Continuation phase:
nebulised amikacin‡
and
oral clarithromycin 500 mg twice daily or azithromycin
250–500 mg daily
and 1–3 of the following antibiotics guided by drug
susceptibility results and patient tolerance:
oral clofazimine 50–100 mg daily§
oral linezolid 600 mg daily or twice daily
oral minocycline 100 mg twice daily
oral moxifloxacin 400 mg daily
oral co-trimoxazole 960 mg twice daily



Haworth CS, *et al. Thorax* 2017;**72**:iii1–ii64.



BTS 2017 : *M. abscessus*

**Constitutive
macrolide-resistant
isolates**

Initial phase: ≥ 1 month†

intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3× per week‡
and

intravenous tigecycline 50 mg twice daily
and where tolerated

intravenous imipenem 1 g twice daily

Continuation phase:

nebulised amikacin‡

and

2–4 of the following antibiotics guided by drug susceptibility
results and patient tolerance:

oral clofazimine 50–100 mg daily§

oral linezolid 600 mg daily or twice daily

oral minocycline 100 mg twice daily

oral moxifloxacin 400 mg daily

oral co-trimoxazole 960 mg twice daily



Haworth CS, *et al. Thorax* 2017;**72**:iii1–ii64.

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Mycobacterium abscessus (Questions XIX–XXI)

xx: In patients with *M. abscessus* complex pulmonary disease, how many antibiotics should be included within multidrug regimens?

Recommendation

In patients with *M. abscessus* pulmonary disease, we suggest a multidrug regimen that includes at least 3 active drugs (guided by in vitro susceptibility) in the initial phase of treatment (conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern

Mutational ^a	Inducible ^b	No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Susceptible	Susceptible	Initial phase ≥ 3	<i>Parenteral (choose 1–2)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^d Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^d Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern		No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Mutational ^a	Inducible ^b			
Susceptible	Resistant	Initial phase ≥ 4	<i>Parenteral (choose 2–3)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

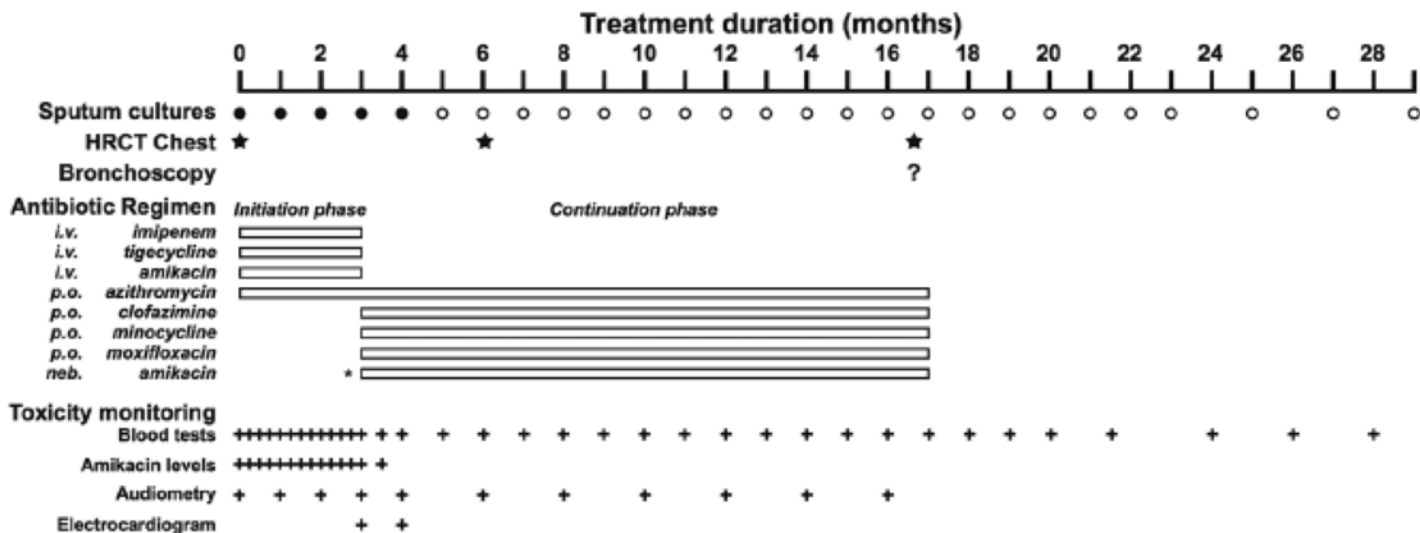
ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

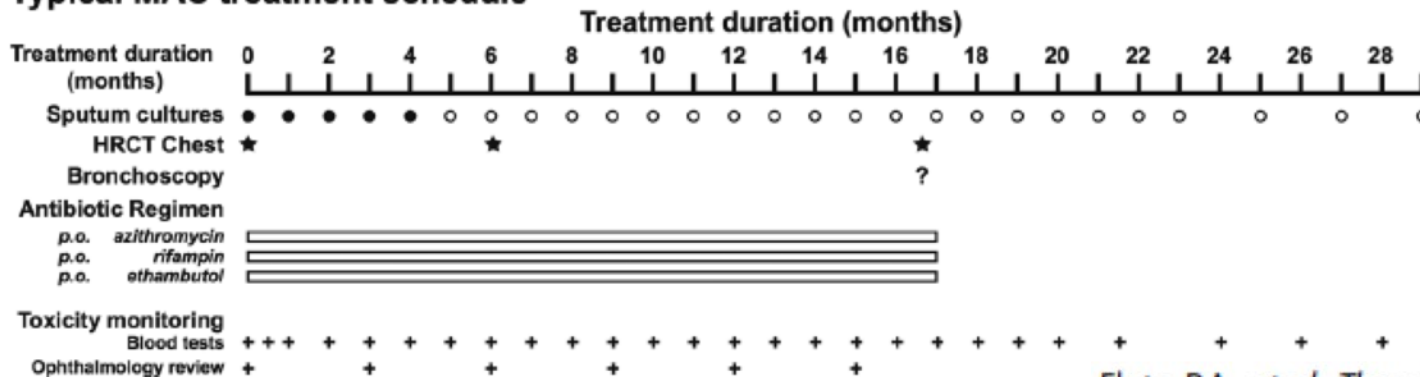
Macrolide Susceptibility Pattern

Mutational ^a	Inducible ^b	No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥ 4	<i>Parenteral (choose 2–3)</i> Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline <i>Oral (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation Phase ≥ 2	<i>Oral/inhaled (choose 2–3)</i> Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

Typical *M. abscessus* treatment schedule



Typical MAC treatment schedule



Assessing the microbiological response to treatment

- **Sputum samples** should be sent for mycobacterial culture **every 4 - 12 weeks during treatment** and **for 12 months after completing treatment** to assess the microbiological response.
- If there is **doubt** about persisting NTM infection despite negative sputum cultures, a **CT-directed bronchial wash** should be performed to assess the microbiological response to treatment.



Assessing the microbiological response to treatment

- In individuals who are **unable to expectorate sputum**, a CT scan followed by a **CT-directed bronchial wash after 6 and 12 months treatment** can be used to assess the microbiological response to treatment.



Assessing the radiological response to treatment

- A **CT scan** should be performed shortly **before starting NTM treatment** and at the **end of NTM treatment** to document the radiological response to treatment.



Role of Thoracic Surgery

- The role of lung resection surgery in the management of NTM-pulmonary disease should be **considered** at the **time of diagnosis** and revisited in individuals who develop **refractory disease**.
- Lung resection surgery for NTM-pulmonary disease may be indicated in individuals with **localised areas of severe disease**.



Role of Thoracic Surgery



- Lung resection surgery for NTM-pulmonary disease should only be performed **following expert multidisciplinary assessment** in a centre experienced in managing individuals with NTM-pulmonary disease.
- Individuals with NTM-pulmonary disease should be **established on antibiotic treatment prior to lung resection surgery** and should continue treatment for 12 months after culture conversion.

October 2017

BTS Guidelines 2017

Pour en savoir plus sur la chirurgie...

Lu M et al. *Breathe* 2018; 14: 288-301.

Lung Transplantation

- Individuals being considered for lung transplantation referral should be assessed for evidence of NTM-pulmonary disease.
- Isolation of NTM organisms including *M. abscessus* in potential lung transplant candidates should not preclude referral and assessment for lung transplantation.



Lung Transplantation

- Potential lung transplant candidates with evidence of NTM-pulmonary disease should be **treated** whenever possible prior to listing to either **eradicate** the organism or **lower bacterial load**.
- Individuals with previous or current *M. abscessus* infection or disease who are listed for lung transplantation should be **counselled** about the high **post-operative risk of developing invasive** and disseminated NTM disease which causes **significant morbidity** and necessitates **prolonged treatment** with a multidrug antibiotic regimen.



Relativement peu de nouvelles pistes...

Discovery

LCB01-0371

- Target 50S ribosome
- For *M. abs*

PIPD1

- Target MmpL3
- For *M. abs*

Indole-2-carboxamides

- Target MmpL3
- For *M. abs*

Thiacetazone derivatives

- Target FAS-II dehydratase
- For *M. avium* and *M. abs*

Clofazimine*

- Target NDH-2
- For *M. abs*

Tedizolid*

- Target 50S ribosome
- For NTM

Bedaquiline*

- Target ATP synthase
- For NTM

β -lactams with avibactam*

- Target penicilin-binding protein
- For *M. abs* and *M. avium*

Rifabutin*

- Target RNA polymerase
- For *M. abs*

Phase I/II

Clofazimine

- Target NDH-2
- For *M. avium* PD

Liposomal amikacin for inhalation (LAI)

- Target 30S ribosome
- For *M. abs* PD

Nitric oxide

- Enhance host defense
- Produce reactive nitrogen intermediates
- For CF patients with NTM (especially *M. abs*)
- From AiT therapeutics

Gaseous nitric oxide (gNO)^a

- Enhance host defense
- Produce reactive nitrogen intermediates
- For NTM
- Thiolanox[®] from novoteris

Phase III

Liposomal amikacin for inhalation (LAI)

- Target 30S ribosome
- For refractory MAC PD

Clarithromycin vs azithromycin

- Target 50S ribosome
- For MAC PD

Clarithromycin vs moxifloxacin

- Target DNA gyrase
- For *M. xenopi* PD

Phase IV

Linezolid

- Target 50S ribosome
- For NTM disease

Mechanism of action

- Inhibition of cell wall synthesis
- Inhibition of protein synthesis
- Inhibition of nucleic acid synthesis
- Other mechanisms

CONCLUSION

- Mycobactéries non tuberculeuses : le pneumologue reste au centre de la décision thérapeutique → décision médicale PARTAGÉE (outils d'aide ++)
- Balance bénéfices/risques à considérer +++ pour décider
- **De nouvelles recommandations, les premières depuis 2007 → BTS + ATS/ERS/ESCMID/IDSA**
- **MAC : macrolides +++ (clarithro ou azithro ? → CLAZI, PHRC national); probablement OK pour diminuer la dose d'éthambutol si ATCD ophtalmo/rénaux**
- MAC réfractaires : nébulisations d'amikacine liposomale
- *M. kansasii* : isoniazide-rifampicine-éthambutol
- *M. xenopi* : macrolides-rifampicine-éthambutol (CaMoMy)
- *M. abscessus* subsp. *abscessus* : traité compliqué, attaque IV, peu de succès

Un avis par mail est toujours possible...

Centre National de Référence des
Mycobactéries et de la Résistance
des Mycobactéries aux
Antituberculeux (Pitié Salpêtrière)



CHU Amiens-Picardie (Pr Claire
Andrejak)

xavier.blanc@chu-nantes.fr